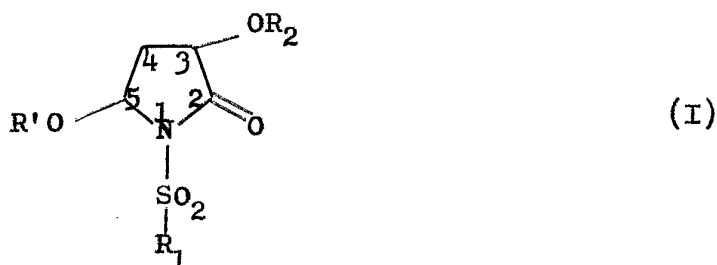


Memória descritiva referente à patente de invenção de ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 35, Bd des Invalides, 75007 Paris, França, (inventores: Emilio Toja, Carlo Gorini, Fernando Barzaghi e Giulio Galliani, residentes na Itália), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE 1-ARILSULFONIL 2-OXO 5-ALCOXI PIRROLIDINA"

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção tem como objecto um processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral (I):



na qual R' e R₂, iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo, linear, ramificado ou cíclico, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo alcenilo que contém 2 a 8 átomos de carbono, um grupo acilo que contém 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo que contém 7 a 15 átomos de carbono, R₁ representa um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono eventualmente substituído ou um gru-

po heterocíclico aromático mono ou policíclico eventualmente substituído.

Os compostos com a fórmula (I) podem existir sob diferentes formas diastereoisómeras e a invenção tem como objecto estas diferentes formas diastereoisómeras assim como as suas misturas.

O termo grupo alcoilo significa preferivelmente um grupo que contém 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo o grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo, n-pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo.

O termo grupo alcenilo significa preferivelmente um grupo etenilo, propenilo, butenilo.

O termo grupo alcilo significa preferivelmente um grupo acetilo, propionilo ou butirilo.

O termo grupo aralcoilo significa preferivelmente um grupo benzilo ou fenetilo.

O termo grupo arilo significa preferivelmente o grupo fenilo ou naftilo.

O termo grupo heterocíclico significa preferivelmente um grupo tienilo, furilo, piranilo, piridilo, benzo-furanilo, isobenzofuranilo, cromanilo, isocromanilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, oxazolilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, tieno [2,3-b] furanilo, 2H-furo [3,2-b] piranilo, benzoxazolilo ou morfolinilo.

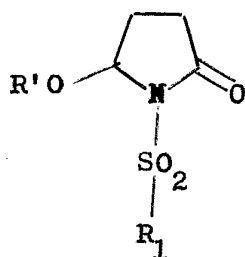
Quando o grupo R_1 é substituído, tem preferivelmente como substituintes um ou mais substituintes escolhidos no grupo constituído pelo grupo oxidrilo livre, esterificado ou eterificado no qual a parte éster ou éter contém 1 a

18 átomos de carbono, por exemplo o grupo acetoxi, o grupo metoxi ou o grupo benziloxi, as funções cetona e oxima, os grupos alcoilo lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados, que compreendem até 18 átomos de carbono, por exemplo o grupo metilo, etilo, propilo ou isopropilo, o grupo etileno ou o grupo etinilo, os átomos de halogêneos, por exemplo flúor, cloro, bromo, os agrupamentos CF_3 , SCF_3 , OCF_3 , NO_2 ou $\text{C}=\text{N}$, o grupo fenileno e os agrupamentos alcoilsulfonilo que contêm 1 a 6 átomos de carbono.

Entre os compostos preferidos obtidos pelo processo de acordo com a invenção, podem citar-se:

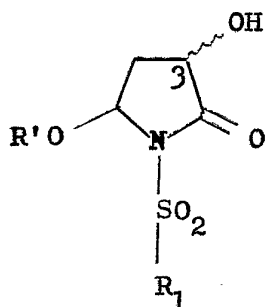
- os compostos com fórmula (I) nos quais R_2 representa um átomo de hidrogênio,
- os compostos com a fórmula (I) nos quais R_1 representa um grupo fenilo,
- os compostos com a fórmula (I) nos quais R' representa um grupo alcoilo linear, ramificado ou cíclico, que contém até 4 átomos de carbono e muito especialmente:
- a 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina.

