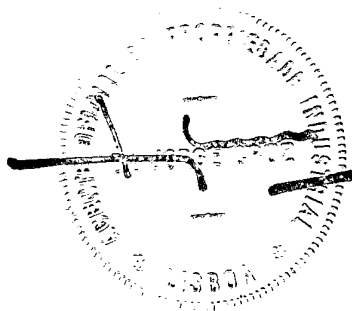


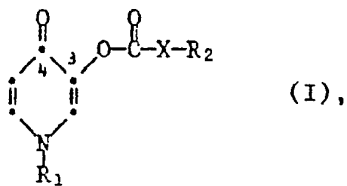
82.059



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

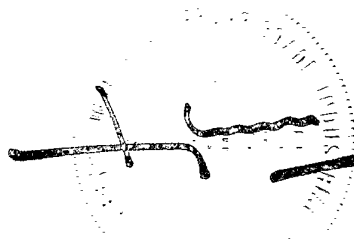
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de 4-(1H)-piridinonas, substituídas na posição 3, de fórmula (I):



=====

CIBA-GEIGY AG.

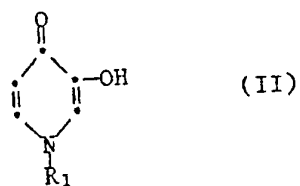
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4(1H)-PIRIDINONA"



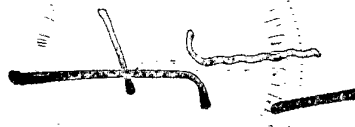
em que R_1 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, X representa uma ligação ou um grupo de fórmula $-O-$ ou $-N(R_3)-$, onde R_3 representa hidrogénio ou um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, e R_2 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, ou em que R_2 e R_3 , em conjunto, representam um radical hidrocarboneto bivalente, eventualmente substituído, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona, independentemente um do outro, podem estar insubstituídos ou podem estar substituídos por um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído ou por hidróxi eterificado ou esterificado, e dos seus sais.

Estes compostos formam complexos metálicos em forma de quelatos, em especial com iões metálicos trivalentes, e podem ser utilizados como substâncias farmacologicamente activas.

O processo de preparação consiste, por exemplo em se fazer reagir um composto de fórmula (II):

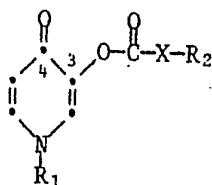


ou um seu derivado reactivo, por tratamento com um agente de acilação que introduza o radical acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$.



O presente invento refere-se a compostos de hidroxi aza-cíclicos, esterificados, e a processos para a sua preparação, bem como se refere à sua utilização no âmbito do tratamento medicamentoso e se refere ainda a composições farmacêuticas que contêm os referidos compostos.

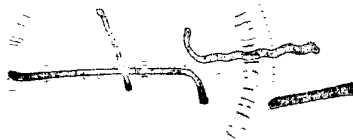
Em primeiro lugar, o presente invento refere-se a 4-(1H)-piridinonas 3-substituidas de fórmula



(I),

em que R_1 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, X representa uma ligação ou um grupo de fórmula $-O-$ ou $-N(R_3)-$, em que R_3 representa hidrogénio ou um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, e R_2 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, ou em que R_2 e R_3 , em conjunto, representam um radical hidrocarboneto bivalente, eventualmente substituído, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona, independentemente um do outro, poderão estar insubstituídos ou poderão estar substituídos por um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, ou por hidroxi eterificado ou esterificado, e se refere a sais de compostos da fórmula I com propriedades halogénicas, e ainda se refere a processos para a sua preparação, à sua utilização, em especial à sua utilização como compostos, farmacologicamente activos, e a preparados farmacêuticos, que contêm os compostos de fórmula I ou os seus sais destes compostos com propriedades halogénicas.

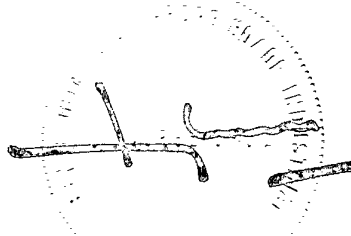
Um radical hidrocarboneto, eventualmente



substituído, R_1 , R_2 e/ou R_3 , poderá representar um radical hidrocarboneto cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ou aralifático e, em especial, um radical hidrocarboneto alifático. Em primeiro lugar, tais radicais significam alquilo, tal como alquilo inferior ou alquilo superior, e ainda alcenilo, tal como alcenilo inferior, ou alcinilo, tal como alcinilo inferior, bem como cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquiloalquilo, tal como cicloalquilo-alquilo inferior, fenilo, naftilo ou fenilalquilo, tal como fenilo-alquilo inferior.

Um radical hidrocarboneto bivalente, eventualmente substituído, formado conjuntamente por R_2 e R_3 , representa sobretudo um radical hidrocarboneto alifático, correspondente, tal como alcileno, por ex., alcileno inferior.

Substituintes destes radicais hidrocarbonetos são, por ex., hidróxi, eventualmente eterificado ou esterificado, tal como hidróxi, alcoxi, por ex., alcoxi inferior, alcanoóloxi, por ex., alcanoóloxi inferior, e ainda um radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados atrás referidos, bem como halogénio, amino, eventualmente substituído, tal como amino, bem como alquilo- ou dialquil-amino, por ex., alquilo inferior- ou dialquilo inferior-amino, e ainda amino acilado, tal como o radical de fórmula $-NH-C(=O)-X-R_2$, em que X e R_2 têm os significados atrás referidos, ou carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, tal como carboxi, alcóxicarbonilo, por ex., alcoxi inferior-carbonilo, ou aminocarbonilo, eventualmente substituído, tal como aminocarbonilo ou N-alquilo- ou N,N-dialquilo-, por ex., N-alquilo inferior- ou N,N-dialquilo inferior-aminocarbonilo. Neste caso, os substituintes, que num radical R_1 ou R_2 não estão ligados através de um átomo de carbono, encontram-se de preferência separados por pelo menos dois átomos de carbono do átomo de azoto do anel ou de X , desde que este X não signifique qualquer ligação. Para além dos substituintes atrás mencionados, os substituintes de radicais



cíclicos, tal como cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquiloalquilo, fenilo, naftilo ou fenilalquilo, e ainda substituintes de alquilos inferiores, poderão ser também radicais alquilo, tais como radicais alquilo inferior. Os radicais hidrocarbonetos substituídos podem apresentar um ou vários substituintes, idênticos ou diferentes.

Em primeiro lugar, um radical hidrocarboneto R_1 , eventualmente substituído, significa um radical hidrocarboneto alifático, eventualmente substituído, e ainda um radical hidrocarboneto aralifático, em especial alquilo, tal como alquilo inferior, e também fenilo-alquilo inferior', substituintes de um radical deste género são sobretudo hidroxí, eventualmente eterificado ou esterificado, tal como alcoxi inferior, bem como halogénio, e ainda amino, eventualmente substituído, ou carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, os substituintes que não estejam ligados através de um átomo de carbono, encontram-se separados do átomo de azoto do anel, de preferência, por pelo menos 2 átomos de carbono.

Um radical hidrocarboneto R_2 , eventualmente substituído, representa sobretudo um correspondente radical hidrocarboneto alifático, em especial, alquilo, tal como alquilo inferior ou alquilo superior, e substituintes podem ser, de preferência, carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, em especial alcoxycarbonilo, tal como alcoxi inferior-carbonilo, e ainda hidroxí, eventualmente eterificado ou esterificado, ou amino, eventualmente substituído, sendo que os substituintes, que não estejam ligados através de um átomo de carbono, encontram-se separados de X, de preferência, por pelo menos dois átomos de carbono, desde que X não representa qualquer ligação.

Um radical correspondente R_3 representa, em primeiro lugar, um radical hidrocarboneto alifático, tal como alquilo, em especial alquilo inferior.



Um radical hidrocarboneto alifático, bivalente, formado conjuntamente por R_2 e R_3 , em primeiro lugar, alcileno, em especial alcileno inferior, poderá apresentar, como substituintes, entre outros grupos, de preferência, carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, em especial, alcoxicarbonilo, tal como alcoxi inferior-carbonilo.

