



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
96.455			
Requerente (71): FÁRMITALIA CARLO ERBA S.R.L., italiana, industrial, com sede em Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milão, Itália			
Inventores (72): NICOLA MONGELLI, GIOVANNI BIASOLI, ALFREDO PAIO, MARIA GRANDI, MARINA CIOMEI			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
11.01.1989	GB	9000644.6	
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS UREÍDICOS DE COMPOSTOS POLI-4-AMINO-2-CARBOXI-1-METÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
<p>Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral</p> <p>(I)</p>			

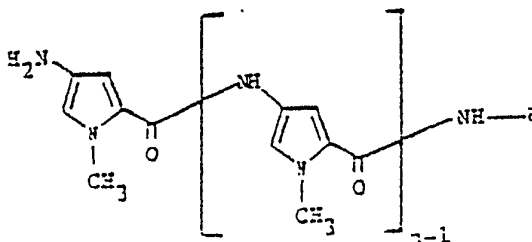


Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

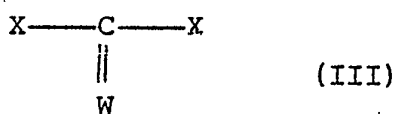
2

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



(II)

ou um seu sal, com um composto de fórmula geral



e em transformar, eventualmente, um composto livre de fórmula geral I em um seu sal; e/ou em obter, eventualmente, um composto livre de fórmula geral I a partir de um seu sal.

Estes compostos, que suprimem o crescimento de novos vasos sanguíneos, são utilizados como inibidores da angiogénese.

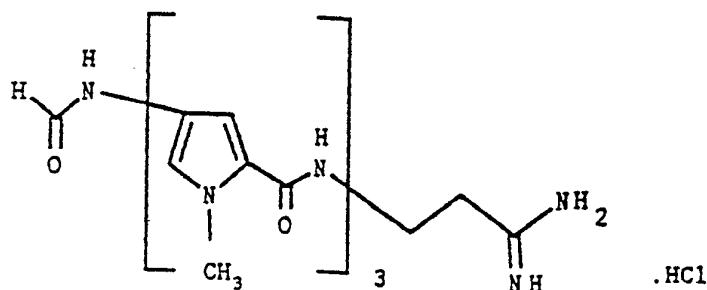
(Dr. ~~Jorge~~ Garin)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

5

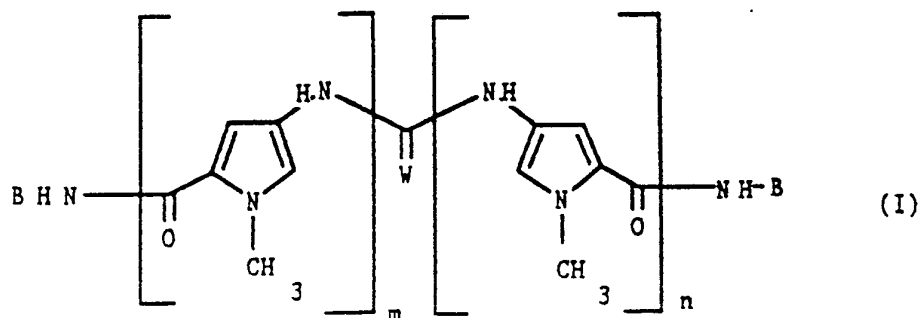
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS UREÍDICOS DE COMPOSTOS
POLI-4-AMINO-2-CARBOXI-1-METÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados ureídicos de compostos pirrólicos substituídos e a composições farmacêuticas que os contêm. Os derivados pirrólicos da presente invenção podem considerar-se derivados da distamicina A que é um composto conhecido com a fórmula seguinte :



A literatura que se refere à Distamicina A inclui, por exemplo, NATURE 203, 1064 (1964).

A presente invenção proporciona derivados ureídicos de compostos carbo-pirrólicos substituídos com a fórmula geral (I)



na qual

m e n , iguais, representam, cada um, um número inteiro de 1 a 3;

W representa um átomo de oxigênio ou de enxofre;
cada um dos símbolos B , iguais, representa

- (a) um núcleo carbocíclico eventualmente condensado e eventualmente saturado comportando como substituinte(s) um ou mais grupos ácidos;
- (b) um núcleo heteromonocíclico ou heterobícíclico eventualmente saturado com um ou mais heteroátomos escolhidos entre átomos de azoto, oxigênio ou enxofre e comportando, como substituinte(s) um ou mais grupos ácidos;

- (c) um resto de um açúcar piramílico ou furanílico comportando, como substituinte(s) um ou mais grupos ácidos; ou
- (d) um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2(\text{CHA})_r\text{CH}_2\text{A}$, na qual cada um dos símbolos A, iguais ou diferentes, representa um grupo ácido e r representa zero ou o número inteiro 1 ou 2;

e aos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Quando dois ou mais grupos ácidos estão presentes num grupo representado por B como definido nas alíneas a), b) e c), podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de grupos ácidos de acordo com a definição do grupo B citada anteriormente nas alíneas a), b), c) e d), por exemplo, podem ser os que se escolhem no grupo que incluem os grupos dos ácidos sulfônico, sulfúrico, sulfâmico, sulfínico, fosfórico, fosfônico, fosfâmico ou grupos de ácidos carboxílicos, isto é SO_3H , SO_4H , SO_3NH_2 , SO_2H , PO_4H_2 , PO_3H_2 , PO_3NH_2 e CO_2H .