O processo para a preparação dos compostos com a fórmula (I), objecto da presente invenção, é caracterizado por se submeter um composto com a fórmula (II):



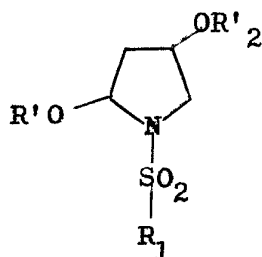
(II)

na qual R_1 e R' têm as significações anteriores, à acção de um agente de oxidação, para obter o composto com a fórmula (I_A) correspondente:



(I_A)

sob a forma de uma mistura de isómeros em 3 que são separados, se se desejar, em cada um dos isómeros, e em seguida se submeter, se se desejar, a mistura de isómeros (I_A) ou cada dos seus constituintes à acção de um agente de eterificação ou de esterificação para obter o composto com a fórmula (I_B):



(I_B)

na qual R'₂ tem os valores indicados anteriormente para R₂, com excepção de um átomo de hidrogénio, composto com a fórmula (I_B) que é separado, se for caso disso, em cada um dos seus isómeros.

Numa forma de realização preferida do processo da presente invenção, o reactivo de hidroxilação é oxodiperoxi molibdeno piridina hexametil fosfororamida ou MoO₅. Pi. .HMPA e opera-se na presença de diisopropilamido de lítio no interior de uma mistura de tetraidrofurano e hexano, ou 2-sulfoniloxaziridina e opera-se na presença de bis-trimetilsilil amido de lítio no interior de uma mistura de tetraidrofurano e hexano.

As reacções de eterificação e esterificação são efectuadas de acordo com os métodos clássicos.

Os compostos de acordo com a invenção têm propriedades farmacológicas interessantes; retardam a extinção

da resposta de evitação condicionada, retardam o desaparecimento da resposta aprendida. Favorecem a atenção, a vigilância e a memorização.

Os produtos com a fórmula (I) podem ser utilizados, portanto, como medicamentos, em particular no tratamento das astenias intelectuais ou nervosas, do enfraquecimento da memória, da senescência e do esgotamento intelectual.

Entre os medicamentos de acordo com a invenção, podem citar-se os produtos com a fórmula (I) preferidos mencionados anteriormente e, em particular, o produto do exemplo 1.

A posologia usual é variável conforme o estado em causa, o paciente tratado e a via de administração, e pode estar compreendida entre 50 mg e 3000 mg/dia, por exemplo entre 150 e 1500 mg/dia numa ou em várias porções para o produto do exemplo 1 administrado por via oral.

Os produtos com a fórmula (I) podem ser utilizados para preparar composições farmacêuticas que os contêm, como princípio activo.

Estas composições farmacêuticas podem ser sólidas ou líquidas e serem apresentadas sob as formas farmacêuticas correntemente utilizadas em medicina humana, por exemplo comprimidos simples ou drageificados, cápsulas, supositórios, preparações injectáveis; são preparadas pelos processos correntes.

O princípio ou princípios activos podem ser incorporados nas referidas composições a excipientes habitualmente utilizados nestas composições farmacêuticas como talco, goma arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, manteiga de cacau, veículos aquosos ou não, corpos gordos de origem animal ou vegetal, derivados parafínicos, glicóis, os vários agentes molhantes, dispersantes ou emulsionantes, os conser-

vantes.

Os produtos com a fórmula (II) utilizados como produtos de partida são produtos descritos e reivindicados no pedido de patente europeia publicado com o nº 0 229 566, depositado em 23 de Dezembro de 1986.

Os exemplos que se seguem descrevem a invenção sem no entanto a limitarem.

Exemplo 1: 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina.

A 58 cm³ de uma solução de lítio diisopropilamida (0,68 M) em hexano-TMF (1-1), juntam-se a -70°C 4,83 g de 5-etoxi 1-fenilsulfonil 2-pirrolidina em solução de 100 cm³ de tetraidrofurano. Mantém-se a temperatura a -70°C durante 15 minutos e em seguida adicionam-se, de uma só vez, a -60°C, 11,68 g do complexo oxodiperoximolibdénio piridina hexametil fosforamida MoOPH: oxodiperoximolibdénio piridina hexametil fosfotriamida : MoO₅.Pi.HMPA preparado segundo VEDEJS, ENGLER, TELSCHOW, J. Org. Chem. (1978), 43, 188), continuando a manter a temperatura de -50°C durante 2 horas, e, em seguida, durante 45 minutos a -5°C. Decompõe-se o meio de reacção adicionando a -45°C 80 cm³ de uma solução de sulfito de sódio, o meio é seguidamente alargado a 20°C com 80 cm³ de uma solução saturada de cloreto de sódio.