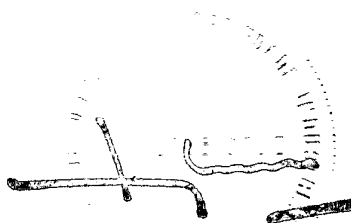
Radicais hidrocarbonetos adicionais, eventualmente substituídos, e que substituem ou um mais de um dos restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona, são sobretudo correspondentes radicais hidrocarbonetos alifáticos, tal como alquilo, em especial alquilo inferior, e substituintes destes radicais poderão ser sobretudo hidroxilados, eventualmente esterificados ou eterificados.

Grupos hidroxilados, eventualmente eterificados ou esterificados, como substituintes de átomos de carbono adicionais são, em primeiro lugar, alcoxi inferior e halogênio.

No contexto da presente memória, às definições genéricas cabem os seguintes significados:

As definições modificadas pelo termo 'inferior' significam radicais e compostos orgânicos contendo um número máximo de átomos de carbono, por ex., um número máximo de 3, de preferência, 4 átomos de carbono.

Alquilo representa, por ex., alquilo inferior, tal como alquilo inferior com um número máximo de 3 átomos de carbono, por ex., n-propilo ou isopropilo, em especial metilo, bem como etilo, n-propilo ou isopropilo, ou alquilo inferior contendo um número máximo de 4 a 8 átomos de carbono, por ex., n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo ou n-octilo, ou também alquilo superior, de preferência, contendo 9 a 16 átomos de carbono, tal como n-nonilo, n-decilo, n-undecilo,



cilo ou n-dodecilo.

Alcenilo e alcinilo representam de preferência, alcenilo inferior ou alcinilo inferior, contendo, respectivamente um número máximo de 8 átomos de carbono, de preferência, um número máximo de 4 átomos de carbono, tal como alilo, metalilo ou propargilo.

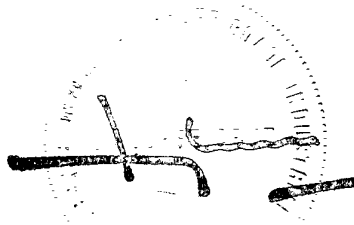
Nos radicais cicloalquilo, cicloalcenilo e cicloalquilalquilo, em que alquilo representa sobretudo alquilo inferior, um radical cicloalquilo apresenta, de preferência, 3 a 8 átomos de carbono cíclicos, em especial 5 ou 6 átomos de carbono cíclicos, e um radical cicloalcenilo apresenta sobretudo 5 ou 6 átomos de carbonocíclicos. Radicais deste género são, por ex., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo ou ciclohexiletilo.

Num radical fenilalquilo, alquilo representa, em primeiro lugar, alquilo inferior, grupos correspondentes são, por ex., benzilo ou 1- ou 2-feniletilo.

Alcilenos inferiores apresentam, de preferência, 3 a 5 átomos de carbono na cadeia carbonada, e significa, por ex., 1,3-propileno, 1,4-butileno ou 1,5-pentileno.

Alcoxi inferior representa, por ex., metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi ou n-butiloxi, enquanto que alcanóiloxi inferior representa, por ex., acetoxi ou propioniloxi, e halogénio (hidroxi esterificado por ácidos halídricos) representa nomeadamente cloro, e ainda flúor ou bromo, bem como representa iodo.

Alquilo inferior- e dialquilo inferior-amino representam, por ex., metilamino, etilamino, dimetilamino ou dietilamino.

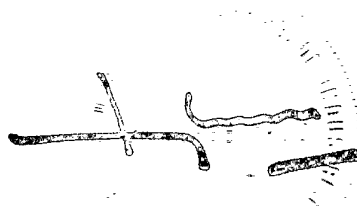


Alcoxi inferior-carbonilo representa, por ex., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo ou isopropiloxicarbonilo, enquanto que N-alquilo inferior- e N,N-dialquilo inferior-amino-carbonilo representam, por ex., N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo ou N,N-dietilaminocarbonilo.

Sais de compostos de fórmula I com propriedades halogénicas são, em primeiro lugar, sais, farmacêuticamente aceitáveis, em especial, sais com ácidos halogénicos, tais como ácidos minerais, por ex., ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou ácidos sulfónicos ou carboxílicos orgânicos, fortes, por ex., ácido acético, ácido fumárico, ácido embónico ou ácido metanosulfónico, ou também sais com bases capazes de formarem sais, desde que aqueles compostos apresentem, por ex., grupos carboxi livres como substituintes, tais como sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, por ex., sais de sódio, potássio ou cálcio, ou sais de amónio.

Consoante configurações estruturais, os compostos do presente invento poderão estar presentes sob a forma de misturas de isómeros ou sob a forma de isómeros puros.

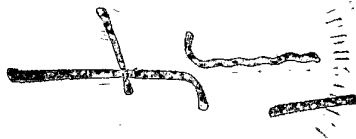
Os novos compostos possuem valiosas propriedades, em especial, propriedades que se podem aproveitar em termos farmacológicos. Assim, por ex., em condições in vivo estes compostos podem ser transformados nas correspondentes 3-hidroxi-4(1H)-piridinonas, as quais formam complexos metálicos estáveis sob a forma de quelatos, em especial, com iões metálicos trivalentes, tais como iões de cromo-(III), iões de alumínio e, em primeiro lugar, iões de ferro-(III). Tal como se pôde demonstrar, por ex., no âmbito de experiências com animais, tal como no caso de ratazanas com fístula biliar, não contendo quantidades excessivas de ferro, os referidos compostos, quando administrados em doses a partir de cerca de 5 mg/kg, conseguem impedir a acumulação de pigmentos



férricos nos tecidos e, no caso de uma acumulação de ferro já existente no organismo, actuam no sentido de promover a excreção do ferro, estados patológicos esses que se verificam, por ex., no caso da hemocromatose, hemossiderose, cirrose hepática e intoxicação com compostos do ferro-(III). Assim, os novos compostos, sob a forma dos chamados 'pro-drugs', para as correspondentes 3-hidroxi-4(1H)piridinonas, podem ser utilizados no tratamento de doenças e de estados patológicos do corpo humano e animal que estão associados com uma excessiva carga do organismo com ferro, tal como sucede, por ex., no caso da talassemia maior, anemia de células falciformes, anemia sideroacrística, anemia aplástica e outras formas anémicas, em que as hemossiderose (isto é, um aumento local ou geral do ferro nos tecidos corporais que, quanto aos restantes valores e condições, não apresentam quaisquer anomalias).

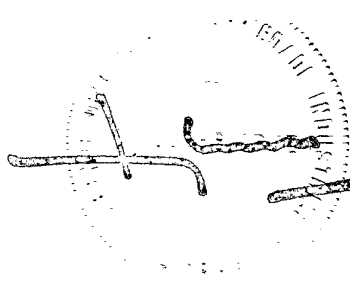
Fazem parte desta sintomatologia os estados patológicos que se desenvolvem em pacientes após várias transfusões de sangue ou após um tratamento repetido de diálise, no caso de uma função renal deficiente ou ausente. Os novos compostos podem também ser utilizados no caso de doenças provocadas por microorganismos e parasitas e dependentes da presença do ferro-(III), em especial no caso da malária. Além disso, a formação de complexos das correspondentes 3-hidroxi-4(1H)-piridinonas com outros metais trivalentes pode ser aproveitada para a sua eliminação a partir do organismo, por ex., para a remoção de alumínio na encefalopatia dialítica e osteomalacia, bem como na doença de Alzheimer. Em comparação com as correspondentes 3-hidroxi-4(1H)piridinonas, os novos compostos de acordo com o presente invento exercem a sua acção farmacológica após administração por via oral, são bem tolerados e a sua acção terapêutica perdura por um período prolongado.