De preferência os grupos representados de B como definidos nas alíneas a), b) e c) contêm como substituintes 1 a 3 destes grupos ácidos.

Quando B representa um núcleo como definido na alínea a) esse grupo é por exemplo um grupo fenil ou naftil. Quando B repre-

senta um núcleo como definido na alínea b), este é por exemplo um grupo tetra-hidropirânico ou tetra-hidrofurânico. Quando B representa um resíduo de um açúcar como definido na alínea c) este é por exemplo um resíduo derivado da glucose ou da ribose.

Quando B representa um grupo como definido na alínea d) r de preferência representa 2.

Como já citado antes, a presente invenção inclui no seu âmbito também os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmula geral (I).

Exemplo de sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são os sais com bases inorgânicas como por exemplo os hidróxidos de sódio, potássio, cálcio e alumínio ou os sais com bases orgânicas como por exemplo a lisina, arginina, N-metil-glucamina, trietilamina, trietanolamina, dibenzilamina, metilbenzilamina, di-(2-etil-hexil)-amina, piperidina, N-etilpiperidina, N,N-dietil-aminoetilamina, N-etilmorfolina, β -fenetilamina, N-benzil- β -fenetilamina, N-benzil-N,N-dimetilamina e outras aminas orgânicas aceitáveis.

Os compostos de acordo com a presente invenção que são preferidos são os compostos de fórmula geral (I),

em que

m e n, representam, iguais ou diferentes, cada um, o número 2;

W representa um átomo de oxigênio;

cada um dos grupos representados por B, que são iguais, representam

- a') um núcleo carbocíclico insaturado ou um núcleo carbocíclico condensado contendo como substituintes 1 a 3 grupos ácidos;
- b') um núcleo tetra-hidropiraniolo ou tetra-hidrofurilo contendo como substituintes 1 a 3 grupos ácidos; ou
- c') um resíduo glucosefuranosilo contendo como substituintes 1 a 3 grupos ácidos; e os seus sais aceitáveis em farmácia.

Exemplos específicos de compostos preferidos da presente invenção são os seguintes :

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilamino))bis(1,3-naftaleno-di-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(3,5-naftaleno-di-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2,5-naftaleno-di-sulfônico);



Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2,4-naftaleno-di-
-sulfónico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,6-naftaleno-di-
-sulfónico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2,6-naftaleno-di-
-sulfónico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(3,6-naftaleno-di-
-sulfónico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,5-naftaleno-di-
-sulfónico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1-naftaleno-sulfó-
nico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis (3-naftaleno-sulfó-
nico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-
-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(5-naftaleno-sulfó-
nico);

7-

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,3,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Ácido de 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2,3,5-naftaleno-sulfônico);

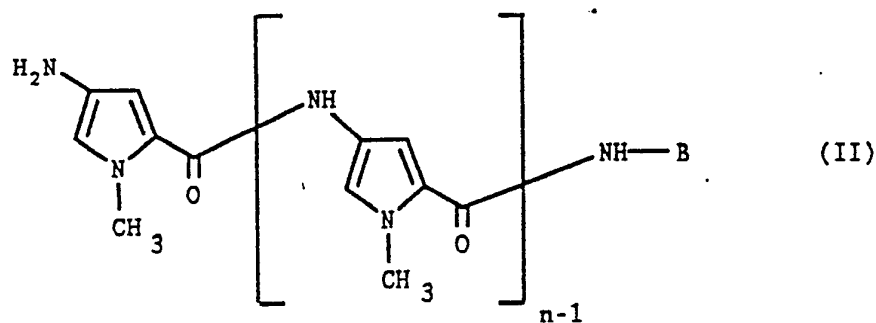
2,2'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2-deoxi-D-glucose-6-sulfato);

e

2,2'(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolecarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(2-deoxi-D-glucose-6-fosfato);

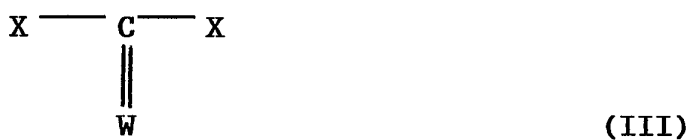
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico em particular os sais de sódio e os sais de potássio.