Extrai-se com clorofórmio, seca-se e evapora-se até secagem. Cromatografa-se sobre sílica (eluente: hexano-acetato de etilo 1-3) e obtêm-se 0,74 g de mistura dos dois isómeros. F = 80-98°C.

Análise: C₁₂H₁₅NO₅S

Calculado : C% 50,51 H% 5,30 N% 4,91

Encontrado: 50,8 5,27 4,82

Obtém-se um dos isómeros por cristalização fraccionada numa mistura isopropanol e éter isopropílico.

F = 95-97°C.

O segundo isômero é obtido por cromatografia sobre sílica (eluente: hexano-acetato de etilo 1-2). F = 128-130°C recristalizado de isopropanol. A análise HPLC da mistura pôs em evidência os dois isômeros numa proporção de 1 para 1 (coluna 5 microns Lichrosorb Si 60 Merck 250 mm x 4 mm, fase móvel: tetraidrofurano a 1% ácido acético-hexano 30-70. Eluição 1 ml por minuto. Injeção 20 microlitros, revelação UV 260 nanômetros).

Como alternativa e mais vantajosamente, podem separar-se os dois isômeros por cromatografia sobre coluna "Lobar Lichroprep Si 60 (Merck), eluição com tetraidrofurano a 1% ácido acético-hexano 30-70. O isômero que funde a 128-130°C tem um Rf. de 0,16 e o isômero que funde a 95-97°C tem um Rf. de 0,11.

Preparação de 1-benzenosulfonil 2-oxo 5-etoxi pirrolidina

A 45 g de 5-etoxi pirrolidin-2-ona em solução em 140 cm³ de tetraidrofurano, adicionam-se 21,8 cm³ de uma solução 1,6 M de butilítio em hexano arrefecida a -10°C. Decorridos 45 minutos, juntam-se 6,15 g de cloreto de benzenosulfonilo em tetraidrofurano, mantém-se a -10°C durante 2 horas, e, em seguida, concentra-se sob pressão reduzida e retoma-se com etanol. Isola-se o produto por filtração e obtêm-se 2,8 g de produto esperado. F = 112-113°C cristalizado do isopropanol.

Análise:

Calculado	:	C% 53,52	H% 5,61	N% 5,20
Encontrado	:	53,30	5,64	5,10

Exemplo 2: 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina

Numa solução de 10 g de 5-etoxi 1-benzenosulfonil pirrolidin-2-ona em 300 cm³ de tetraidrofurano anidro,

~~CONFIDENTIAL~~

arrefecida a -78°C , deixam-se correr gota a gota 0,037 moles de uma solução de bis-trimetilsilil amideto de lítio na mistura hexano-tetraidrofurano (1-1) operando à temperatura de -78°C e, em seguida, adicionam-se 14,55 g de 2-sulfoniloxaziridina. Agita-se a -78°C durante 2 horas, deixa-se voltar a -5°C , volta a arrefecer-se para -30°C e, em seguida, adicionam-se 130 cm^3 de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, mantendo a temperatura em cerca de -30°C . Deixa-se voltar a 20°C e adicionam-se 130 cm^3 de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com clorofórmio. Juntam-se as fases orgânicas, secam-se, evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida e cromatografa-se o resíduo sobre sílica, eluindo com mistura de acetato de etilo-hexano (2-1). Retoma-se com éter isopropílico e obtêm-se 250 g de produto esperado. $F = 108-116^{\circ}\text{C}$. (mistura de isômeros cis e trans na qual o isômero trans é predominante).

Exemplo 3 : 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-isopropiloxi pirrolidina

Numa solução de 3,00 g de 1-benzenosulfonil 5-isopropiloxi 2-pirrolidina (descrita no pedido de patente europeia 229 566) em 60 cm^3 de tetraidrofurano anidro, arrefecida a -78°C , deixam-se correr gota a gota, sob uma corrente de azoto, $36,39\text{ cm}^3$ de uma solução 0,64M de diisopropil amideto de lítio na mistura tetraidrofurano-hexano (1-1), operando a -78°C . Agita-se à temperatura de -78°C durante 45 minutos, e, seguidamente, adiciona-se sempre à mesma temperatura de -78°C , 6,90 g de oxodiperoximolibdênio piridina hexametilfosforotriamida. Deixa-se voltar a mistura a -5°C , volta a arrefecer-se para cerca de -50°C , agita-se durante 1 hora, em seguida mantém-se a -18°C durante 2 horas. Arrefece-se para aproximadamente -50°C e deixam-se correr gota a gota 50 cm^3 de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Deixa-se voltar à temperatura ambiente e deixam-se correr gota a gota 50 cm^3 de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Se