Em especial, o presente invento refere-se a compostos de fórmula I, em que X tem o significado atrás referido, e R_1 , R_2 e R_3 , independentemente um do outro, re-



presentam um radical hidrocarboneto alifático, cicloalifático, cicloalifáticoalifático, aromático ou aralifático, eventualmente substituído por hidróxi, eventualmente eterificado ou esterificado, amino, eventualmente substituído e/ou carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, sendo que R_3 ainda pode significar hidrogénio, ou em que R_1 tem o significado atrás referido, e R_2 e R_3 , em conjunto, representam um radical hidrocarboneto bivalente, alifático, eventualmente substituído por hidróxi, eventualmente eterificado ou esterificado, amino, eventualmente substituído e/ou carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4(1H)-piridinona, independentemente um do outro, estão insubstituídos ou podem apresentar como substituintes, radicais hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifáticos-alifáticos, aromáticos ou aralifáticos, contendo hidróxi, eventualmente eterificado ou esterificado, amino, eventualmente substituído ou carboxi, eventualmente esterificado ou amidado, ou hidróxi, eventualmente eterificado ou esterificado, e se refere aos sais, em especial aos sais, farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos com propriedades halogénicas.

Em primeiro lugar, o presente invento refere-se a compostos de fórmula I, em que X tem o significado atrás mencionado, R_1 e R_2 , independentemente um do outro, representam alquilo, por ex., alquilo inferior, ou alquilo superior, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquilo-alquilo inferior, fenilo, naftilo ou fenilo-alquilo inferior, sendo que estes radicais podem estar substituídos, eventualmente, por hidróxi, alcoxi inferior, alcanóíloxi inferior, o radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, em que X e R_2 têm os significados atrás referidos, e ainda por halogénio, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, alquilo inferior-carbamoílo e/ou dialquilo inferior-carbamoílo, R_3 representa hidrogénio ou alquilo inferior, ou em que R_1 tem o significado atrás referido, e R_2 e R_3 , em conjunto, representam



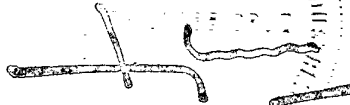
alcileno inferior, eventualmente substituído por hidróxi, alcoxi inferior, alcanóíloxi inferior, o radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados atrás referidos, e ainda por halogénio, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonílo, carbamoílo, alquilo inferior-carbamoílo e/ou dialquilo inferior-carbamoílo, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona, independentemente um do outro, estão insubstituídos ou, de preferência, estão substituídos, na posição 2 ou 6, por alquilo, em especial alquilo inferior, sendo que alquilo, em especial alquilo inferior, poderá estar substituído por hidróxi, alcoxi inferior, hidróxi esterificado de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$ em que X e R_2 têm os significados atrás referidos, e/ou por halogénio, e se refere ainda aos sais, em especial, aos sais, farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos com propriedades halogénicas.

O presente invento refere-se sobretudo a compostos de fórmula I, em que X tem o significado atrás referido, R_1 representa alquilo inferior, de preferência, contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, eventualmente substituído, numa posição superior à posição 1, por alcoxi inferior, de preferência, contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metoxi ou etoxi, R_2 representa alquilo inferior, de preferência, contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, por ex., metilo, e ainda etilo, n-propilo ou n-heptilo, e está eventualmente substituído por alcoxi inferior-carbonílo, em que alcoxi inferior, de preferência, contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metoxicarbonílo ou etoxicarbonílo, e R_3 representa hidrógénio ou alquilo inferior, de preferência contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metilo ou etilo, ou em que R_1 tem o significado atrás indicado e R_2 e R_3 , em conjunto, representam alcileno inferior, com 4 ou 5 átomos de carbono na cadeia carbonada, eventualmente substituído, de preferência, na posição 1, por alcoxi inferior-carbonílo, em que alcoxi inferior contém, de preferência, um nú-



mero máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4(1H)-piridinona, independentemente um do outro, estão insubstituídos ou podem estar substituídos, em especial na posição 6 ou, de preferência na posição 2, por alquilo inferior, contendo preferencialmente um número máximo de 4 átomos de carbono, em especial metilo e ainda etilo, e contendo eventualmente, hidroxí, alcoxi inferior, de preferência, contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metoxi ou etoxi, um radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados atrás referidos, ou halogénio, por ex., cloro, e se refere aos sais, em especial, sais farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos com propriedades halogénicas.

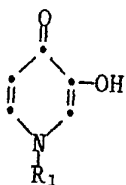
Em primeiro lugar, o invento refere-se a compostos de fórmula I, em que R_1 representa alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou n-butilo, que poderá estar substituído, numa posição superior à posição 1, por alcoxi inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metoxi ou etoxi, (isto é, alcoxi inferior está separado do átomo de azoto do anel por pelo menos 2 átomos de carbono), e em que X representa uma ligação directa e R_2 representa alquilo inferior contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, por ex., terc.-butilo ou n-heptilo, ou X representa um grupo de fórmula $-O-$ e R_2 representa alquilo inferior com um número máximo de 4 átomos de carbono, ou, de preferência, X representa um grupo de fórmula $-N(R_3)-$, onde R_3 , de preferência, representa hidrogénio, e ainda alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metilo ou etilo, e R_2 representa alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, de preferência metilo, eventualmente substituído por alcoxi inferior-carbonilo contendo um número máximo de 5 átomos de carbono, por ex., metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, ou em que R_2 e R_3 , em conjunto, representam alcileno inferior contendo 4 ou



5 átomos de carbono na sua cadeia carbonada, eventualmente substituído, de preferência, na posição 1, por alcoxi inferior-carbonilo contendo um número máximo de 5 átomos de carbono, por ex., metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, e em que a posição 2 se encontra substituída por alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, por ex., metilo, e ainda etilo, ou se refere a sais, em especial a sais farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos com propriedades halogénicas.

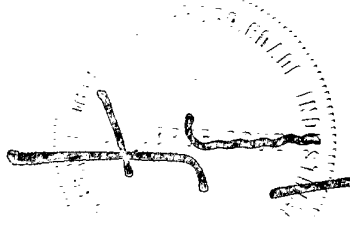
Em especial, o presente invento refere-se aos compostos individuais descritos nos exemplos práticos.

Os compostos de acordo com o presente invento podem ser preparados de maneira geralmente conhecida. Em primeiro lugar, num composto de fórmula



(II)

em que R_1 tem o significado atrás citado, e os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona poderão estar substituídos da maneira atrás referida, ou num dos seus derivados reactivos, se faz reagir o grupo hidroxil com um agente de acilação capaz de introduzir o radical acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$, e, caso se desejar, se converte um sal obtido segundo o processo do invento no composto livre e/ou se transforma num sal um composto livre, halogénio, obtido, e/ou se separa uma mistura de isómeros obtida segundo o processo do invento nos seus componentes individuais.



Derivados reactivos de compostos de fórmula I são sobretudo os correspondentes sais, tais como sais de adição de ácidos, por ex., sais com ácidos minerais apropriados, tal como ácido clorídrico.

A esterificação do grupo hidroxí pode realizar-se de maneira conhecida, de preferência, fazendo reagir o composto de partida de fórmula II com um ácido ou com um dos seus derivados reactivos, apropriados, correspondente ao radical acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$.

Derivados reactivos dos ácidos correspondentes são, em primeiro lugar, anidridos correspondentes, tais como anidridos simétricos, mistos e internos, dos referidos ácidos. Anidridos mistos são em especial os anidridos mistos com ácidos inorgânicos fortes, de preferência, ácidos halídricos, tal como o ácido bromídrico e, em primeiro lugar, o ácido clorídrico (isto é, os correspondentes haletos de ácidos, tais como brometos de ácidos e, em primeiro lugar, cloreto de ácidos), e ainda com ácido cianídrico, bem como aqueles anidridos mistos com semi-ésteres do ácido carbónico, como os correspondentes semi-ésteres de alquilo inferior do ácido carbónico, por ex., semi-ésteres de metilo do ácido carbónico, semi-ésteres de etilo do ácido carbónico, ou semi-ésteres de isobutilo do ácido carbónico (que se podem obter, por ex., pela reacção de um sal apropriado do ácido, por ex., de um sal de amónio deste ácido, com um correspondente éster do ácido clorofórmico), ou com ácidos alcano inferior-carboxílicos apropriadamente substituídos, em especial com um ácido acético substituído por halogénio, por ex., ácido tricloroacético (que se pode obter, por ex., mediante tratamento do ácido ou de um dos seus sais com o correspondente halogeneto do ácido, por ex., cloreto de ácido). Anidridos internos são, entre outros, os correspondentes cetenos ou, como anidridos internos de compostos do ácido carbâmico, os correspondentes compostos de isocianato.