Os compostos da presente invenção e os seus sais, podem preparar-se pelo processo que consiste em se fazer reagir um composto de Fórmula geral (II)



na qual

n e **B** têm os significados definidos antes, ou um seu sal, com um composto de fórmula geral (III)



na qual

W tem o significado definido antes e cada um dos grupos representados por **X**, iguais ou diferentes, são grupos facilmente removíveis e, eventualmente, em se salificar um composto de fórmula geral (I) obtido deste modo, e/ou, eventualmente obter-se um composto sob a forma livre, de fórmula geral (I) a partir de um seu sal.

Um sal de um composto de fórmula geral (II) pode ser um sal com bases inorgânicas, por exemplo com os sais citados anteriormente, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, da presente invenção, preferindo-se os sais de sódio e de potássio.

Exemplos preferidos de grupos facilmente removíveis, de acordo com o significado definido para X são átomos de halogênio, em particular o cloro ou outros grupos facilmente deslocáveis tais como imidazolilo, triazolilo, p-nitrofenoxi ou triclorofenoxi.

A reação de um composto de fórmula geral (II) ou de um seu sal com um composto de fórmula geral (III) é um processo análogo e pode ser realizado de acordo com métodos convencionais; por exemplo de acordo com as condições descritas na química orgânica para este tipo de reação, isto é para a síntese de derivados de ureia.

De preferência, quando num composto de fórmula geral (III) X representa um átomo de halogênio por exemplo de cloro, a reação pode realizar-se numa relação molar de um composto de fórmula geral (II) ou de um seu sal; o composto de fórmula geral (III) de cerca de 1:1 a cerca de 1:4. Realiza-se a reação de preferência no seio de solventes orgânicos tais como o dimetilsulfóxido, a hexametilfosfotriamida, a dimetilacetamida ou, de preferência a dimetilformamida ou as suas misturas aquosas ou a mistura água/dioxano ou misturas de água/tolueno, na presença de uma base

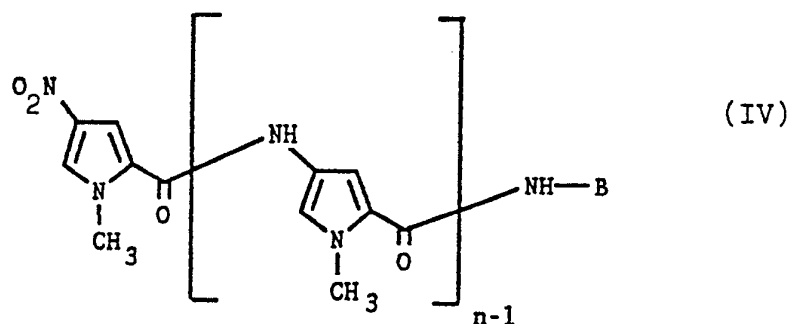
orgânica como por exemplo a trietilamida ou a diisopropiletilamina ou de uma base inorgânica como por exemplo o carbonato de hidrogênio e sódio ou acetato de sódio. A temperatura da reação pode variar entre cerca de -10°C e cerca de 50°C e o tempo entre cerca de 1 a cerca de 12 horas.

Os compostos de fórmula geral (I), preparados de acordo com os processos descritos anteriormente, podem purificar-se de acordo com métodos convencionais, tais como a cromatografia em gel de sílica ou em coluna de alumina e/ou por recristalização em solventes orgânicos, tais como alcoóis alifáticos inferiores ou a dimetilformamida.

Analogamente, a salificação de um composto de fórmula geral (I) pode realizar-se de acordo com métodos convencionais.

Os compostos de fórmula geral (II) podem obter-se de acordo com processos conhecidos.

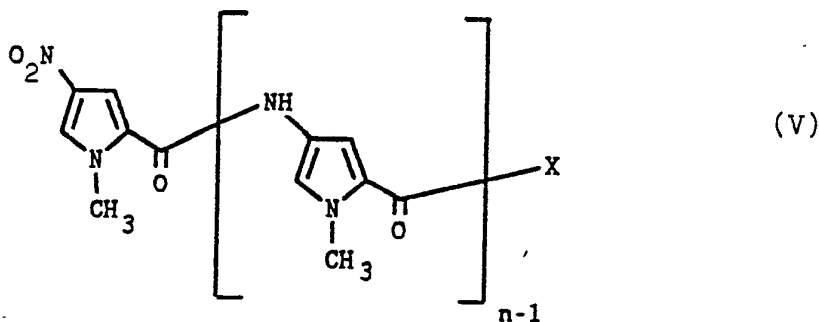
Por exemplo, um composto de fórmula geral (II) pode obter-se por redução de um composto de fórmula geral (IV)



em que

n e B têm os significados definidos antes, mediante a aplicação de métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula geral (IV) podem obter-se mediante a reacção de uma amina de fórmula geral $B-NH_2$, na qual B tem o significado definido antes com um composto de fórmula geral (V)

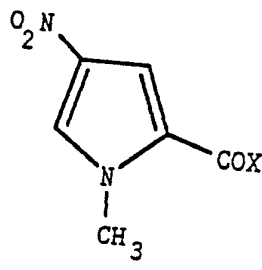


na qual

n e X têm os significados definidos antes.