para-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com cloro-
fórmio. As fases orgânicas reunidas são lavadas com ácido clo-
rídrico 2N. Seca-se, evapora-se o dissolvente sob pressão re-
duzida e cromatografa-se o resíduo sobre sílica, eluindo com
mistura de acetato de etilo-hexano (1-1). Cristaliza-se em
isopropanol e obtêm-se 0,40 g de sólido branco. F = 127-129°C
(isômero trans).

Análise: $C_{13}H_{17}NO_5S = 299,35$
Calculado : C% 52,16 H% 5,72 N% 4,68
Encontrado : 52,35 5,65 4,61

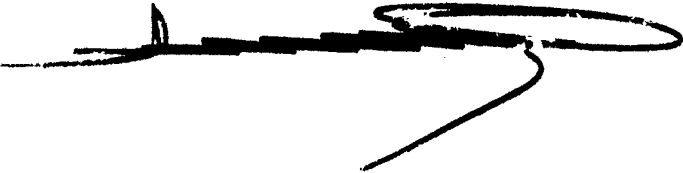
Exemplo 4 : 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-etoxi 5-etoxipirrolidi-
dina

A uma mistura constituída por 1 g de 1-benze-
nosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina (isômero trans),
30 cm³ de cloreto de metileno anidro e uma pequena quantidade
de cloreto de alumínio, adicionam-se gota a gota, à temperatu-
ra de -10°C, 5 cm³ de diazoetano. Volta a adicionar-se uma pe-
quena quantidade de cloreto de alumínio (quantidade catalíti-
ca) e voltam a juntar-se aproximadamente 6 cm³ de diazoetano,
sempre à temperatura de -10°C. Decorrida 1 hora, deixa-se vol-
tar à temperatura ambiente, lava-se com 10 cm³ de ácido acéti-
co a 1% e, em seguida, com NaHCl₃ a 5%, seca-se, concentra-se
até secagem sob pressão reduzida e cromatografa-se sobre síli-
ca, eluindo com a mistura acetato de etilo-hexano (1-1). Ob-
têm-se 0,17 g de produto esperado.

Análise : $C_{14}H_{19}NO_5S = 313,376$
Calculado : C% 53,66 H% 6,11 N% 4,47
Encontrado: 53,92 5,97 4,34

Exemplo 5: 1-benzenosulfonil 2-oxo 3-acetoxi 5-etoxi pirroli-
dina

Uma solução de 0,50 g de 1-benzenosulfonil 2-
-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina (isômero trans) em 10 cm³



de anidrido acético é aquecida até à ebulição durante 1 hora. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e evapora-se o anidrido acético. Retomá-se com tolueno e evapora-se o azeótropo sob pressão reduzida. Cromatografa-se o resíduo sobre sílica, eluindo com a mistura acetato de etilo-hexano (1-1). Obtêm-se 0,48 g de produto esperado.

Exemplo 6: Composições farmacêuticas

a) Prepararam-se comprimidos correspondentes à fórmula seguinte:

- Produto do exemplo 1 (mistura de isómeros) 100 mg
- Excipiente q. s. para um comprimido terminado em .. 300 mg
(Composição do excipiente: lactose, amido de trigo, amido tratado, amido de arroz, estearato de magnésio, talco).

b) Prepararam-se cápsulas correspondentes à fórmula seguinte:

- Produto do exemplo 1 (mistura de isómeros) 200 mg
- Excipiente q.s. para uma cápsula terminada em 300 mg
(Composição do excipiente: talco, estearato de magnésio, aerosil).

ESTUDO FARMACOLÓGICO

Toxicidade aguda e comportamento dos produtos da invenção.

Utilizámos ratinhos machos (CD₁ Charles Rivers) com o peso de 22-23 g em jejum iniciado 16 horas antes. Os produtos foram-lhes administrados normalmente por via oral em doses de 1000 - 500 - 250 mg/kg.

O efeito dos produtos no comportamento dos animais foi avaliado pelo método descrito por Irvin (Psychopharmacologia (1969), 13, 222-257) durante as 8 primeiras horas e à 24^a hora.