Outros derivados de ácidos reactivos são ésteres activados, tais como ésteres com álcoois vinílogos (isto é, enóis), por ex., ésteres com alcanóis inferiores vinílogos, com compostos de N-hidroxi-imida, tal como N-hidroxissuccinimida, com alcanóis inferiores apresentando um grupo capaz de atrair electrões, por ex., cianometanol, ou com fenóis apropriadamente substituídos, por ex., pentaclo-rofenol ou 2,4-dinitrofenol.

A reacção de acilação realiza-se geralmente na presença de agentes de condensação, utilizando-se (no caso do ácido livre) agentes capazes de se combinarem com a água, e ainda carbodiimidias, por ex., dicitclohexilcarbodi-imida, e, no caso de se usarem derivados de ácidos, trabalhar-se-à em presença de bases capazes de neutralizarem ácidos, em especial bases orgânicas correspondentes, por ex., trietilamina ou piridina. De preferência, a reacção decorre na presença de dissolventes apropriados ou em misturas destes dissolventes, que poderão também ser bases capazes de neutralizarem ácidos e, caso seja necessário, sob arrefecimento ou aquecimento, num reactor e/ou numa atmosfera de um gás inerte, por ex., azoto ou árgon.

Para além do grupo 3-hidroxi, podem também ser acilados de forma correspondente outros grupos hidroxi e/ou amino, presentes no composto de partida. Neste caso, grupos hidroxi ligados de maneira diferente poderão ser acilados sucessivamente, assim, por ex., em comparação com o grupo 3-hidroxi, grupos hidroxi ligados a radicais alifáticos serão acilados, geralmente, a seguir àqueles, o que implica a presença de um excesso do agente de acilação. Os compostos de partida de fórmula II são conhecidos ou podem ser preparados de maneira conhecida per se.

Os sais de compostos de fórmula I, obtidos segundo o processo do invento, podem ser transformados, de maneira usual, nos compostos livres; assim, por ex., os

sais de adição de ácidos podem ser transformados nos compostos livres mediante tratamento com um agente básico, tal como uma base orgânica, por ex., um hidróxido, carbonato ou hidrogenocarbonato de um metal alcalino ou alcalino-terroso, por ex., hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato ou hidrogenocarbonato de sódio ou de potássio, sais com bases podem ser transformados nos compostos livres mediante tratamento com um reagente ácido, tal como um ácido mineral, por ex., ácido clorídrico ou ácido sulfúrico.

Os compostos livres de fórmula I, obtidos segundo o processo do invento, podem ser convertidos nos seus sais, de maneira habitual; os compostos com propriedades básicas podem ser transformados nos seus sais mediante tratamento com ácidos ou os seus derivados, e compostos com propriedades ácidas podem ser transformados nos seus sais mediante tratamento com uma base apropriada ou com um dos seus derivados.

As misturas de isómeros, obtidas segundo o processo do invento, podem ser separadas nos isómeros individuais, de forma habitual; assim, separam-se racematos, por ex., pela formação de sais com reagentes halogénicos, ópticamente puros, e separação da mistura de diastereómeros obtida, por ex., por meio de cristalização fraccionada.

No âmbito do processo do presente invento utilizar-se-ão, de preferência, aqueles compostos de partida que derem origem aos compostos especialmente valiosos, descritos no início da presente memória.

O presente invento refere-se também àquelas formas de realização do processo, segundo as quais em parte de um composto obtenível numa qualquer das etapas do processo como composto intermédio, e se realizam as restantes etapas do processo, ou segundo as quais se forma um composto de partida nas condições reaccionais ou se utiliza este sob

a forma de um dos seus sais.

O presente invento refere-se também a composições farmacêuticas que contêm como substância activa um dos compostos de fórmula I, farmacologicamente eficazes, ou um dos seus sais. São especialmente eficazes, os preparados destinados a uma administração por via entérica, em especial, por via oral, bem como por via parenteral. Os referidos preparados farmacêuticos contêm o composto activo quer isoladamente, ou, de preferência, em conjunto com um material de suporte, farmacêuticamente aceitável. A posologia do composto activo depende da doença que está a ser tratada, da espécie ou raça do paciente a ser tratado, do peso, da idade, do estado de saúde do paciente, bem como da via de aplicação.

Os preparados farmacêuticos de acordo com o presente invento podem ser confeccionados, de maneira usual, por ex., mediante processos usuais de misturação, granação, drageificação, dissolução ou liofilização. Assim, podem obter-se composições farmacêuticas destinadas a uma administração por via oral, combinando-se o composto activo com um ou vários veículos e excipientes, granulando-se uma mistura resultante e, caso se desejar, se transformar em comprimidos ou núcleos para drageias a mistura ou o granulado, eventualmente com adição de produtos auxiliares suplementares.

Veículos apropriados são sobretudo materiais de enchimento, tais como açúcares, por ex., lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparados de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por ex., fosfato de tri-cálcio ou hidrogenocarbonato de cálcio, e ainda ligantes, tais como amidos, por ex., amido de milho, amido de trigo, amido de arroz ou fécula de batata, metil-celulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, caso se desejar, desintegrantes, tais como os referidos amidos, e ainda amido de carboximetilo, polivinilpirrolidona re-

ticulada, ácido algínico ou um dos seus sais, tal como alginato de sódio. Produtos auxiliares adicionais são sobretudo fluidificadores e lubrificantes, por ex., ácido silícico, talco, ácido esteárico ou os seus sais, tais como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietileno glicol, ou os seus derivados.

Os núcleos para drageias podem ser munidos de revestimentos apropriados, eventualmente resistentes aos sucos gástricos, utilizando inter alia sacarinas concentradas, que poderão conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de vernizes, em dissolventes orgânicos apropriados ou misturas de dissolventes ou, para a preparação de revestimentos resistentes aos sucos gástricos, soluções de preparados celulósicos adequados, tal como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem adicionar-se aos comprimidos ou núcleos de drageias, pigmentos ou corantes, por ex., para a identificação ou para assinalar diferentes doses de compostos activos.

Composições farmacêuticas destinadas à administração por via oral são também cápsulas de encaixe, bem como cápsulas macias de gelatina e de um plasticizante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe podem conter o composto activo sob a forma de um granulado, por ex., em mistura com materiais de enchimento, tal como amido de milho, ligantes e/ou lubrificantes, tais como talco ou estearato de magnésio, e, eventualmente, uns estabilizantes. Nas cápsulas macias, o composto activo encontra-se de preferência dissolvido ou suspenso em produtos auxiliares líquidos, apropriados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, podendo ainda juntar-se uns estabilizantes.

Outras formas de aplicação oral são, por ex., xaropes preparados de maneira usual, que contêm o compos-

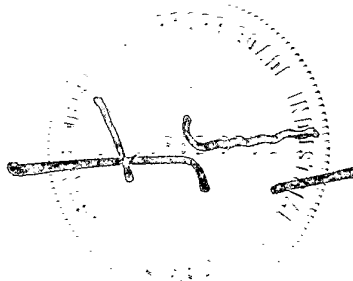
to activo, por ex., sob a forma de uma suspensão e numa concentração de cerca de 5% a cerca de 20%, de preferência, cerca de 10%, ou numa concentração semelhante e que, por ex., ao deitar-se um volume de 5 ou 10 ml da suspensão perfaça uma dose individual apropriada. Podem ainda utilizar-se, por ex., concentrados pulverulentos ou líquidos para a preparação de batidos ('snakes'), por ex., em leite. Estes concentrados podemtambém estar acondicionados em quantidades suficientes para doses individuais.

Preparados farmacêuticos para aplicação rectal são, por ex., supositórios, que são constituídos por uma combinação do composto activo com um material de base para supositórios. Materiais de base para supositórios, apropriados, são, por ex., triglicéridos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos parafínicos, polietileno glicóis ou alcanóis superiores.

Para uma administração parenteral são apropriados sobretudo soluções aquosas de um composto activo hidrossolúvel, por ex., sob a forma de um sal hidrossolúvel, ou suspensões aquosas injectáveis, que contêm substâncias para aumentar a viscosidade, por ex., carboximetilcelulose sódica, sorbitol e/ou dextrano e, eventualmente, estabilizantes. Neste caso, o composto activo, eventualmente em conjunto com produtos auxiliares, poderá estar presente sob a forma de um liofilizado e, antes da administração parenteral, poderá ser solubilizado pela adição de dissolventes apropriados.