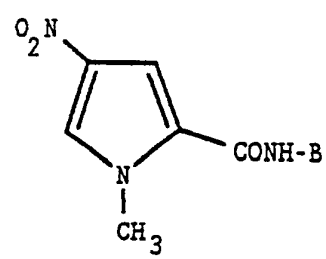
Também a reacção de uma amina de fórmula geral $B-NH_2$ com um composto de fórmula geral (V) é um processo bem conhecido.

Alternativamente um composto de fórmula geral (IV) na qual n representa 2 ou 3 pode obter-se por um processo que inclui diversas fases entre as quais a reacção de um composto de fórmula geral (VI)



(VI)

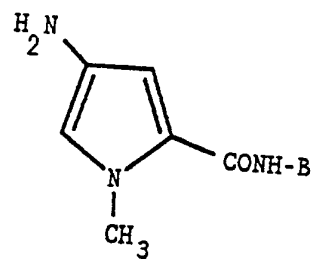
na qual X tem o significado definido antes, com uma amina de fórmula geral B-NH₂ na qual B tem o significado definido antes. A reacção, que pode realizar-se de acordo com métodos conhecidos, proporciona compostos de fórmula geral (VII)



(VII)

na qual
B tem o significado definido antes.

Um composto de fórmula geral (VII) é reduzido de acordo com métodos conhecidos para proporcionar um composto de fórmula geral (VIII).



(VIII)

na qual

B tem o significado como definido antes, que por sua vez se faz reagir com um composto de fórmula geral (VI), como definido anteriormente, obtendo-se deste modo um composto de fórmula geral (IV), como definido anteriormente, na qual *n* representa 2.

Se um composto de fórmula geral (IV), na qual *n* representa 3 é o composto que se pretende, é necessário uma fase posterior de redução e acilação.

Os compostos de fórmula geral (V), são compostos conhecidos e podem obter-se, por exemplo, de acordo com "Heterocycles, vol. 27, Nº 8, pp. 1945-52, 1988.

Os compostos de fórmula geral (VI) e a amina de fórmula geral $B-NH_2$ são produtos conhecidos ou podem ser facilmente obtidos de acordo com métodos convencionais.

FARMACOLOGIA

Descobriu-se que os compostos da presente invenção apresentam actividade como inibidores da angiogénese.

Inibidor da angiogénese significa um agente capaz de suprimir o aparecimento de novos vasos sanguíneos. Portanto os compostos da

presente invenção são úteis para o tratamento de diversos estados patológicos dos mamíferos, incluindo os seres humanos, em que o aparecimento de novos vasos sanguíneos é prejudicial, por exemplo, nas inflamações crónicas, na retinopatia diabética, na psoríase, na artrite reumatóide e no desenvolvimento de tumores. Em particular, na terapêutica do cancro, os compostos da presente invenção podem administrar-se sozinhos ou em associação com agentes anti-tumorais, tais como, a doxorubicina, o etoposido, fluorouracilo, o mefalan/ciclofosfamida, bleomicina, vinplastina ou mitomicina.

A actividade inibidora da angiogénese dos compostos da presente invenção é demonstrada, por exemplo, através do facto deles apresentarem uma actividade no teste da membrana corioalantóica, de acordo com o método de Folkman (*Nature*, 297, 307 (1982)).

Além disso descobriu-se que os compostos da presente invenção são dotados de uma actividade neutralizadora de α -TNF e portanto podem ser aplicados em seres humanos com fins profilácticos e/ou terapêuticos em qualquer doença que se sabe que α -TNF tem um desempenho nocivo. Habitualmente, estas doenças são a caquexia, o choque séptico, rejeição de implantes pelo hospedeiro, SIDA, malária cerebral, artrite reumatóide.

A actividade que inibe α -TNF, dos compostos de acordo com a presente invenção demonstra-se, por exemplo, pelo facto desses compostos serem inibidores activos da actividade citotóxica de α -TNF humano em células de murganho LM não tratado.



Os compostos da presente invenção podem administrar-se pelas vias normais, por exemplo, via parentérica, e.g. por injeção ou perfusão endovenosa, intramuscular, subcutânea, por via tópica ou oral. A dose depende da idade, peso e doença e da via de administração.

Por exemplo, uma dose apropriada para administração a um humano adulto pode variar entre cerca de 0,5 e 300 mg por dose 1-4 vezes ao dia.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem conter o composto de fórmula geral (I) como componente activo, em associação com um ou mais excipientes e/ou veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

As composições farmacêuticas desta invenção preparam-se habitualmente de acordo com métodos convencionais e são administrados de uma forma posológica apropriada.