Registou-se a mortalidade durante os 7 dias



que se seguiram ao tratamento.

A DL_{50} determinada foi superior a 1000 mg/kg.

Aprendizagem e memorização

Utilizámos ratinhos machos (CD_1 Charles Rivers) com o peso de 25-30 g. Os animais são colocados na parte luminosa de uma caixa com dois compartimentos que comunicam por uma abertura (G. Galliani, R. Cesana e F. Barzaghi, Med. Sci. Res. (1987), 15, 313-314).

No momento em que o ratinho passa do compartimento luminoso para o compartimento escuro, a abertura fecha-se e o ratinho é imediatamente punido com uma descarga eléctrica nas patas. O animal sujeito a este procedimento aprende a memorizar a punição. De facto, se for novamente colocado no compartimento luminoso, evitará assim transpor a abertura e voltar a entrar no compartimento escuro.

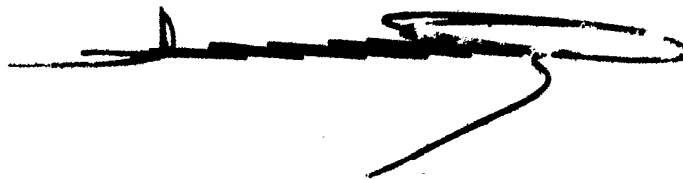
Para induzir uma amnésia retrógrada, os animais são submetidos imediatamente após a aprendizagem a um electrochoque. Depois do electrochoque, os produtos são ministrados por via oral em doses de 12,5; 25; 50; 100 e 200 mg/kg.

Utilizámos 10 a 50 animais por dose.

O efeito antiamnésico dos produtos é avaliado 3 horas depois do tratamento, utilizando o mesmo protocolo que serviu para a aquisição.

O tempo que o animal leva para voltar a entrar na câmara escura (tempo limite 180 segundos) é utilizado como parâmetro de avaliação.

Nas mesmas condições experimentais, os animais testemunhas entram com um lapso de tempo de 40-50 segundos.



Os produtos activos são aqueles que provocam um aumento significativo do tempo de latência.

Os resultados são expressos em percentagem de aumento do tempo de lactência em comparação com as testemunhas correspondentes. Indicam-se resultados obtidos com dois produtos.

Os resultados são os seguintes:

Percentagem de aumento do tempo de latência em
comparação com as testemunhas

	Dose mg/kg via oral			
	200	100	50	25
Produto do exemplo 1 (mistura	103*	84*	65*	21
Isómero F. 128-130°C	110*	106*	52*	22
Isómero F. 95-97°C	121*	112	63*	38
PIRACETAM	20	48*	10	19
ANIRACETAM	32	88*	77*	39

* Valores estatisticamente diferentes em comparação com as testemunhas.

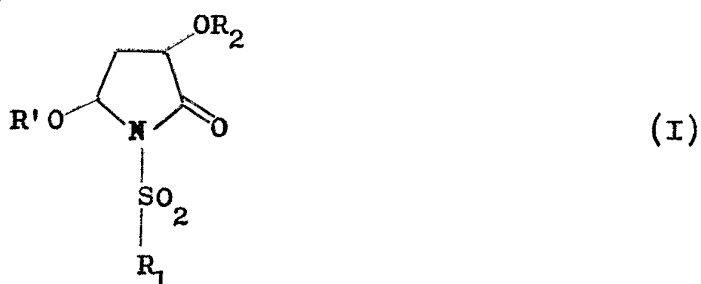
Conclusão:

O produto do exemplo 1 e os seus isómeros mostraram uma actividade anti-ammésica importante com doses compreendidas entre 50 e 200 mg/kg por via oral e muito superior à dos produtos de referência.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

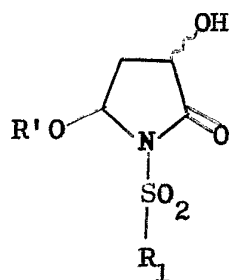
Processo para a preparação de compostos com a fórmula geral (I):



na qual R' e R_2 , iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio, um grupo alcoilo linear, ramificado ou cíclico, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo alcenilo que contém 2 a 8 átomos de carbono, um grupo acilo que contém 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo que contém 7 a 15 átomos de carbono, R_1 representa um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono eventualmente substituído ou um grupo heterocíclico aromático mono ou policíclico eventualmente substituído, caracterizado por se submeter um composto com a fórmula (II):

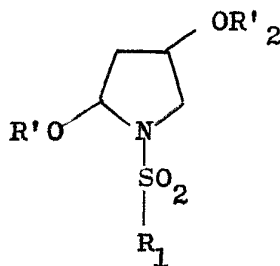


na qual R_1 e R' mantêm as significações anteriores, à ação de um agente de oxidação, para obter o composto com a fórmula (I_A) correspondente:



(I_A)

sob a forma de uma mistura de isómeros em 3 que é separada, se se desejar, em cada um dos isómeros, e em seguida se submeter, se se desejar, a mistura dos isómeros (I_A) ou cada um dos seus constituintes à acção de um agente de eterificação ou esterificação para obter o composto com a fórmula (I_B):



(I_B)

na qual R'₂ tem os valores indicados anteriormente para R₂, com excepção de um átomo de hidrogénio, composto com a fórmula (I_B) que é separado, se se desejar, em cada um dos seus isómeros.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser utilizado à partida um composto com a fórmula (II) na qual R₁ representa um grupo fenilo.

- 3^a -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por ser utilizado à partida um composto com a fórmula (II) na qual R' representa um grupo alcoilo linear,



ramificado ou cíclico, que contém até 4 átomos de carbono.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por serem preparados compostos com a fórmula (I) na qual R_2 representa um átomo de hidrogênio.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser preparada 1-benzeno sulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina.

- 6ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por ser aplicado, como princípio activo, pelo menos um dos produtos com a fórmula (I) que foi definida na reivindicação 1, sob uma forma destinada a esta aplicação.

- 7ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por ser aplicado, como princípio activo, pelo menos um dos produtos com a fórmula (I) definida em qualquer das reivindicações 2 a 4, sob uma forma destinada a esta aplicação.

- 15 -

- 8^a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por ser aplicado, como princípio activo, benzenosulfonil 2-oxo 3-hidroxi 5-etoxi pirrolidina, sob uma forma destinada a esta aplicação.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na Itália em 5 de Junho de 1987, sob o nº 20809-A/87.

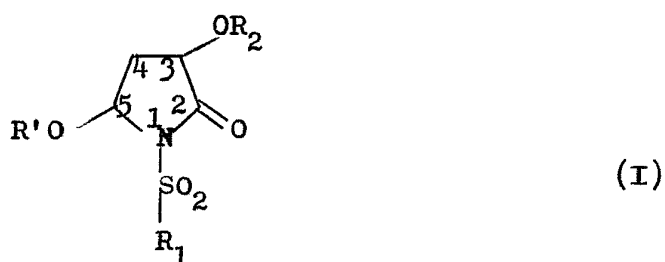
Lisboa, 3 de Junho de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of horizontal strokes followed by a large, stylized loop.

R E S U M O

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE
1-ARILSULFONIL 2-OXO 5-ALCOXI PIRROLIDINA

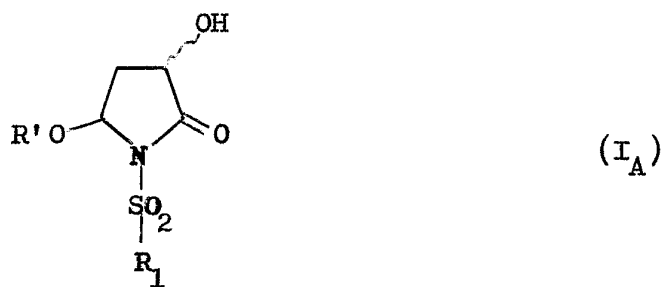
A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos com a fórmula geral (I):



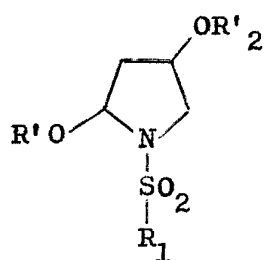
que compreende submeter-se um composto com a fórmula (II):



à acção de um agente de oxidação, para obter o composto com a fórmula (I_A) correspondente:



Sob a forma de uma mistura de isómeros em 3 que é separada, se se desejar, em cada um dos isómeros, e em seguida se submeter, se se desejar, a mistura dos isómeros (I_A) ou cada um dos seus constituintes à acção de um agente de eterificação ou esterificação para obter o composto com a fórmula (I_B):



(I_B)

composto com a fórmula (I_B) que é separado, se se desejar, em cada um dos seus isómeros.