As soluções que, por ex., são utilizadas para uma administração parenteral, podem também servir para soluções de perfusão.

O presente invento refere-se também a um processo para o tratamento de estados patológicos que, tal como atrás se refere, estão associados com um excesso de um

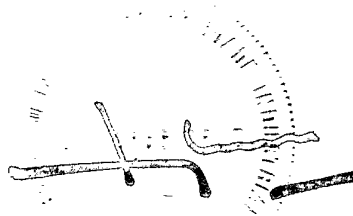


metal, por ex., um excesso de ferro-(III) ou de alumínio. Os compostos de acordo com o presente invento podem ser administrados em regime de profilaxia ou terapêutica, utilizando-se, de preferência, sob a forma de preparados farmacêuticos. No caso de um peso corporal de cerca de 70 kg, administrar-se-à uma dose diária de cerca de 0,1 g e cerca de 10 g, de preferência, uma dose diária de cerca de 0,5 g a cerca de 5 g de um composto de acordo com o presente invento.

Os seguintes exemplos práticos, servem para ilustrar o presente invento em mais pormenor, as temperaturas vêm referidas em graus centígrados.

Exemplo 1

Faz-se reagir uma suspensão de 1,39 g de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 100 ml de acetonitrilo e 100 ml de cloreto de metileno, à temperatura ambiente, e sob agitação, com 1,4 ml de trietilamina e, seguidamente, com 1,7 ml de isocianato-acetato de etilo; verifica-se um ligeiro aquecimento da mistura reaccional. Decorridos cerca de 15 minutos, forma-se uma solução que, decorridos mais 45 minutos, é concentrada, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo, seco num alto vácuo, cristaliza a partir de uma mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo. Dissolve-se a massa cristalina em 10 ml de metanol, filtra-se o material insolúvel, concentra-se o filtrado, por evaporação, à pressão reduzida, e cristaliza-se o resíduo numa mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo. Obtêm-se, desta maneira, 3-(etoxicarbonilmetilamino-carboniloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona com ponto de fusão de 132-135°C.



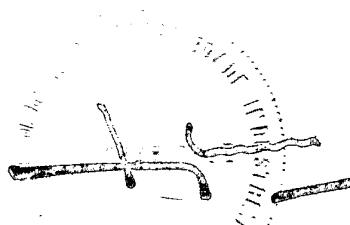
Exemplo 2

Faz-se reagir uma suspensão de 5,56 g de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 100 ml de acetonitrilo e 100 ml de cloreto de metileno, sob agitação, e à temperatura ambiente, com 11,2 ml de trietilamina e, em seguida, com 7,64 ml de cloroformato de etilo. Dentro de um período de 15 minutos, forma-se uma solução completa e, decorridos mais 45 minutos, concentra-se os componentes voláteis, sob pressão reduzida. Seca-se o resíduo, sob alto vácuo, e cristaliza-se o material de partida que não reagiu a partir de acetato de etilo.

A partir da solução-mãe obtém-se 3-etoxicarboniloxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona sob a forma de uma espuma amarela, com ponto de fusão de 113-115°C. Cromatograma em camada fina; $R_f = 0,05$ (mistura 7:3) de cloreto de metileno e acetona), 0,10 (mistura (9:1) de cloreto de metileno e isopropanol), 0,20 (mistura (9:1) de cloreto de metileno e metanol) e R_f de 0,35 (mistura (4:1) de cloreto de metileno e metanol).

Exemplo 3

Faz-se reagir uma suspensão de 0,556 g de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 40 ml de acetonitrilo e 40 ml de cloreto de metileno, sob agitação e à temperatura ambiente, com 0,56 ml de trietilamina e, em seguida, com 1,02 ml de cloreto de ácido caprílico. Passados 3 minutos, forma-se uma solução, a reação termina dentro de um período de 30 minutos, os componentes voláteis são concentrados, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo é seco, num alto vácuo, e cristaliza a partir de uma mistura de cloreto de metileno e deacetato de etilo. Obtém-se 3-(n-octanoíloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona (concreção: 140°C; decomposição: 180°C).



Exemplo 4

Faz-se reagir uma suspensão de 0,556 g de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 40 ml de acetonitrilo e 40 ml de cloreto de metileno, sob agitação e à temperatura ambiente, com 0,56 ml de trietilamina e, em seguida, com 0,76 ml de cloreto de dietilcarbamoílo.

Decorridos 60 minutos, estabiliza-se a suspensão formada, de acordo com a imagem do cromatograma em camada fina, não se deu qualquer reacção. A suspensão é misturada com 20 ml de piridina, surgindo uma coloração amarelada. Após um período de mais 60 minutos, verifica-se o início da reacção, a reacção termina, decorridos 16 horas, sob agitação. Os componentes voláteis são concentrados, por evaporação, sob pressão reduzida, o resíduo é seco num alto vácuo, é dissolvido em metanol, e a solução obtida é levada a reagir com carvão activado, é filtrada e concentrada, por evaporação, e o filtrado é dissolvido em 100 ml de acetato de etilo. Cristaliza o primeiro composto, mediante elaboração do líquido-mãe obtém-se mais um composto cristalino. Reúnem-se ambos os compostos e dissolvem-se em 50 ml de cloreto de metileno. A solução é lavada (2x) com água e a fase orgânica é concentrada, por evaporação. O resíduo é cristalizado a partir de acetato de etilo. Obtém-se 3-(dietilaminocarboniloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 135-137°C.

Exemplo 5

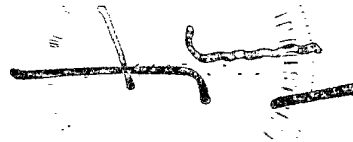
Faz-se reagir uma suspensão do sal bromidrato de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 100 ml de acetonitrilo e 100 ml de cloreto de metileno, sob agitação, e à temperatura ambiente, com 8,4 ml de trietilamina e, em seguida, com 80 ml de uma solução de 3-isocianatopropionato de etilo, em tolueno (prepara-se a partir de cloridrato de



éster etílico de β -alanina e de fosgénio, segundo o processo adiante indicado).

Forma-se uma solução dentro de um período de 30 minutos, a reacção termina, decorridos mais 30 minutos, e os componentes voláteis são concentrados, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo é seco, num alto vácuo, e cristaliza a partir de acetato de etilo. Obtém-se o bromidrato de 3-(2-etoxicarboniletíl)-aminocarboniloxi-7-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 153-154°C, que se dissolve em 100 ml de água. Ajusta-se o valor pH a 7,5 pela adição de hidrogenocarbonato de sódio, e extraí-se a solução em cloreto de metileno. O resíduo do extracto orgânico é recristalizado a partir de acetato de etilo, obtendo-se 3-(2-etoxicarboniletíl)-aminocarboniloxi-7-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 171-173°C.

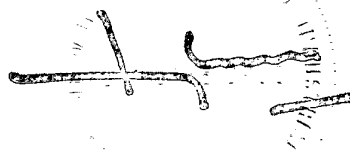
A solução de 3-isocianatopropionato de etilo, em tolueno, utilizada no processo atrás citado, pode preparar-se da seguinte maneira: dissolve-se uma mistura de 15,36 g de éster etílico de β -alanina, em 600 ml de tolueno, sob aquecimento até 90°C. Em seguida, numa atmosfera de árgon e a uma temperatura de 90-95°C, adicionam-se, dentro de 10 minutos, 63 ml de uma solução, a 20%, de fosgénio, em tolueno. Mantendo-se uma agitação, a cerca de 90°C, durante 16 horas, obtém-se a solução desejada do 3-isocianatopropionato de etilo, em tolueno, que se emprega directamente para a reacção atrás descrita.