Por exemplo, soluções para injeção ou para perfusão endovenosa podem conter como veículo, por exemplo, água estéril ou de preferência podem-se apresentar sob a forma de soluções em cloreto de sódio isotónico estéril.

Suspensões ou soluções para injeção intramusculares podem conter, conjuntamente com o componente activo, um veículo aceitável

em farmácia, por exemplo água, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo propileno glicol, estéreis e eventualmente uma quantidade de cloridrato de lidocaína apropriada.

Nas formas para aplicação tópica, por exemplo, cremes, loções ou pastas, para uso em dermatologia, o componente activo pode misturar-se com excipientes e/ou agentes emulsificantes convencionais oleosos.

As formas orais sólidas, por exemplo, comprimidos e cápsulas podem conter, conjuntamente com o componente activo, cargas, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho e amido de batata; agentes lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácidos esteáricos, estearato de magnésio ou estearato de cálcio e/ou poli-etileno glicóis; agentes ligantes, por exemplo, amidos, gomas arábicas, gelatina, metilcelulose, carboximetil celulose, polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, por exemplo, o amido, ácido algínico, alginatos, glicolato de amido e sódio; misturas efervescentes, agentes corantes, apaladantes, agentes solidificantes, por exemplo, lecitina, polissorbatos, laurissulfatos: e, de um modo geral, substâncias não tóxicas farmacologicamente inactivas utilizadas nas composições farmacêuticas. As preparações farmacêuticas citadas anteriormente podem ser preparadas de um modo conhecido, por exemplo, por processos de mistura, granulação, compressão, de revestimento com açúcar ou por processos de "film-coating".

Além disso, de acordo com a presente invenção, proporciona-se um método para o tratamento de situações patológicas em que o crescimento de novos vasos é prejudicial, por exemplo, na inflamação crônica, na retinopatia diabética, na psoríase, na artrite reumatóide e nos tumores em mamíferos que necessitem desse tratamento incluindo nos seres humanos, e que consiste na administração aos referidos mamíferos de um composto da presente invenção.

Como parte da presente invenção incluem-se os produtos que contêm composto de fórmula geral (I) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e uma quantidade biologicamente activa de um agente activo diferente, sob a forma de uma preparação associada para uso simultâneo preparado ou sequencial no tratamento de doenças em que α -TNF desempenha um papel nocivo.

O termo "método associado" para o tratamento significa a incluir a administração separada ou substancialmente simultânea dum composição que contém uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (I), ou de um seu sal aceitável em farmácia e uma composição farmacêutica contendo uma quantidade que proporcione eficácia terapêutica de um agente farmacêuticamente activo diferente.

Os agentes activos que podem ser incluídos com o composto da presente invenção ou, alternativamente, que se podem adminis-

trar num método de tratamento associado, dependendo da doença a curar, é, por exemplo, a gama globulina, a globulina imune e os produtos de anti-corpos monoclonais, antibióticos e produtos antimicrobianos. Habitualmente os agentes antimicrobianos podem ser a penicilina conjuntamente com um aminoglicosido (por exemplo, gentamicina, tobramicina). Contudo podem-se utilizar vários agentes muito conhecidos, por exemplo, a cefalosporinas.

Os exemplos que seguem ilustram mas não limitam a presente invenção.

EXEMPLO 1

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1,5-naftaleno-di-sulfónico).

A uma solução de cloridrato do sal dissódico do ácido 8-(amino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))(1,5-naftaleno-di-sulfónico) (0,6 g, $1,02 \cdot 10^{-3}$ mole) em 20 ml de água adicionaram-se 0,328 g (4 mmoles) de acetato de sódio sob agitação. Arrefeceu-se este conjunto para a temperatura de 0°C num banho de gelo e sal, e em seguida adicionou-se 1 ml (cerca de 4 equivalentes) de fosgênio, gota a gota. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de 0°C.

Evaporam-se os dissolventes sob o vácuo e retomou-se o resíduo com metanol e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado e submeteu-se o resíduo a cromatografia numa coluna de gel de sílica com cloreto de metileno: metanol: 60:40 como agente eluente, obtendo 0,16 g do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1660, 1640, 1585, 1180, 1030.

R.M.N. (DMSO-d6): δ 3,84 (3H, s); 3,85 (3H, s); 6,80 (1H, d);
7,07 (2H, m); 7,41 (2H, m); 7,92 (2H, dd);
8,12 (1H, s); 8,27 (1H, dd); 9,07 (1H, dd);
9,90 (1H, bs); 12,27 (1H, bs).

F.A.B.-E.M.: m/z 1209; $M^{\dagger}+1$; 1231, $M^{\dagger}+23$; 1128, M-80

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 316 (331), 229 (478)

Por métodos análogos podem-se obter os compostos seguintes :

Sal dissódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(3-naftaleno-sulfônico)

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3430 b, 1640, 1585, 1200, 1030

R.M.N. (DMSO-d6): δ 3,84 (6H, s); 6,86 (1H, d); 7,05 (1H, d);
7,24 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,54 (2H, m);
7,70 (1H, dd); 7,90 (2H, m); 8,15 (1H, d);
8,15 (1H, d); 8,95 (1H, bs); 9,94 (1H, bs);
10,03 (1H, bs);

F.A.B.-E.M.: m/z 1005, $M^{\dagger}+H$; 1027, $M^{\dagger}+Na$

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 304 (366), 226 (1002)



Sal dissódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(1-naftaleno-sulfônico);

Sal dissódico do ácido 8-8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonilimino))bis(5-naftaleno-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,3-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8-8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(3,5-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,5-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,4-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8-8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,6-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,6-naftaleno-di-sulfônico); e

Sal tetrassódico do ácido 8-8'-(carbonil-bis)imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(3,6-naftaleno-di-sulfônico).

EXEMPLO 2

Sal hexassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

A uma solução de cloridrato do sal dissódico do ácido 8-(amino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico) (2,19 g, 3 mmoles) em 60 ml de água e 15 ml de dioxano, adicionaram-se, sob agitação, 0,984 g (12 mmoles) de acetato de sódio. Arrefeceu-se este conjunto para a temperatura de 8°C num banho de gelo e em seguida adicionaram-se 3 ml (cerca de 6 mmoles) de uma solução de fosgênio a 20% em tolueno. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura de 8°C aproximadamente.

Evaporaram-se os solventes sob o vácuo e retomou-se o resíduo com metanol. Após filtração dos sais, evaporou-se o filtrado e cromatografou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica com cloreto de metileno: metanol: água 60:40:4 como eluente, obtendo-se 0,82 g do composto em título.



I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1590, 1190, 1030

R.M.N. (DMSO-d6): δ 3,80 (3H, s); 3,83 (3H, s); 6,80 (1H, d);
7,06 (2H, m); 7,40 (1H, d); 7,88 (1H, d);
7,99 (1H, d); 8,02 (1H, bs); 8,57 (1H, d);
9,33 (1H, d); 9,91 (1H, bs); 12,29 (1H, bs).

F.A.B.-E.M. m/z 1411, M^- -H; 1389, M^- -Na

U.V. (H_2O) nm: λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 311 (266), 233 (559).

Por métodos análogos podem-se preparar os compostos seguintes :

Sal hexassódico do ácido 8-8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(1,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(2,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(1,3,6-naftaleno-tri-sulfônico); e

Sal hexassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(2,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

EXEMPLO 3

Cloridrato do sal trissódico do ácido 8-(amino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

O composto designado por sal trissódico do ácido 8-(nitro-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico) (2,17 g=3 mmoles) dissolveu-se numa mistura de 120 ml de água e 3 ml de ácido clorídrico 1N e reduziu-se na presença de paládio como catalisador, sob carvão a 10%, 900 mg, sob uma pressão de hidrogénio de 50 p.s.i. durante 3 horas. Filtrou-se o catalisador e concentrou-se sob vácuo até à secura a solução resultante, obtendo-se 2,1 g do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1520, 1190, 1030

R.M.N. (DMSO-d₆): δ 3,85 (3H, s); 3,90 (3H, s); 7,1 (3H, m);
7,4 (1H, d); 7,95 (2H, m); 8,60 (1H, d);
9,35 (1H, d); 10,1 (4H, bs); 12,3 (1H, bs).

EXEMPLO 4

Sal trissódico do ácido 8-(Nitro-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).



A uma solução do cloridrato do sal trissódico do ácido 8-(amino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino)(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico) (1,824 g, 3 mmoles) em 45 ml de água e 1 ml de hidróxido de sódio 1N, adicionaram-se, sob agitação, 0,492 g (6 mmoles) de acetato de sódio. Arrefeceu-se a solução para a temperatura de 5°C num banho de gelo e em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de (4-nitro-N metil-2-pirrolo) carbonilo (0,567 g, 3 mmoles) em 30 ml de dioxano, durante 1 hora. Agitou-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura de 5°C, acidificou-se para um pH de 4 com ácido clorídrico 1N e evaporou-se até à secura sob vácuo. Tratou-se o resíduo com 300 ml de acetato de etilo, agitou-se durante 1 hora e filtrou-se para se obterem 2,1 g do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1650, 1520, 1305, 1195, 1030

R.M.N. (DMSO-d₆; 80 M.Hz.) δ 3,89 (3H, s); 3,99 (3H, s);
7,18 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,70 (1H, d);
8,02 (2H, m); 8,2 (1H, d); 8,63 (1H, d);
9,41 (1H, d); 10,45 (1H, bs); 12,42 (1H, bs).

EXEMPLO 5

Cloridrato do sal trissódico do ácido 8-(amino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino)(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

Uma solução de 1,803 g (3 mmoles) do sal trissódico do ácido 8-(nitro-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino-(1,3,5-nafta-

leno-tri-sulfônico) em 120 ml de água e 3 ml de ácido clorídrico 1N foi reduzida na presença de paládio sob carvão a 10% (800 mg), sob uma pressão de hidrogênio de 50 p.s.i. durante 4 horas. Filtrou-se o catalisador e concentrou-se sob vácuo até à secura a solução resultante, obtendo-se 1,8 g do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1520, 1190, 1030.

R.M.N. (DMSO-d₆): δ 3,9 (3H, s); 7,11 (1H, d); 7,29 (1H, d);
8,04 (2H, m); 8,6 (1H, d); 9,88 (1H, d);
10,04 (3H, b s); 12,39 (1H, b s).

EXEMPLO 6

Sal trissódico do ácido 8-(nitro-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino-(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

Uma solução de sal trissódico do ácido 8-amino, 1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico (1,347 g=3 mmoles) em 45 ml de água, adicionaram-se, sob agitação, 0,492 g (6 mmoles) de acetato de sódio. Arrefeceu-se a solução até à temperatura de 5°C num banho de gelo e em seguida adicionou-se uma solução de 0,943 g (5 mmoles) de cloreto de (4-nitro-N metil-2-pirrolo) carbonilo em 45 ml de dioxano, gota a gota, durante 1 hora. Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura de 5°C, acidificou-se para um pH de 4 com ácido clorídrico 1N e evaporou-se à secura sob vácuo.

Tratou-se o resíduo com 300 ml de acetato de etilo, agitou-se durante 1 hora e filtrou-se para se obter 1,7 g do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1650, 1530, 1305, 1200, 1030.

R.M.N. (DMSO-d₆): δ 3,96 (3H, s); 7,84 (1H, d); 8,06 (2H, m);
8,15 (1H, d); 8,63 (1H, d); 9,4 (1H, d);
12,55 (1H, bs).

EXEMPLO 7

Sal tetrapotássico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))bis(1,3-naftaleno-di-sulfônico).

A uma solução de 160 mg (0,24 mmoles) do cloridrato do sal dipotássico do ácido 7-(amino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))(1,3-naftaleno-di-sulfônico em 15 ml de água e 10 ml de dioxano, adicionaram-se, sob agitação, 50 mg (0,51 mmoles) de acetato de potássio. Adicionou-se gota a gota durante meia hora e à temperatura ambiente uma solução a 20% de foscênio em tolueno (0,5 ml \approx 1 mmol) diluída com 2 ml de dioxano. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Evaporaram-se os dissolventes sob vácuo, e cromatografou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica com cloreto de metileno: metanol:água a 40:60:6 como eluente obtendo-se 90 mg do composto em título.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3450 (b); 1650; 1580; 1530; 1190; 1030.

R.M.N. (DMSO-d6): δ 3,84 (3H, s); 3,87 (3H, s); 6,80 (1H, d);
7,05 (1H, d); 7,18 (1H, d); 7,33 (1H, d);
7,86 (2H, m); 8,00 (1H, d); 8,16 (1H, bs);
8,21 (1H, d); 8,95 (1H, bs); 9,86 (1H, bs);
10,21 (1H, bs).

U.V. (H_2O) mm^{-1} λ_{max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 316,8 (371), 248,95 (444)

F.A.B. M.J.: m/z : 1273 (M^+H); 1311 (M^+K).

Aplicando-se um processo análogo podem-se obter os compostos seguintes :

Sal dissódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(1-naftaleno-sulfônico);

Sal dissódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(2-naftaleno-sulfônico);

Sal dissódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(3-naftaleno-sulfônico);

Sal dissódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(4-naftaleno-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(2,3-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis-(2,4-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,5-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,5-naftaleno-di-sulfônico);

Sal do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(3,5-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,6-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,6-naftaleno-di-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(3,6-naftaleno-di-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 7-7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(1,3,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,4,6-naftaleno-tri-sulfônico);

Sal hexassódico do ácido 7,7'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2,3,5-naftaleno-tri-sulfônico);

2,2'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2-deoxi-D-glucose-6-sulfato)dissódico;

2,2'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(2-deoxi-D-glucose-6-fosfato) dissódico;

Sal dissódico do ácido 5,5'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(8-quinolino-sulfônico);

Sal dissódico do ácido 5,5'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(6-quinolino-sulfônico);

Sal tetrassódico do ácido 8,8'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(5,7-quinolino-di-sulfônico; e

Sal tetrassódico do ácido 5,5'-(carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino(N-metil-4,2-pirrolo)carbonil-imino))bis(6,8-quinolino-di-sulfônico).

EXEMPLO 8

Ácido 8,8'-carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))bis(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico).

Uma solução de 400 mg do sal hexassódico do ácido 8,8'-carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-carbonil-imino))bis(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico) em 10 ml de água, foi cromatografada numa coluna de Amberlite 1R-120(H) (20 ml) tendo como eluente a água.

Evaporou-se a solução à secura sob vácuo, obtendo-se 0,3 g do composto em título.

EXEMPLO 9

Solução injectável a 40 mg/ml (I.M.)

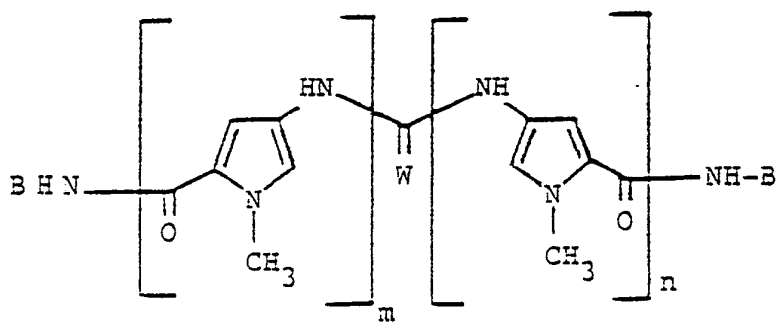
Pode preparar-se uma composição farmacêutica injectável por dissolução de 40 g do sal hexassódico do ácido 8,8'-carbonil-bis(imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-(N-metil-4,2-pirrolo)-



-carbonil-imino)) bis(1,3,5-naftaleno-tri-sulfônico) em 1000 ml
de água para injectáveis e distribuir-se por ampolas de 1-10 ml.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

na qual

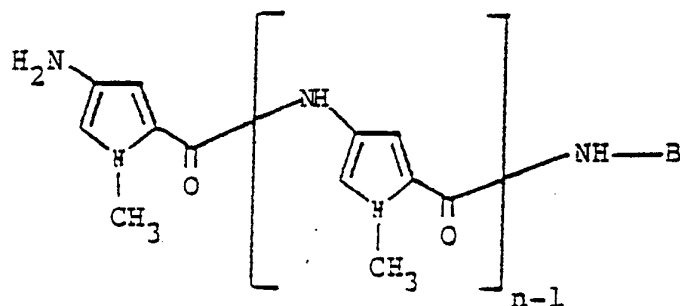
m e n, iguais, representam, cada um, um número inteiro de 1 a 3;

W representa um átomo de oxigênio ou de enxofre;

cada um dos símbolos B, iguais, representa

- (a) um núcleo carbocíclico eventualmente condensado e eventualmente saturado comportando como substituinte(s) um ou mais grupos ácidos;
- (b) um núcleo heteromonocíclico ou heterobícíclico eventualmente saturado com um ou mais heteroátomos escolhidos entre átomos de azoto, oxigênio ou enxofre e comportando, como substituinte(s), um ou mais grupos ácidos;
- (c) um resto de um açúcar piranílico ou furanílico comportando como substituinte(s) um ou mais grupos ácidos; ou
- (d) um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2(\text{CHA})_r\text{CH}_2\text{A}$, na qual cada um dos símbolos A, iguais ou diferentes, representa um grupo ácido e r representa zero ou o número inteiro 1 ou 2;

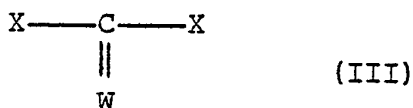
e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(II)

na qual

n e B têm os significados definidos antes, ou um seu sal, com um composto de fórmula geral



na qual

W tem os significados definidos antes, e cada um dos símbolos X, iguais ou diferentes, representa um grupo facilmente eliminável, e de se salificar, eventualmente, um composto de fórmula geral I assim obtido; e/ou de se obter, eventualmente, um composto livre de fórmula geral I a partir de um seu sal.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual m e n representam, cada um, o número inteiro 2; W representa um átomo de oxigênio; cada um dos símbolos B, iguais, representa (a') um nú-

cleo carbocíclico insaturado ou condensado comportando como substituinte(s) 1 a 3 grupos ácidos; (b') um núcleo tetra-hidropirânico ou tetra-hidrofuranílico comportando como substituinte(s) 1 a 3 grupos ácidos; ou (c') um resto glucose-furanosilo comportando como substituinte(s) 1 a 3 grupos ácidos; e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual cada um dos grupos ácidos é escolhido, independentemente entre grupos de ácidos sulfónicos, sulfúricos, sulfâmicos, sulfínicos, fosfóricos, fosfónicos, fosfâmicos ou carboxílicos, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas capazes de suprimirem o crescimento de novos vasos sanguíneos, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva, compreendida entre 0,5 mg e 300 mg de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal, com um veículo e/ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