Exemplo 6

Adicionam-se 1,40 ml de trietilamina a uma suspensão de 0,945 g do cloridrato de 1-etil-3-hidroxi-2-metil-4(1H)-piridinona, em 30 ml de acetonitrilo e 30 ml de cloreto de metileno, e a mistura é levada a reagir com 1,135 ml de isocianatoacetato de etilo. Verifica-se um ligeiro aquecimento de mistura reaccional, formando-se uma solução dentro de 10 minutos, a reacção termina, passadas 1,5 horas. A mistura reaccional é concentrada, por evaporação, sob pressão reduzida, até à secagem, o resíduo é seco, num alto vácuo, e cristalizado a partir de acetato de etilo, obtém-se, desta maneira, o cloridrato de 1-etil-3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 154-156°C (ainda contém trietilamina). Dissolvem-se 2 g do sal em 20 ml de água, o valor do pH da solução é ajustado a 2,5 pela adição de ácido fosfórico, e a solução é saturada com cloreto de sódio e, em seguida, é extraída com cloreto de metileno. O resíduo do extracto orgânico é recristalizado a partir de uma mistura (95:5) de acetato de etilo e de cloreto de metileno, obtendo-se 1-etil-3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 102-103°C.

O composto de partida pode obter-se da seguinte maneira: Faz-se reagir uma solução de 21,62 g do 3-benziloxi-2-metil-4(1H)-piran-4-ona, em 500 ml de metanol, com 10,19 g de cloridrato de etilamina, em 200 ml de água e, em seguida, com 8,0 g de hidróxido de sódio, em 100 ml de metanol. A solução límpida, amarela, é aquecida, ao refluxo, durante 5 horas, mantendo-se também uma agitação, em seguida, concentra-se por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, a solução resultante é lavada com água e é aplicada sobre uma coluna de sílica-gel. Procede-se à eluição de 3-benziloxi-1-etil-2-metil-4(1H)-piridinona amorfa com uma mistura (9:1) de cloreto de metileno e de metanol, dilui-se em 100 ml de ácido clorídrico aquoso,



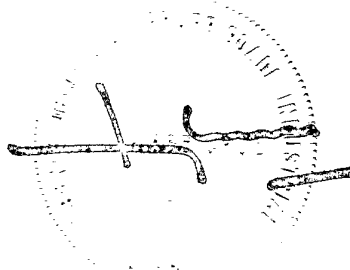
concentrado, e leva-se à ebulição, ao refluxo, durante um período de 3 minutos, pelo que se forma uma solução. Concentra-se a solução, por evaporação, com adição de isopropanol, e cristaliza-se o resíduo a partir de isopropanol e lava-se com acetato de etilo. Obtém-se o cloridrato de 1-etil-3-hidroxi-2-metil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 196-198°C.

Exemplo 7

Faz-se reagir uma suspensão de 2,036 g de cloridrato de 3-hidroxi-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, em 50 ml de acetonitrilo e 50 ml de cloreto de metileno, à temperatura ambiente, com 2,80 ml de trietilamina e, em seguida, com 2,27 ml de isocianatoacetato de etilo. A reacção é ligeiramente exotérmica, dentro de 10 minutos, forma-se uma solução e a reacção está terminada decorridas 1,5 horas. Concentra-se a solução, por evaporação sob pressão reduzida, o resíduo é seco, num alto vácuo, e é cristalizado a partir de acetato de etilo, obtém-se o cloridrato de 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 139-141°C, que está contaminado com cloridrato de trietilamina.

A fim de se ajustar o pH a um valor de 2,5, uma solução de 4,1 g do sal obtido, em 40 ml de água, é tratada com ácido fosfórico, é saturada com cloreto de sódio e extraído com cloreto de metileno. O resíduo do extracto orgânico é cristalizado a partir de uma mistura (95:5) de acetato de etilo e de cloreto de metileno, obtendo-se 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 96-97°C.

O composto de partida pode ser preparado da seguinte forma:

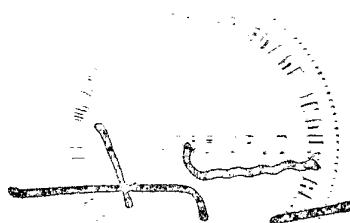


Faz-se reagir uma solução de 43,24 g de 3-benziloxi-2-metil-4H-piran-4-ona, em 1000 ml de metanol, com 20,64 ml de n-propilamina e, em seguida, com uma solução de 12,0 g de hidróxido de sódio, em 100 ml de metanol. Durante um período de 3 horas, a mistura reaccional é fervida, ao refluxo, e, em seguida, é concentrada, por evaporação, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno. A solução orgânica é lavada com água, as fases resultantes são clarificadas pela adição de uma solução saturada de cloreto de sódio, em água, e o extracto orgânico é seco sobre sulfato de sódio e é concentrado, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo é seco, num alto vázio, obtendo-se 3-benziloxi-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona sob a forma de um composto oleoso.

Uma solução de 10 g de 3-benziloxi-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, em 100 ml de ácido clorídrico aquoso, concentrado, a 37%, é levada à ebulição, durante 5 minutos, ao refluxo. Forma-se inicialmente um precipitado, que se dissolve novamente. Faz-se reagir o produto reaccional com isopropanol e concentra-se, por evaporação, sob pressão reduzida, até se formar um material cristalino. O produto obtido é recristalizado a partir de acetato de etilo, obtendo-se o cloridrato de 3-hidroxi-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 205-207°C.

Exemplo 8

Faz-se reagir uma suspensão de 1,89 g de cloridrato de 2-etil-3-hidroxi-1-metil-4(1H)-piridinona, em 50 ml de acetonitrilo e 50 ml de cloreto de metileno, à temperatura ambiente, com 2,8 ml de trietilamina e, em seguida, com 2,27 ml de isocianatoacetato de etilo. A reacção decorre de forma ligeiramente exotérmica, forma-se uma solução e a reacção está terminada após um período de 1,5 horas. A mistura reaccional é concentrada, por evaporação, até à se-



cagem, sob pressão reduzida, o resíduo é seco, num alto vácuo, e é cristalizado a partir de acetato de etilo. Ajusta-se a 2,5 o pH de uma solução de 4,0 g do cloridrato de 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-etil-1-metil-4(1H)-piridinona, em 40 ml de água, pela adição de ácido fosfórico, satura-se com cloreto de sódio e extraí-se com cloreto de metileno. O resíduo do extracto orgânico é cristalizado a partir de uma mistura (95:5) de acetato de etilo e de cloreto de metileno, obtendo-se 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-etil-1-metil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 99-100°C.

O material de partida pode ser preparado da seguinte forma:

Faz-se reagir uma mistura de 350 g de 2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona, em 3000 ml de metanol, com 108 g de hidróxido de sódio, em 400 ml de água. A solução incolor obtida é tratada com 336 ml de cloreto de benzilo. Ferve-se durante 6 horas, a refluxo, agita-se durante 16 horas, à temperatura ambiente, e concentra-se o dissolvente, por evaporação. O resíduo é dissolvido em 1000 ml de uma solução-tampão de fosfato (pH = 8,5) e é extraído (2x) com 600 ml de cloreto de metileno, de cada vez. Pode-se purificar o resíduo, obtenível a partir do extracto, mediante cromatografia (sílica-gel), utilizando-se cloreto de metileno como eluente, ou mediante destilação.

Uma solução de 23 g de 3-benziloxi-2-etil-4H-piran-4-ona, em 500 ml de metanol, é levada a reagir com 8,44 g de cloridrato de metilamina, em 200 ml de água, e e, em seguida, com 8,5 g de hidróxido de sódio. Agita-se a mistura reaccional durante 3 dias, à temperatura ambiente, e, em seguida, concentra-se, por evaporação, sob pressão reduzida, e dissolve-se o resíduo em cloreto de metileno, rejeita-se a fracção insolúvel. Procede-se à cromatografia da solução límpida (sílica-gel), eluindo-se com uma mistura

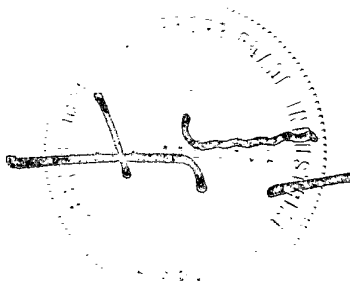
(97:3) de cloreto de metileno e metanol.

Dissolve-se a 3-benziloxi-2-etil-1-metil-4(1H)-piridinona obtida em 100 ml de ácido clorídrico aquoso, concentrado, e ferve-se, em refluxo, durante 5 minutos, pelo que se forma uma solução. A solução obtida é concentrada, por evaporação, sob adição de isopropanol, e o cloridrato de 2-etil-3-hidroxi-1-metil-4(1H)-piridinona obtido é cristalizado a partir de isopropanol e é lavado com acetato de etilo. Ponto de fusão 178-179°C.

Exemplo 9

Faz-se reagir uma mistura de 5,49 g de 3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona, em 150 ml de acetonitrilo e 150 ml de cloreto de metileno, com 5,60 ml de trietilamina, e, à temperatura ambiente, com 6,83 ml de isocianatoacetato de etilo. A reacção, ligeiramente exotérmica, está terminada decorridas 3 horas, durante a reacção solubilizam-se os componentes reaccionais. Remove-se o dissolvente, sob pressão reduzida, e o resíduo é seco, num alto vácuo, e é cristalizado a partir de acetato de etilo, refeita-se o líquido-mãe. Distribui-se 1 g do produto de cor beje-clara, entre cloreto de metileno e água. A fracção principal do produto final encontra-se na fase aquosa, que é concentrada, por evaporação. O resíduo é dissolvido em metanol, a solução é tratada com carvão activado e é concentrada, por evaporação. O resíduo, quando cristalizado a partir de acetato de etilo, dá origem à formação de 3-(etoxycarbonilmetilaminocarboniloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona cristalina, branca, com ponto de fusão de 134-135°C.

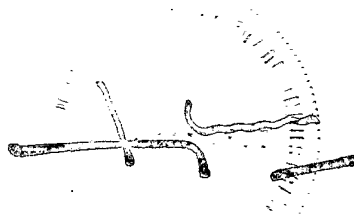
O composto de partida pode ser preparado da seguinte maneira:



Uma solução de 43,24 g de 3-benziloxi-2-metil-4H-piridin-4-ona, em 800 ml de metanol, é tratada com 21,9 ml de 2-metoxietilamina (a 98%) e, em seguida, com uma solução de 12,0 g de hidróxido de sódio, em 100 ml de metanol. A solução amarela é levada à ebulição, ao refluxo, durante 5 horas, é de novo levada a reagir com 4,4 ml de 2-metoxietilamina e, durante um período de 1 hora, é aquecida, até ao refluxo. Depois do arrefecimento, concentra-se, por evaporação, sob pressão reduzida, dissolve-se o resíduo em cloreto de metileno e lava-se a solução com água e concentra-se, por evaporação.

Uma mistura de 18,0 g da 3-benziloxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona, assim obtida, e 100 ml de ácido clorídrico aquoso, fumante, é fervida, ao refluxo, durante 2 minutos, seguidamente, deixa-se arrefecer, faz-se reagir com isopropanol e concentra-se, por evaporação, sob pressão reduzida. O cloridrato de 3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona, obtido sob a forma de um resíduo cristalino, é purificado mais exaustivamente por meio de recristalização a partir de acetato de etilo e de isopropanol.

Pela adição de hidróxido de sódio sólido ajusta-se a 7,0 o pH de uma solução de 5 g do sal assim obtido, em 50 ml de água, e extraí-se (3x), com 200 ml de cloreto de metileno, de cada vez, o cloridrato de 3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona. A seguir á recristalização em acetato de etilo, o resíduo apresenta um ponto de fusão de 178-179°C.



Exemplo 10

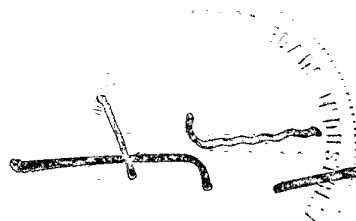
Faz-se reagir uma suspensão de 2,477 g de cloridrato de 1-(3-etoxipropil)-3-hidroxi-2-metil-4(1H)-piridinona, em 50 ml de acetonitrilo e 50 ml de cloreto de metileno, com 2,80 ml de trietilamina e, à temperatura ambiente, com 2,27 ml de isocianatoacetato de etilo. Dentro de um período de 20 minutos, forma-se uma solução, a reacção está terminada decorridos 1,5 horas, e os componentes voláteis são removidos, sob pressão reduzida. O resíduo é seco, num alto vácuo e é cristalizado a partir de acetato de etilo.

Pela adição de ácido fosfórico, ajusta-se a um pH de 2,5 uma solução de 4,0 g do cloridrato de 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-1-(3-etoxipropil)-2-metil-4(1H)-piridinona, assim obtido (P.F. = 92-93°C em 40 ml de água, que está contaminada com uma pequena quantidade de cloridrato de trietilamina, satura-se com cloreto de sódio e extraí-se com cloreto de metileno.

O resíduo é cristalizado a partir de uma mistura (95:5) de acetato de etilo e de cloreto de metileno, obtendo-se 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-1-(3-etoxipropil)-2-metil-4(1H)-piridinona com ponto de fusão de 84-85°C.

O composto de partida pode ser preparado da seguinte forma:

Faz-se reagir uma solução de 21,62 g de 3-benziloxi-2-metil-4H-piran-4-ona, em 500 ml de metanol, com 15,0 ml de 3-etoxipropilamina e, em seguida, com uma solução de 6,0 g de hidróxido de sódio, em 100 ml de metanol. Durante um período de 5 horas, agita-se a solução límpida, amarela, sob aquecimento até ao refluxo e, em seguida, concentra-se, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo é dis-

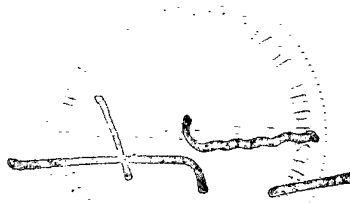


solvido em cloreto de metileno, a solução resultante é lavada com água e é cromatografada sobre sílica-gel (eluição com uma mistura (9:1) de cloreto de metileno e de metanol).

Dissolve-se a 3-benziloxi-1-(3-etoxi-propil)-2-metil-4(1H)-piridinona amorfa, assim obtida, em 100 ml de ácido clorídrico aquoso, concentrado, ferve-se durante 3 minutos, ao refluxo, e dilui-se a solução obtida com isopropanol e concentra-se, por evaporação, até à secagem. Após cristalização em isopropanol e após lavagem com acetato de etilo, o resíduo dá origem à formação do cloridrato de 1-(3-etoxipropil)-3-hidroxi-2-metil-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 130-131°C.

Exemplo 11

Uma suspensão de 2,78 g de 1,2-dimetil-3-hidroxi-4(1H)-piridinona, em 100 ml de piridina e 100 ml de acetonitrilo, é levada a reagir com 2,80 ml de trietilamina e é tratada, gota a gota, com uma solução quente de cloridrato de éster metílico de 1-clorocarbonil-L-prolina, em tolueno (esta solução obtém-se pela reacção de uma solução de 0,99 g de cloridrato de éster metílico de L-prolina (anidro), em 150 ml de tolueno, com 245 ml de uma solução, a 20%, de fosgénio, em tolueno, após um período de agitação de 6 horas, a 110°C). A mistura reaccional adquire uma coloração avermelhada, forma-se uma solução e imediatamente, um precipitado a partir da solução. Após um período de reacção de 20 horas, separa-se o material sólido, por meio da filtração, e o filtrado é concentrado, por evaporação, sob pressão reduzida. O resíduo contendo o produto desejado sob a forma do seu cloridrato, é dissolvido em 50 ml de água, o pH da solução obtida é ajustado a um valor de 2,5 pela adição de ácido fosfórico, e a solução é extraída com cloreto de metileno, em seguida, satura-se a fase aquosa com cloreto de sódio e extraí-se de novo com cloreto de metileno. O resíduo do 2º éx-



tracto é cristalizado, a 4°C, a partir de 10 ml de isopropanol e 50 ml de acetato de etilo, obtendo-se a 1,2-dimetil-3--(2(S)-metoxicarbonilpirrolidino)-carboniloxi7-4-(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 198-200°C.

Exemplo 12

Faz-se reagir uma suspensão de 5,56 g de 3-hidroxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, em 400 ml de cloreto de metileno e 400 ml de acetonitrilo, com 5,6 ml de trietilamina e, seguidamente, dentro de 30 minutos, com 7,38 ml de cloreto de ácido trimetilacético. A reacção termina após 15 minutos, a solução resultante é concentrada, por evaporação, sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em água e é extraído com cloreto de metileno. O resíduo do extracto orgânico é cristalizado a partir de 500 ml de acetato de etilo, obtendo-se 1,2-dimetil-3-pivaloiloxi-4(1H)-piridinona, com ponto de fusão de 112-113°C (sintetização a partir de 103°C).

Podem obter-se os seguintes compostos, procedendo-se de maneira análoga:

3-(n-octanoiloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;
3-(etoxicarboniloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3-(dietilaminocarboniloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3--(2-etoxicarboniletil)-aminocarboniloxi7-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3-(n-octanoíloxi)-1-(2-etoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3-(etoxicarboniloxi)-1-(2-etoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3-(dietilaminocarboniloxi)-1-(2-etoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona;

3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-1-(2-etoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona e



3--(2-etoxicarboniletíl)-aminocarboniloxi7-1-(2-etoxietyl)-
-2-metil-4(1H)-piridinona.

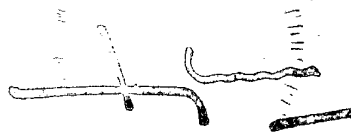
Exemplo 13

Podem preparar-se da seguinte maneira, cápsulas, cada uma das quais contém 0,25 g do composto activo, por ex., 0,25 g de um dos compostos activos obtidos nos exemplos práticos 1 a 12:

Composição (para 1000 cápsulas):

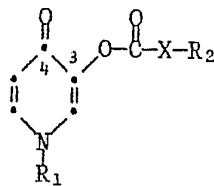
Substância activa	250 g
talco	36 g
amido de trigo	24 g
estearato de magnésio	16 g
lactose	<u>4 g</u>
	330 g

Fazem-se passar através de uma peneira (diâmetro das malhas: 0,6 mm), as substâncias pulverulentas, em seguida, misturam-se as substâncias. Mediante uma aparelhagem destinada ao enchimento de cápsulas, introduzem-se porções de 0,33 g da mistura obtida, em cápsulas gelatinosas.



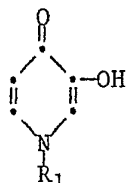
REIVINDICAÇÕES

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



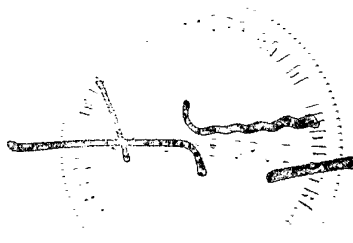
(I),

em que R_1 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, X representa uma ligação ou um grupo de fórmula -O- ou -N(R_3)-, onde R_3 significa hidrogénio ou um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, e R_2 representa um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, ou em que R_2 e R_3 , em conjunto, representam um radical hidrocarboneto bivalente, eventualmente substituído, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona, independentemente um do outro, poderão estar insubstituídos ou poderão estar substituídos por um radical hidrocarboneto, eventualmente substituído, ou por hidroxí eterificado ou esterificado, e para a preparação de sais de compostos de fórmula I, com propriedades de formação de sais, caracterizado por, num composto de fórmula



(II)

em que R_1 tem o significado indicado na reivindicação 1, e

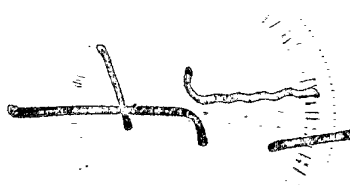


os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridinona poderão estar substituídos tal como se indica anteriormente, se fazer reagir o grupo hidróxi, mediante tratamento com um agente de acilação capaz de introduzir o radical acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$, em que X e R_2 têm os significados referidos anteriormente e, caso se desejar, se converter um sal resultante no composto livre e/ou se converter num sal um composto resultante livre, formador de sais, e/ou se resolver uma mistura de isómeros resultantes nos isómeros individuais.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir o composto de partida de fórmula II com um ácido correspondente ao radical de acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$, ou com um derivado reactivo apropriado deste ácido.

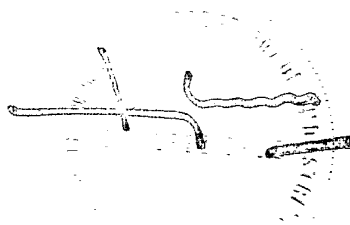
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se utilizar um anidrido ou um éster activado como o derivado do ácido correspondente ao radical acilo de fórmula $-C(=O)-X-R_2$.

4a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula I ou sais destes compostos com propriedades de formação de sais em que X tem o significado indicado na reivindicação 1, R_1 e R_2 , independentemente um do outro, representam alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, naftilo ou fenil-alquilo inferior, sendo que estes radicais estão eventualmente substituídos por hidróxi, alcoxi inferior, alcanóiloxi inferior, o radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados referidos, e ainda por halogénios, amino, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, alquil inferior-carbamoilo e/ou



dialquil inferior-carbamoílo, R_3 representa hidrogénio ou alquilo inferior, ou em que R_1 tem o significado atrás citado, e R_2 e R_3 , em conjunto, representam alcileno inferior eventualmente substituído por hidroxí, alcoxi inferior, alcanoíloxi inferior, o radical de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados atrás referidos, e ainda por halogénio, amino, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, alquil inferior-carbamoílo e/ou dialquil inferior-carbamoílo, e em que os restantes átomos de carbono do anel de 4-(1H)-piridina, independentemente um do outro, estão insubstituídos ou, de preferência, estão substituídos na posição 2 ou 6, por alquilo, em especial, alquilo inferior, sendo que alquilo, em especial, alquilo inferior, poderá estar substituído por hidroxí, alcoxi inferior, hidroxí esterificado de fórmula $-O-C(=O)-X-R_2$, onde X e R_2 têm os significados atrás referidos, e/ou por halogénio.

5ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, ou sais destes compostos com propriedades de formação de sais, em que R_1 representa alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono que, numa posição superior à posição 1, poderá estar substituído por alcoxi inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, e em que X representa uma ligação directa e R_2 representa alquilo inferior contendo 4 a 8 átomos de carbono, ou X representa um grupo de fórmula $-O-$ e R_2 representa alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, ou X representa um grupo de fórmula $-N(R_3)-$, onde R_3 representa hidrogénio ou alquilo inferior contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, e R_2 representa alquilo inferior com um número máximo de 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por alcoxi-inferior-carbonilo contendo um número máximo de 5 átomos de carbono, ou em que R_2 e R_3 , em conjunto, representam alcileno inferior



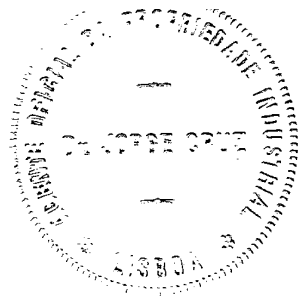
com 4 ou 5 átomos de carbono na cadeia, eventualmente substituído por alcoxi inferior-carbonilo com um número máximo de 5 átomos de carbono, e em que a posição 2 está substituída por alquilo inferior com um número máximo de 4 átomos de carbono.

6a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar 3-(etoxicarbonilmetilamino-carboniloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona ou os seus sais.

7a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar 1-etil-3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-4(1H)-piridinona ou os seus sais.

8a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar 3-(etoxicarbonilaminocarboniloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-4(1H)-piridinona ou os seus sais.

9a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se prepararem 3-etoxicarboniloxi-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, 3-(n-octanoiloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, 3-(dietilaminocarboniloxi)-1,2-dimetil-4(1H)-piridinona, 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-metil-1-n-propil-4(1H)-piridinona, 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-2-etil-1-metil-4(1H)-piridinona, 3-(etoxicarbonilmetilaminocarboniloxi)-1-(3-eto-



xipropil)-2-metil-4(1H)-piridinona, 1,2-dimetil-3-/(2-(S)-
-metoxicarbonilpirrolidino)-carboniloxi-7-4(1H)-piridinona ou
1,2-dimetil-3-pivaloíloxi-4(1H)-piridinona, e seus sais.

Lisboa, 8 de Novembro de 1988

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA