



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 736012 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D217/14 A A61K031/47 B

C07D409/06 B C07D409/12 B

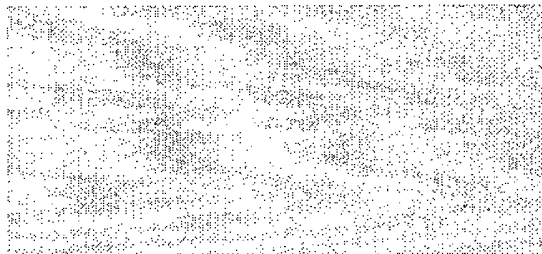
C07D409/14 B C07D495/04 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1994.12.14</p> <p>(30) Prioridade: 1993.12.21 DE 4343641 1993.12.21 DE 4343684</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1996.10.09</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.11.22</p>	<p>(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG BINGER STRASSE 173 55218 INGELHEIM AM RHEIN DE</p> <p>(72) Inventor(es): OTTO ROOS DE DOETRICH ARNDTS DE WALTER LOESEL DE</p> <p>(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
---	---

(54) Epígrafe: DI-HIDROPIRIDINAS CICLIZADAS E SUA UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS

(57) Resumo:



f. L. A. 736012

**"DI-HIDROPIRIDINAS CICLIZADAS E SUA
UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS"**

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de ácido di-hidropiridino-acético, processos para a sua preparação e medicamentos que contenham estes compostos.

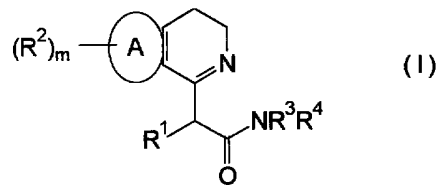
Da patente EP-A 37 934 são conhecidas di-hidro-isoquinolinas. Os compostos aí referidos possuem um efeito cardiotónico, tendo também influência no aumento da contractabilidade e na pressão arterial. São sugeridos como compostos para melhorar a circulação nos tecidos e na oxigenação desses tecidos. Estas possibilidades de utilização assentam nos efeitos vasculares destes compostos. Na EP-A 251 194 e EP-A 288 048 descreveu-se que as di-hidropiridinas ciclizadas carboxicíclicas e heterocíclicas possuem um efeito cardioprotectivo, em particular um efeito de protecção do cérebro, constituindo compostos absolutamente novos como antagonistas do Ca. Na WO 92/11010 é descrita a utilização destes compostos como agentes de protecção do cérebro, no tratamento de processos inflamatórios crónicos e na inibição da hipotensão, em particular na agregação da plaquetas sanguíneas.

O objectivo da presente invenção são novos compostos di-hidropiridina ciclizados carbocíclicos e heterocíclicos e a utilização farmacêutica destes compostos. Os novos compostos possuem muito boas características de utilização terapêutica. Eles são utilizados como agentes cardioprotectores, agente protectores do cérebro (em especial no tratamento de pacientes que sofreram acidente vascular cerebral ou que

f. l. A

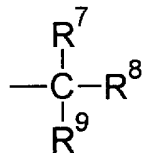
estão sob o risco de sofrer um acidente vascular cerebral), como agente de tratamento de processos inflamatórios crônicos (por exemplo bronquite asmática, artrite). Para além disso, estes compostos podem ser utilizados como agentes com efeito antiproliferativo no tratamento de colites ulcerosas e de Morbus Chron.

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral I



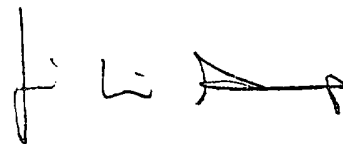
onde,

A significa um grupo benzénico, indolo ou tieno; em que se A é benzénico, m significa 2 ou 3, (de preferência 2), em que ambos os grupos R^2 estão nas posições 6 e 7 e os substituintes são independentes entre si, e são hidróxilo, (C_1-C_4) -alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), (C_1-C_4) -alquilo, metanosulfonilóxilo ou metanosulfonamido, ou dois grupos substituintes vizinhos R^2 podem significar em conjunto $-O-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$; e quando A significa indolo ou tieno, m significa zero; R^1 significa tienilo ou o grupo



onde ,

R^7 , R^8 e R^9 são independentes entre si e podem significar metilo, etilo, propilo, fenilo ou benzilo, em que nunca mais



que 2 dos substituintes podem ser simultaneamente fenilo ou benzilo;

R^3 e R^4 são independentes entre si e possuem um dos seguintes significados

- (a) Hidrogénio,
- (b) Alquenilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (c) Alquínilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (d) Alquilos com 1-12 átomos de carbono ramificados ou não ramificados, onde o grupo alquilo pode ser substituído com
 - Hidróxilo,
 - (C_1-C_4)-alcóxilo,
 - (Di(C_1-C_4))-alquilamino,
 - Furilo,
 - Piridilo,
 - Pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo,
 - Morfolino,
 - Indolilo,
 - Nitrilo,
 - Tienilo,
 - Adamantilo,
 - Ciclo-hexilo,
 - Fenóxilo,
 - Naftilóxilo ou fenilo, (onde este fenilo ou o fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C_1-C_4)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , CN, (C_1-C_4)-alquilo, adamantilo, $-SO_2-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$ ou CH_3SO_2O- ou através da ponte $-O-CH_2-O-$); ou através de dois grupos fenilo não substituídos;

f. l. A

ou R³ significa hidrogénio e R⁴ significa ciclo-hexilo, fenilo (onde este fenilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, (C₁-C₄)-alquilo, adamantilo, -SO₂-NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃ ou CH₃SO₂O- ou através da ponte -O-CH₂-O-), piridilo ou N-benzilpiperidilo;

ou R³ e R⁴ em conjunto com um átomo de azoto, estão ligados entre si sendo,

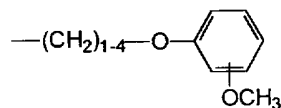
Pirrolidinilo,

Piperidinilo,

Morfolinilo, tiomorfolinilo

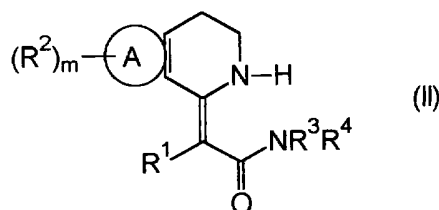
ou

significam piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode eventualmente estar substituído em N- por metilo, fenilo não substituído, mono- ou di(C₁-C₄)-alcóxifenilo, fenilo cianosubstituído, pirimidinilo, fenilo(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alquilfenilo ou



ou seus sais obtidos de ácidos fisiologicamente compatíveis ou por formação de complexos.

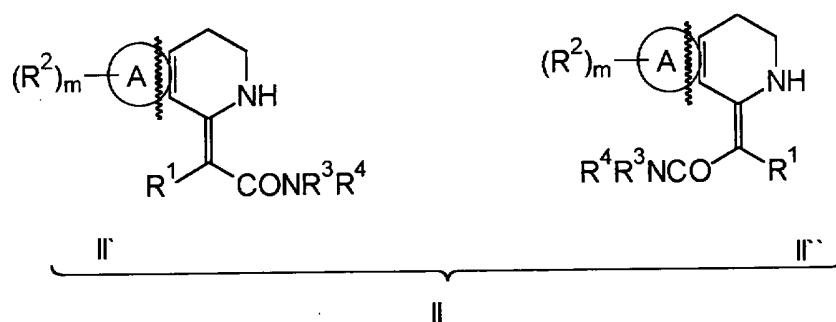
Os compostos de fórmula I formam tautómeros de fórmula II.



f L A

Os tautómeros são separáveis por métodos conhecidos, por exemplo através de cromatografia em coluna ou por redução selectiva (NaBH_4 , em particular redução catalítica).

Os compostos de fórmula II podem-se encontrar na forma cis e/ou na forma trans:



Se uma estrutura de um composto não for ilustrada, deve ser entendida a descrição da fórmula I, que também engloba a estrutura II.

Nas definições utilizadas no texto os fragmentos e grupos podem ser ambos iguais ou diferentes, isto é, quando um substituinte, daqueles acima referidos, surgir numa determinada molécula mais que uma vez, os significados podem ser livremente escolhidos no âmbito da definição alargada.

Com alquilo, entende-se em especial C₁-C₆-alquilo e radicais C₁-C₄-alquilo, que por seu lado podem ser substituídos ou constituem radicais alquilo de uma cadeia de um grupo funcional - como alcóxilo ou alquiltio. Os radicais alquilo compreendem grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo bem como os diferentes isómeros de radicais pentilo e hexilo, como isopentilo, neopentilo, n-pentilo e o radical hexilo.

As definições acima são válidas também se o radical

f l A

alquilo por seu lado for substituído e/ou for parte integrante de um alcóxi-alquilo, alcóxicarbonilo, alcóxilo, alquiltio, alquilsulfonilo, mono-alquilamino, alquilmétilo, alquiltiométilo, di-alquilamino ou o se radical alquilo estiver ligado como substituinte a um heterociclo aromático ou a um sistema carbocíclico.

Halogênios são fluor, cloro, bromo e iodo, de preferência fluor, cloro e bromo e em segundo lugar iodo.

(C₃-C₆)-Ciclo-alquilo são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano e ciclo-hexano.

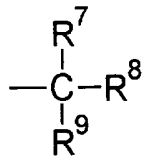
(C₅-C₆)-Ciclo-alqueno são, por exemplo, ciclopenteno, ciclo-hexeno e ciclo-hexadieno.

(C₃-C₆)-Alquino são os isômeros hexino, pentino, butino e propino, de preferência propargilo.

(C₃-C₆)-Alqueno são os isômeros hexeno, penteno, buteno e propeno, de preferência alilo.

Um aspecto preferencial da presente invenção são os compostos de fórmula geral I onde A significa um grupo benzênico ou tieno; em que se A é benzênico, m significa 2; em que ambos os grupos R² que estão nas posições 6 e 7 são independentes entre si, podendo significar hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogênio (F, Cl, Br, I), (C₁-C₄)-alquilo, metanosulfonilóxilo ou metanosulfonamido, ou os dois grupos substituintes vizinhos R² podem significar em conjunto -O-CH₂-O- ou -O-CH₂-CH₂-O-; e quando A significa tieno, m significa zero; R¹ significa tienilo ou o grupo

f l A



onde ,

R^7 , R^8 e R^9 são independentes entre si e podem significar metilo, etilo, propilo, fenilo ou benzilo, em que nunca mais que 2 dos substituintes podem ser simultaneamente fenilo ou benzilo;

R^3 e R^4 são independentes entre si

- (a) Hidrogénio,
- (b) Alquenilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (c) Alquínilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (d) Alquilos com 1-12 átomos de carbono ramificados ou não ramificados, onde o grupo alquilo pode ser substituído com
 - Hidróxilo,
 - (C_1 - C_4)-alcóxilo,
 - (Di(C_1 - C_4)-alquilamino,
 - Furilo,
 - Piridilo,
 - Pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo,
 - Morfolino,
 - Indolilo,
 - Nitrilo,
 - Tienilo,
 - Adamantilo,
 - Ciclo-hexilo,
 - Fenóxilo,
 - Naftilóxilo ou fenilo, (onde este fenilo ou o fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído atrav'es

f l a

de uma ponte $-O-CH_2-O-$, ou uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C_1-C_4) -alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , (C_1-C_4) -alquilo, adamantilo, $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$;

ou R^3 significa hidrogénio e R^4 significa ciclo-hexilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo ou N-benzilpiperidilo;

ou R^3 e R^4 em conjunto com um átomo de azoto, estão ligados entre si sendo,

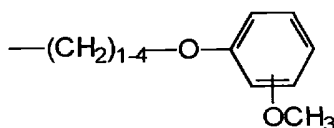
Pirrolidinilo,

Piperidinilo,

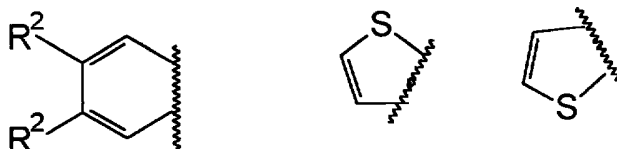
Morfolinilo, tiomorfolinilo

ou

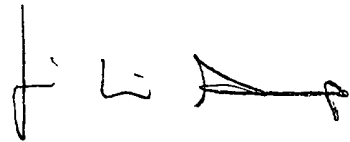
significam piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode eventualmente estar substituído em N- por metilo, fenilo não substituído, mono- ou di (C_1-C_4) -alcóxifenilo, pirimidinilo, fenilo (C_1-C_4) alquilo, ou



De preferência A significa um sistema de aneis



onde R^2 possui os significados acima definidos.



Um outro aspecto preferido da presente invenção são compostos I, onde A é indolo e os restantes substituintes de acordo com o acima referido, de preferência NR^3R^4 significa ou morfolinilo ou em NR^3R^4 R^3 é hidrogénio e R^4 alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, que pode ser substituído como se refere acima.

Para os compostos de fórmula I, onde A é benzénico, são preferidos aqueles compostos em que m é 2 e ambos os grupos R^2 são independentes entre si, e são metóxilo, hidróxilo, benzilóxilo, metilo ou cloro, ou em conjunto formam $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ desde que ambos os R^2 se encontrem nas posições 6 e 7, em especial aqueles compostos onde R^2 significa metóxilo, hidróxilo, benzilóxilo ou metilo, em especial aqueles compostos em que ambos os R^2 são iguais e significam hidróxilo ou metóxilo.

Para os compostos I, são preferidos aqueles em que R^1 significa tert-butilo.

Para os compostos I, são para além disso preferidos aqueles em que NR^3R^4 possuem um dos seguintes significados

- a) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é C_1-C_4 -alquilo;
- b) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 um alquinilo ramificado ou não ramificado com 3 a 6 (de preferência 3) átomos de carbono;
- c) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 um alquilo ramificado ou não ramificado com 1-4 (de preferência de 1 a 3, em especial 2) átomos de carbono, em que o alquilo é substituído por

Metóxilo,

Dimetilamino,

Pirrolidinilo, N-metilo-pirrolidinilo,

Morfolino,

Tienilo,

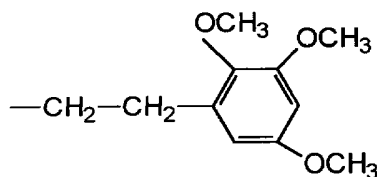
f l A

Adamantilo,
Piridilo,
N-benzilpiperidilo,
Ciclo-hexilo,
Fenóxilo,

Naftilóxilo ou 1 ou 2 grupos fenilo, onde este grupo fenilo (quando existir apenas um grupo fenilo), ou o grupo fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metóxilo, etóxilo, benzilóxilo, halogénio (em especial Cl, I), CF_3 , N_3 , metilo, *tert*-butilo, $-SO_2NH_2$ ou através da ponte $-O-CH_2-O-$;

ou R^3 significa hidrogénio e R^4 ciclo-hexilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo ou N-benzilpiperidilo

d) em NR^3R^4 , R^3 e R^4 são independentes entre si e significam metilo, etilo, $(CH_2)_{1-4}$ fenilo (onde o grupo fenilo pode ser substituído como o grupo fenilo descrito em c), de preferência



e) R^3 e R^4 em conjunto com um átomo de azoto, que está ligado aos dois grupos, significam

Piperidinilo,
Morfolinilo, tiomorfolinilo,

ou

Piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode estar substituído no N- por metilo ou benzilo;

f l a

em especial aqueles compostos em que NR^3R^4 possuem um dos seguintes significados

- a) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é C_2-C_6 -alquilo;
- b) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é CH_2CCH ;
- c) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 um alquilo ramificado ou não ramificado com 2-4 átomos de carbono, em que o alquilo é substituído por

Metóxilo,

Dimetilamino,

N-metilo-pirrolidinilo,

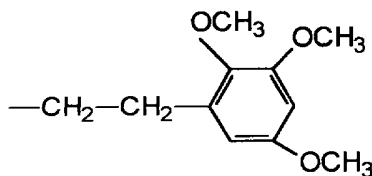
Tienilo,

Adamantilo,

Fenóxilo,

Naftilóxilo ou 1 ou 2 grupos fenilo, onde este grupo fenilo (quando existir apenas um grupo fenilo), ou o grupo fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metóxilo, etóxilo, N_3 , metilo, tert-butilo ou $-SO_2NH_2$;

- d) em NR^3R^4 , R^3 e R^4 são independentes entre si e significam metilo, etilo, $(CH_2)_{1-4}$ fenilo (onde o grupo fenilo pode ser substituído por F) ou em especial

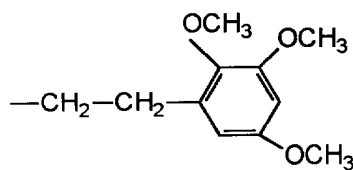


- e) R^3 e R^4 em conjunto com um átomo de azoto, que está ligado aos dois grupos, significam Piperazinilo, substituído no N- por metilo ou benzilo.

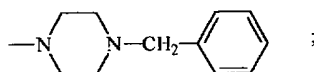
f. l. A

Especialmente preferidos são os compostos I, onde NR^3R^4 possuem um dos seguintes significados:

- a) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 significa etilo, *tert*-butilo ou $(CH_2)_1$ ou $2 -C(CH_3)_3$;
- b) NR^3R^4 é $NHCH_2CCH$;
- c) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 significa etilo, propilo, ou metilpropilo, que é substituído por fenilo que pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metilo ou metóxilo ou uma vez só por *tert*-butilo;
- d) em em NR^3R^4 , R^3 e R^4 são iguais e significam



- e) NR^3R^4 , significa

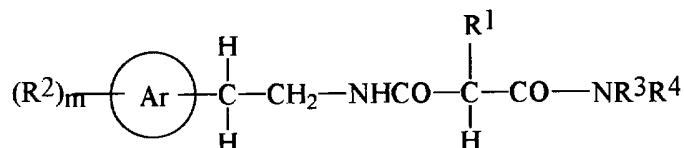


em especial aqueles compostos, em que R^3 significa hidrogénio ou (C_2-C_4) alquilo-fenilo e R^4 (C_1-C_4) alquilo-fenilo, em que estes grupos contêm de preferência C_1 -alquilo e o fenilo é monosubstituído através de halogénio (de preferência Cl ou F), CF_3 , metóxilo ou etóxilo, sendo estas substituições de preferência na posição O-.

Os compostos de fórmula I, podem ser preparados de uma forma conhecida, de preferência de acordo com os métodos descritos nas patentes alemãs P 37 18 570.5, EP 358 957, EP 37 934, EP 251 794 e EP 288 048.

f L A

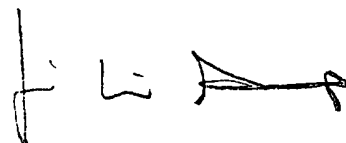
Na presença de um agente de condensação pode-se ciclizar ao composto correspondente, uma diamida do ácido malónico de fórmula geral IV



na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e m são definidos de acordo com o descrito anteriormente e Ar significa fenilo, indolilo ou 2- ou 3-tienilo.

Como agentes de condensação para este processo são adequados ácidos fortes de Lewis, como por exemplo cloreto de fosforóxilo, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, pentóxido de fósforo, tetracloro de titânio, trifluoreto de boro, tetracloro de estanho, mas também ácidos inorgânicos como por exemplo, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido fluorosulfônico e ácido fluorídrico ou uma mistura de agentes de condensação como por exemplo uma mistura de cloreto de fosforóxilo e pentacloreto de fósforo, ou uma mistura de pentóxido de fósforo e ácido (C_1-C_4) -alquilsulfônico, por exemplo com uma parte de P_2O_5 de cerca de 10 percento em peso.

A ciclização pode decorrer na presença ou ausência de um solvente. São adequados todos os solventes inertes, desde que possuam poder de solubilidade suficiente para os componentes da reacção, tendo também um elevado ponto de ebulição, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno (por exemplo tolueno, xileno), clorobenzeno, clorofórmio, acetonitrilo, decalina. Uma variante preferida do processo consiste em



utilizar, como agente de condensação, cloreto de fosforóxilo em mistura com acetonitrilo ou uma mistura de ácido (C₁-C₄)-alquilsulfónico/pentóxido de fósforo, sem adição de solvente.

A ciclização decorre preferencialmente com cloreto de fosforóxilo/acetonitrilo ou em casos mais difíceis com uma mistura de pentóxido de fósforo e ácido (C₁-C₄)-alquilsulfónico (de preferência ácido metanosulfónico). A reacção pode ser executada numa larga gama de temperaturas, de preferência sob aquecimento a 50°C até à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

A reacção, dependendo dos materiais de partida IV, dura entre 2 a 15 horas.

O ácido 3-tiofenomalónico necessário para esta preparação está comercialmente disponível. O ácido 2-tiofenomalónico pode ser preparado de acordo com processos conhecidos (por exemplo a partir de ácido 2-tiofeno-acético, através do método de carbonato ou a partir de 2-bromotiofeno e éster dietílico do ácido malónico.

Os compostos de fórmula I são bases e podem ser transformados em aductos fisiologicamente compatíveis (sais) por métodos conhecidos com ácido inorgânicos ou orgânicos, bem como com formadores de sais ou complexos.

Para a formação de sais, são adequados os ácidos como por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido capróico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido

cítrico, ácido málico, ácido benzóico, ácido p-hidróbixibenzóico, ácido ftálico, ácido cinâmico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico e similares.

Os compostos podem ser administrados de forma oral, parentérica ou tópica. A dose terapêutica desejada, é dependente das indicações e da forma de administração, podendo ser determinada experimentalmente. Formas administração adequadas são, por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções, sumos, emulsões, aerosóis, ou pós dispersíveis. Os comprimidos podem conter por exemplo uma mistura dos compostos activos, com agentes adjuvantes conhecidos, por exemplo agentes de diluição inertes, como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, ou lactose, agente de asperção como amido de milho ou ácido algínico, agente de ligação, como amido ou gelatina, lubrificante como estearato de magnésio ou talco, e/ou agentes para se obter o efeito de depósito, como carbóxi-polimetileno, carbóxi-metilcelulose, acetato-ftalato de celulose ou acetato polivinílico. Os comprimidos podem possuir mais que uma camada.

As drageias podem ser preparadas por revestimento de núcleos análogo ao dos comprimidos com agentes utilizados habitualmente nos revestimentos das drageias, por exemplo "Kollidon" ou goma-laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio, ou açúcar. Para se obter um efeito de depósito ou para se evitarem incompatibilidades, os núcleos podem também ser constituídos por mais que uma camada. Da mesma forma, os revestimentos das drageias, de forma a ser obtido o efeito de depósito, podem também ser constituídos por mais que uma camada, onde poderão ser utilizados os agentes adjuvantes referidos acima para os comprimidos.

Sumos com os compostos activos de acordo com a

presente invenção, em particular, combinações de compostos activos, podem conter adicionalmente agentes adoçantes como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar bem como agentes melhoradores do paladar, por exemplo, agentes aromatizantes, como vanilina, ou extracto de laranja. Os sumos podem conter, para além disso, agentes adjuvantes suspensos ou agentes de consistência como carboximetilcelulose de sódio, agentes reticulares, por exemplo produtos de condensação de álcoois de ácidos gordos com óxido de etileno, ou agentes de protecção como p-hidróxibenzoato.

As soluções injectáveis são preparadas da forma habitual, por exemplo através da adição de agentes conservantes, como p-hidróxibenzoatos ou estabilizadores, como sais alcalinos do ácido etilenodiaminotetra-acético, sendo depois utilizados para encher recipientes para injeção ou ampolas.

As cápsulas contendo um ou mais compostos activos, em particular, combinação de compostos activos, podem ser preparadas por exemplo, introduzindo em cápsulas de gelatina o composto activo, após mistura com um agente veicular inerte, como lactose ou sorbitol.

Os supositórios adequados são preparados por exemplo através da mistura com os materiais veiculares acima referidos, como matéria gorda neutra ou polietilenoglicol, em particular, os seus derivados.

Os compostos podem ser administrados quer por via enteral bem como por via parentérica. Como dose para administração oral, sugere-se 0,1 a 500 mg de composto activo por dose, para administração intra-venosa de 0,05 a 150 mg por dose. A dose terapêutica desejada é dependente da

indicada e da forma de administração, podendo ser determinada experimentalmente.

Os medicamentos são adequados para administração oral ou parenteral, eventualmente também para administração tópica. Como formas do medicamento, são utilizáveis comprimidos, drageias, ampolas e preparações de sumos. A dose unitária para estas formas de medicamento é de 1,0 e 200 mg, de preferência de 20 a 50 mg por 75 kg de peso de corpo. Dependendo da gravidade do caso, são em geral administráveis diariamente 1 a 3 doses unitárias.

Os seguintes exemplos esclarecem melhor a presente invenção.

Exemplo 1

1. Éster mono-etílico do ácido tert-butilmalônico

Numa mistura de 21,6 g de éster dietílico de ácido tert-butilmalônico, 50 mL de etanol e 50 mL de água, é adicionada sob agitação, gota-a-gota à temperatura ambiente durante 30 minutos, uma solução de 7,6 g KOH (85%) em 50 mL de água. Após 15 horas o etanol é removido sob vácuo. Ao resíduo depois de arrefecido são adicionados 300 mL de CH_2Cl_2 . Acidificou-se com uma solução de 13,6 g de KHSO_4 em 100 mL H_2O sob arrefecimento de gelo, sendo a fase aquosa extraída várias vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas são lavadas com água, secas sobre Na_2SO_4 , sendo posteriormente concentradas num banho de água a 30°C sob pressão reduzida. Resultam 15,35 g (=81,7% do valor teórico) de éster mono-etílico (óleo amarelo claro).

f L A

2. N-[2-(3,4-Dimetóxfenilo)-etilo]-amida do éster mono-etílico do ácido tert-butilmalónico

Numa solução de 15,35 de éster mono-etílico do ácido tert-butilmalónico em 200 mL de CH₂Cl₂ anidro são adicionados em porções pequenas e agitados 15,88 g de N,N'-carbonildiimidazolo. Após 30 minutos, são adicionados 14,8 g de 2-(3,4-dimetóxfenilo)-etilamina. Após mais 15 horas o solvente é removido sob vácuo. O resíduo é retomado em 200 mL de água, acidificado com 2N de HCl e extraído com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água e depois de seca sobre Na₂SO₄, concentrada. O resíduo é misturado com éter de petróleo (40°-60°C) e recristalizado.

Rendimento: 24,7 g (86,2% do valor teórico); ponto de fusão 68-70°C.

3. Mono-N-[2-(3,4-dimetóxfenilo)-etilo]-amida do ácido tert-butilmalónico

42 g da ésteramida (acima indicada) e 180 mL de 1N NaOH são aquecidos a refluxo durante 2 horas. Após arrefecimento e filtração, a solução é extraída com éter e acidificada através da adição de 50 mL de HCl 4N. Durante o repouso verifica-se a formação de cristais. Estes são filtrados e secos a 40-50°C.

Rendimento: 35,4 g (91,3% do valor teórico); ponto de fusão 103-104°C.

4. N-[2-(3,4-dimetóxfenilo)-etilo]-N'-(3,3-difenilpropilo)-diamida do ácido tert-butilmalónico

Numa solução de 3,23 de amida do ácido tert-butilmalónico (de acordo com o exemplo 3) em 50 mL de CH₂Cl₂ anidro são adicionados 2,1 g de N,N'-carbonildiimidazolo. Após 30 minutos, são adicionados 2,11 g de 3,3-difenilpropilamina. Após mais 15 horas em repouso à temperatura ambiente o solvente é removido sob vácuo. O resíduo é retomado em

f l A

água, acidificado com 2N de HCl e extraído com acetato de etilo. A fase orgânica depois de lavada com água é seca sobre Na_2SO_4 , e concentrada sob vácuo. O resíduo (4,9 g \cong 95% do valor teórico) é utilizado na reação de ciclização sem qualquer outro tipo de purificação.

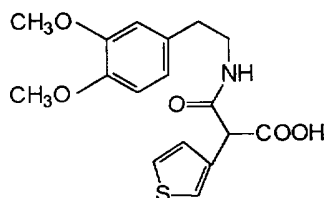
5. (R,S)-(3,4-Di-hidro-6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-ilo)-2-
-tert-butilo-N-(3,3-difenilpropilo)-acetamida

Uma mistura de 5,15 g de diamida do ácido tert-butilmalônico (de acordo com o Exemplo 4), 1,9 mL de POCl_3 e 35 mL de acetonitrilo são aquecidos a refluxo durante 2 horas. Depois do arrefecimento, lança-se sobre água fria, ajusta-se a um pH alcalino por adição de uma solução de soda e extraí-se com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo é dissolvido em acetona, e com a quantidade calculada de ácido clorídrico em solução etérea, transformado no hidrocloreto, e após lavagem, recristalizado.

Rendimento: 4,54 g (83,6% do valor teórico); ponto de fusão 147-148°C.

Exemplo 2

N-[2-(3,4-Dimetóxfenilo)-etilo]-amida do ácido 3-
-tienilmalônico



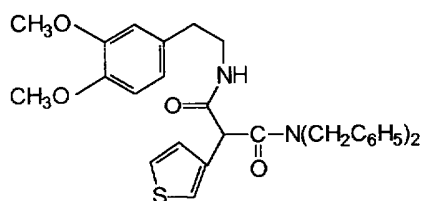
15,1 g (40 Mmole) de N-[2-(3,4-Dimetóxfenilo)-etilo]-amida do éter mono-etílico do ácido 3-tienilmalônico são dissolvidos em 150 mL de metanol e 100 mL de dioxano, sendo adicionados gota-a-gota, sob agitação e em banho de água fria, 42 mL (42 Mmole) de uma solução de 1N de NaOH. Agita-

f l A

se ainda por mais 2 horas à temperatura ambiente, sendo a fase orgânica de seguida destilada a pressão reduzida, e o resíduo submetido a partição entre água e CH_2Cl_2 .

A fase aquosa é acidificada sob arrefecimento e agitação com uma solução a 10% de ácido cítrico, e extraída com CH_2Cl_2 . Depois de lavagem com água, e solução de NaCl saturada, seca-se sobre MgSO_4 , sendo o solvente removido a pressão reduzida, obtendo-se um resíduo de 12,7 g. Após recristalização em diclorometano/metanol/éter obtém-se 11,7 g (83,7% do valor teórico) do composto em título.

N-[2-(3,4-Dimetóxfenilo)-etilo]-N'dibenzilo-di-amida do ácido 3-tienilmalónico

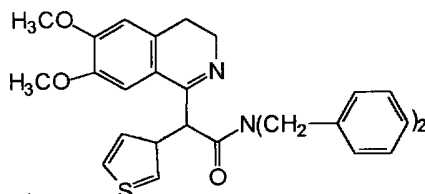


Numa solução de 3,75 g (11 Mmole) de N-[2-(3,4-dimetóxfenilo)-etilo]-amida do ácido 3-tienilmalónico em 100 mL de tetra-hidrofurano absoluto, são adicionados a 5°C sob agitação 1,78 (11 Mmole) de carbonildi-imidazolo em pequenas porções. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e de seguida adicionam-se 2,17 g (11 Mmole) de dibenzilamina. Após 16 horas de agitação à temperatura ambiente, concentra-se, sendo o resíduo particionado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica, é lavada sequencialmente com água, solução de 5% de KHSO_4 , solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl, seca sobre MgSO_4 , sendo posteriormente o solvente removido a pressão reduzida. O resíduo é recristalizado numa pequena quantidade de éter.

f l a

Rendimento: Obtém-se 5,1 g (87,7% do valor teórico) do composto em título

(R,S)-(3,4-Di-hidro-6,7-dimetóxi-isoquinolino-1-ilo)-2-(3-tienilo)-N,N-dibenzilacetamida



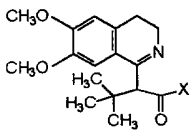
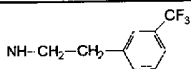
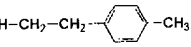
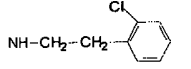
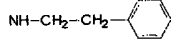
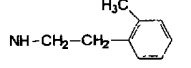
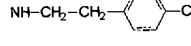
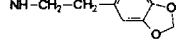
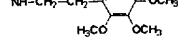
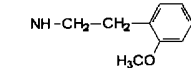
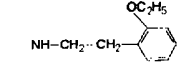
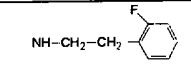
5,1 g (96 Mmole) de N-[2-(3,4-dimetóxi-fenilo)-etilo]-N'-dibenzilo-diamida do ácido -3-tienilmalónico em 50 mL de acetonitrilo p.A. (pro análise) são adicionados a 4,41 g (28,8 Mmole) de cloreto de fosforóxilo aquecendo-se à temperatura de refluxo sob atmosfera de N₂ durante 1 hora. Após arrefecimento adicionam-se 150 mL de acetato de etilo, neutraliza-se com uma solução de NaHCO₃, e lava-se com água e solução saturada de NaCl, seca-se sobre MgSO₄, sendo o solvente removido a pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em 10 mL de acetona absoluta, adicionam-se 900 mg (10 Mmole) de ácido oxálico, precipitando um sal cristalino após adição de 50 mL de éter di-etílico absoluto.

Rendimento: 4,8 g (83,3% do valor teórico) do composto em título, na forma de oxalato; ponto de fusão 128-130°C.

As tabelas seguintes resumem exemplos de compostos de acordo com a presente invenção. A preparação destes compostos pode ser executada de forma análoga aos processos acima descritos.

f l a

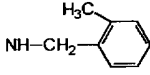
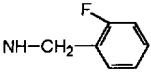
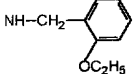
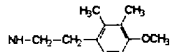
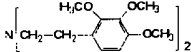
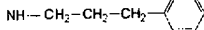
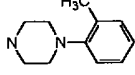
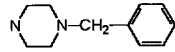
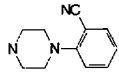
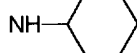
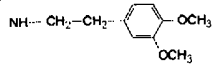
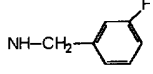
Tabela 1

	Ponto de fusão (°C)	Forma de sal	Estrutura tautomérica
X=			
	76	Fu (1, 5)	
	105	Fu	
	152	Fu (1, 5)	
	230	Cl	
	138	Fu (1, 5)	
	112	Fu	
			
			
	98	Fu (1, 5)	
			
	209	Cl	

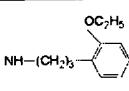
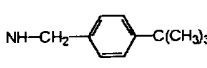
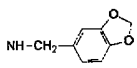
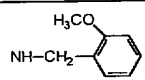
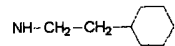
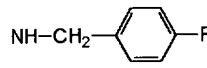
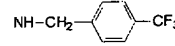
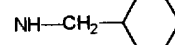
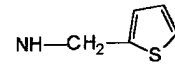
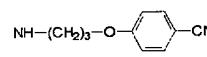
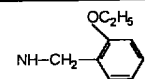
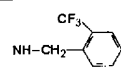
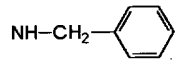
f l A

	Ponto de fusão (°C)	Forma de sal	Estrutura tautomérica
<chem>NCCc1cc(C)c(C)c1</chem>			
<chem>NCCc1ccc(F)cc1</chem>	215	Cl	
<chem>N(Cc1ccccc1)Cc2ccccc2</chem>			
<chem>NCC(C)CCc1ccccc1</chem>			
<chem>N(Cc1ccc(F)cc1)Cc2ccccc2</chem>			
<chem>N(CCCc1ccccc1)CCc2ccccc2</chem>			
<chem>NCCc1ccccc1</chem>	174	Fu	
<chem>NCCc1ccccc1</chem>	208	Fu	
<chem>NCCc1ccsc1</chem>	232	Cl	
<chem>NCCCCc1ccccc1</chem>	165	Cl	
<chem>NCCc1ccc(C)cc1</chem>	133	Fu (1, 5)	I
<chem>NCCCCCCCCC</chem>	147	Cl	

f u A

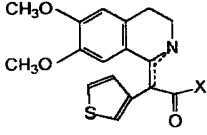
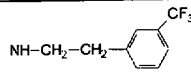
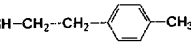
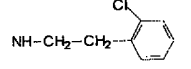
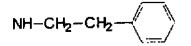
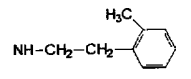
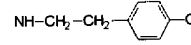
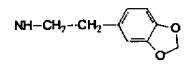
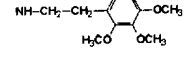
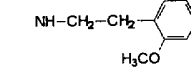
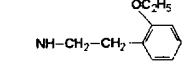
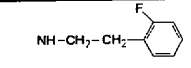
	Ponto de fusão (°C)	Forma de sal	Estrutura tautomérica
	210	Cl	
	223	Cl	
			
			
			
	209	Cl	I
	187	Fu (1, 5)	
			
			
	102	Fu (1, 5)	
	201	Fu	
	212	Cl	

f u A

	Ponto de fusão (°C)	Forma de sal	Estrutura tautomérica
	145	Fu(1,5)	
	145	Fu(1,5)	
	192	Fu(1,5)	
	158	Fu(2)	
	209	Cl	
	170	Cl	
	138	Cl	
	188	Cl	
	222	Cl	
	144	Fu(1,5)	
	180	Fu(1,5)	
	210	Fu(1,5)	
	222	Cl	

f l A

Tabela 2

	Forma de sal	Ponto de Fusão (°C)
X=		
	OX	125-135 (decomp.)
	BS	161-163
		
		
	BS	118-120
		
		
		
		
		
	BS	128-130

f l a

	Forma de sal	Ponto de Fusão (°C)
<chem>Cc1ccc(C)cc1NCC</chem>		
<chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2</chem>	BS	185-187
<chem>NCCc1ccc(F)cc1</chem>		
<chem>N(Cc1ccccc1)Cc2ccccc2</chem>	OX	128-130
<chem>NC(C)CCc1ccccc1</chem>		
<chem>N(Cc1ccc(F)cc1)Cc2ccccc2</chem>		
<chem>N(CCCc1ccccc1)CCc2ccccc2</chem>		
<chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2</chem>	OX	70-80 (decomp.)
<chem>NCCc1ccsc1</chem>	BS	165-167
<chem>NCCCCc1ccccc1</chem>	BS	102-104
<chem>NCCc1ccc(C)cc1</chem>	OX	124-127
<chem>NCCCCCCCCC</chem>	OX	121-122
<chem>Cc1ccc(NC)cc1</chem>		

f. l. A

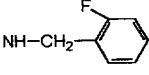
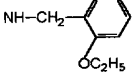
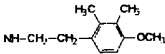
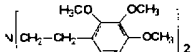
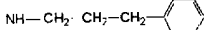
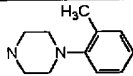
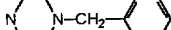
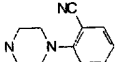
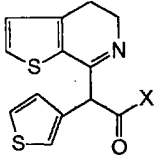
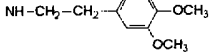
	Forma de sal	Ponto de Fusão (°C)
		
		
		
	OX	107-112
		
NH ₂	OX	121-140 (decomp.)
	OX	Amorfo
	OX	80-100 (decomp.)
		

Tabela 3

	Forma de sal	Ponto de Fusão (°C)
		
X=		
	BS	amorfo

OX: oxalato

BS: base livre

Decomp.: decomposição

O objectivo da presente invenção constitui, para além disso, a utilização destes novos compostos.

Os compostos apresentam vantagens no tratamento de doenças degenerativas e necróticas do cérebro. Também é possível o tratamento preventivo destas doenças em pacientes de risco, através destes compostos. O efeito destes compostos não se revela através da melhora da irrigação dos tecidos pelo sangue. Os compostos são assim adequados para um novo tratamento de epilepsia e da doença de Alzheimer, e em especial para o tratamento de pacientes que sofreram um acidente vascular cerebral ou que estão em risco de sofrer um acidente vascular cerebral.

Um outro objectivo da presente invenção consiste na utilização dos compostos referidos para a preparação de agentes de tratamento para processos inflamatórios crónicos, da colite ulcerosa e do Morbus Chron, e de agentes com efeito antiproliferativo. O efeito dos compostos pode ser explicado através da sua inibição sobre os canais não selectivos de catiões (CNSC).

A patofisiologia da bronquite asmática crónica está na origem de processos inflamatórios, que são promovidos através da activação de células inflamatórias. (BARNES, 1987; SEIFERT e SCHULTZ, 1991).

A activação das células inflamatórias reguladas pelos receptores (por exemplo granulocitos neutrófilos e células do intestino, em particular a sua linha permanente ou sensível de células HL-60, isto é, células RBL com gamaglobulina E) é inibida independentemente da forma do antagonista

f L A

estimulante (por exemplo, endotelina, PAF, leucotrieno, peptídeo quimiotáctico fMLP ou antigene contra células do intestino sensibilizadas) através do bloqueio dos canais não sensíveis a cations (RINK, 1990). Através destes canais é fornecido o cálcio extracelular às células, que é necessário para a persistência da activação das células pelos receptores (PUTNEY, 1990). Se este fluxo de cálcio for interrompido, resulta um bloqueio da activação das células inflamatórias.

Antagonistas de cálcio clássicos de di-hidropiridina, em particular do tipo fenilalquilamina, não inibem quer os canais não selectivos de cations quer o processo inflamatório (WELLS et al., 1986).

Como medida da activação das células, em particular, como medida da sua inibição através dos canais não selectivos de cations, é conseguido através de métodos de quantificação, por cinética fluorométrica, da concentração de cálcio citoplasmática em células com Fura-2 de acordo com GRYNKIEWCZ, et al., 1985). Este procedimento revelou-se, no âmbito da presente invenção, como um método fidedigno de "screening" na determinação de bloqueadores de canais não selectivos de cations.

Para a caracterização de bloqueadores de canais não selectivos de cations, são adequadas as inibições funcionais de TAPSIGARGINA. A TAPSIGARGINA, constitui um promotor de tumores descrito por THASTRUP et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 87, 2466-2470, 1990), que inibe selectiva e irreversivelmente a ATPase do Ca^{2+} intracelular, armazenador de Ca^{2+} sensível a IP_3 . Devido a este facto, assiste-se a um rápido esvaziamento do armazenador de Ca^{2+} . Como foi descrito por J. PUTNEY (Calcium, 11, 611-624, 1990), está estabelecido que o esvaziamento destes armazenadores promovem a abertura dos canais não selectivos de cations na membrana celular.

f. L. A.

A consequência consiste num fluxo massivo de Na^+ e Ca^{2+} para as células. Devido a estas características, a Thapsigargina adequa-se como estimulador indirecto para a abertura dos canais não selectivos de cations não dependentes de agonistas e IP_3 .

No âmbito da presente invenção foi executada com sucesso uma estimulação por thapsigargina dos canais não selectivos de cations em células HL 60 (células leucémicas humanas), em células neuronais hipocámpais e corticais bem como em células RBL ("rat basophilic lymphoma cells"), sendo assim determinada a existência destes canais nas respectivas linhas de células.

A concentração de Ca^{2+} citoplasmático ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) desempenha um papel importante na proliferação celular e no crescimento de tumores (ver L.R. ZACHARRSKI, Journal of Medicine, 19: 145-177, 1988). Em especial, o fluxo de Ca^{2+} nas células que é estimulado através da activação dos receptores com a consequente promoção da mediação inositol-trifosfato- (IP_3) , deve possuir um papel determinante na proliferação de células oncogénicas (U. KIKKAWA e Y. NISHIZUKA, Ann. REV. CELL. BIOL. 2: 149-178, 1986). Este mecanismo possui também um papel da formação de metástases e na "Multi-Drug-Resistance". (ver a publicação acima referida de L.R. ZACHARRSKI.) J. MED. 19: 145-177, 1980.

Esta hipótese foi assim verificada, já que a thapsigargina constitui um estimulante indirecto dos canais não selectivos de cations bem como conduz a um excesso de Ca^{2+} nas células, constituindo ainda um promotor de tumores com um efeito bastante elevado. (V. THASTRUP et al., Proceedings of the NATL. Acad. Sci: (USA) 87: 2466-2470, 1990).

O bloqueio do fluxo de Ca^{2+} através dos canais não

selectivos de catiões conduz a uma normalização da concentração de Ca intracelular e assim a uma inibição do crescimento de tumores.

Os antagonistas de cálcio clássicos não inibem estes canais não selectivos de catiões. De uma forma surpreendente foi determinado que os compostos de acordo com a presente invenção inibem o fluxo de cálcio para as células através dos canais não selectivos de catiões.

Como foi demonstrado por S. H. MURCH et al., (Lancet 339: 381-385, 15. Fev. 1992), a endotelina I possui um papel importante do ponto de vista patofisiológico em doenças inflamatórias do intestino, como a colite ulcerosa e o Morbus Chron. Com auxílio de métodos imuno-histoquímicos pôde ser verificado, que os pacientes com M. Chron na zona da submucosa e os pacientes com colite ulcerosa na zona da *lamina propria* no epitélio do intestino grosso, possuem uma significativa e forte concentração de endotelina I em comparação com pessoas saudáveis. Admite-se, que o lançamento local de endotelina, provoque vaso-espasmos massivos com consequente disseminação isquémica com micro-infartes, que são considerados a verdadeira origem das doenças referidas. A efectividade da vaso-espamogene da endotelina é explicada pelo excesso de Ca^{2+} dos miócitos vasculares. Aqui, a endotelina promove em primeiro lugar uma libertação de Ca^{2+} mediado por IP_3 transmembranar à qual se associa um fluxo de Ca^{2+} transmembranar massivo através de canais não sensíveis a di-hidropiridina. (M.S. Simonson et al., Clin. Invest. Med. 14: 499-507, 1991; T. Masakai, J. Cardiovasc. Pharmacol. 13: suppl. 2, S1-S4, 1989; D.W. Hay, R. J. Pharmacol. 100: 383-392, 1990). Estes canais são os canais não selectivos de catiões, cuja existência foi recentemente descrita em células da mucosa do intestino grosso. (Chr. Siemer e H. Gögelein, Europ. J. Physiol. 420: 319-328, 1992).

Como modelo de "screening" para determinar antagonistas de endotelina funcionais, revelou-se adequado o fura-2 existente nas células humanas de leucemia (células HL 60) que actuaem como estimulantes da activação de endotelina. De acordo com G. GRYNKIEWCZ et al., (J. Biol. Chem., 260: 3440-3450, 1985), a concentração de Ca^{2+} no citoplasma de células HL 60 (suspensões) pode ser seguida através de métodos espectrofluorométricos, constituindo uma medida da actividade celular através da endotelina. O estímulo é executado através da adição de 0,1 mM de endotelina, que é inibida, dependendo da dose, através dos compostos de acordo com a presente invenção.

O antagonismo funcional para endotelina dos compostos de acordo com a presente invenção, foi determinado através do bloqueio dos canais não selectivos de catiões. Por esta razão é também adequado a determinação do antagonismo funcional de thapsigargina em células RBL-hm1 como método de "screening" para antagonistas funcionais de endotelina.

Decurso das experiências:

Para efeitos de "screening", foram estimuladas células de RBL-hm 1 contendo fura-2 num meio de incubação sem Ca^{2+} com 0,1 μ M de thapsigargina. Após 4 minutos foi reconstituído o Ca^{2+} extracelular a um valor de 1,5 mM, e registado, através da fluorescência de fura-2, o aumento excessivo da concentração de Ca^{2+} citoplasmático, como consequência de um fluxo massivo transmembranar de Ca^{2+} através dos canais não selectivos de catiões.

Este fluxo é de facto inibido dependendo da dose, através de bloqueadores de canais não selectivos de catiões. Nem os antagonistas de cálcio clássicos nem os bloqueadores específicos de agonistas, que estimulam o "turnover" de

IP₃, podem inibir o fluxo de Ca²⁺ transmembranal provocado indirectamente pela thapsigargina. Os compostos de acordo com a presente invenção, revelam-se inibidores dos canais não selectivos de catiões.

A medição fluorimétrica do cálcio no citoplasma de células unitárias de RBL-hm 1 decorre em analogia com o método descrito por KUDO e OGURA (1986) para células neurais. É utilizado um microscópio de fluorescência AXIOVERT 35 da ZEISS em combinação com um sistema de imagem da HAMAMUTSU, consistindo num sistema de tratamento de imagem ICMS, câmara de intensificação de luz com unidade de controlo e amplificador de imagem DVS 3000.

A cinética da concentração de Ca²⁺ citoplasmática foi obtida através da curva concentração-tempo após activação das células por estímulo através de tapsigargina (0,1 µM). Foram comparadas duas curvas de culturas de células activadas na presença e ausência de 10µM de composto de teste. A área na zona inferior dessas curvas ("area under the curve" - AUC) é integrada e constitui a medida da actividade celular. A magnitude do efeito inibitório dos bloqueadores de canais não selectivos de catiões foi determinada de acordo com a seguinte relação:

$$\%H = 100 - \frac{AUC_{inh} \times 100}{AUC_{(controlo)}}$$

%H = percentagem da inibição do fluxo de cálcio através dos canais não selectivos de catiões que é estimulada e que é inibida através de 10µM de composto de teste.

AUC_{inh} = Área na zona inferior da curva, que é observado na presença do estimulante mais 10 μM de composto de teste inibitório.

$AUC_{(controlo)}$ = Área na zona inferior da curva, que foi registada só por adição de estimulador.

Literatura dos esclarecimentos acima descritos:

BARNES P. J. , I. W. RODGER e N. C. THOMSON

Pathogenesis of asthma, em "ASTHMA, basic mechanism and clinical management"

Ed. por P. J. BARNES; ACADEMIC PRESS, LONDON, 1988

GRYNKIEWCZ G., M. POENIE e R. Y. TSIEN

A new generation of Ca^{2+} -indicators with greatly improved fluorescence properties

J. BIOL. Chem. 260: 3440-3450, 1985

HIDE, M. e M. A. BEAVEN

Calcium influx in rat mast cell (RBL-2H3)line

J. BIOL. CHEM. 266: 15221-15229, 1991

KUDO, Y. e A. OGURA

Glutamine-induced increase in intracellular Ca^{2+} -concentration in isolated hippocampal neurones

BR. J. PHARMACOL. 89: 191-198, 1986

PUTNEY, J. W., jr

Capacitative Calcium entry revised

Cell CALCIUM 11: 611-624, 1990

RINK, T. J.

Receptor-mediated calcium entry

FEBS LETT. 268: 381-385, 1990

f l A

SEIFERT, R. e G. SCHULTZ

The superoxide forming NADPH oxidase of phagocytes: An enzym sytem regulated by multiple mechanism

REV. PHYSIOL. BIOCHEM. PHARMACOL., Vol. 117,
SPRINGER VERL., 1991

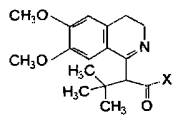
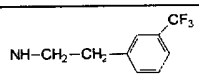
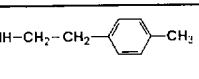
WELLS, E., C. G. JACKSON, S. T. HARPER, J. Mann e R. P. EAOY
Characterization of primate bronchoalveolar mast cells II,
inhibition of histamine, LTC₄ e PGF_{2a} release from primate
bronchoalveolar mast cells and comparison with rat peritoneal
mast cells

J. IMMUNOL. 137: 3941-3945, 1986.

Resultados das medições

São ilustrados os resultados da inibição percentual dos canais não selectivos de catiões após estímulo por thapsigargina (0,1 µM thapsigargina) em células RBL-hm 1. A concentração unitária dos compostos de teste é de 10⁻⁵ Mole, em particular 10⁻⁶ Mole.

Tabela 4

	Forma de sal	%H (10 ⁻⁵ M)	%H (10 ⁻⁶ M)
X=			
	Fu (1, 5)		71,9
	Fu		57,3

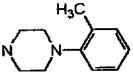
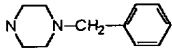
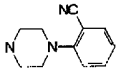
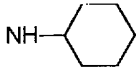
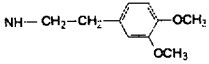
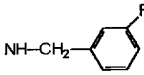
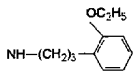
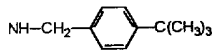
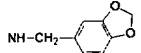
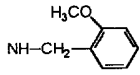
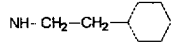
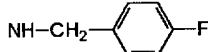
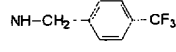
f l a

	Forma de sal	%H (10 ⁻⁵ M)	%H (10 ⁻⁶ M)
<chem>NCCc1ccc(Cl)cc1</chem>	Fu(1,5)		71,2
<chem>NCCc1ccccc1</chem>	Cl		66,4
<chem>NCCc1ccc(C)cc1</chem>	Fu(1,5)		53,3
<chem>NCCc1ccc(Cl)cc1</chem>	Fu		70,7
<chem>NCCc1ccc2occc2c1</chem>			
<chem>NCCc1cc(OC)c(OC)cc1</chem>			
<chem>NCCc1ccc(OC)cc1</chem>	Fu(1,5)	60,5	
<chem>NCCc1ccc(OCC)cc1</chem>			
<chem>NCCc1ccc(F)cc1</chem>	Cl		64,6
<chem>NCCOc1c(C)cc(C)cc1</chem>			
<chem>NCCc1ccc(F)cc1</chem>	Cl		70,1
<chem>N(Cc1ccccc1)Cc2ccccc2</chem>			
<chem>N(C)Cc1ccccc1</chem>			
<chem>N(Cc1ccc(F)cc1)Cc2ccccc2</chem>			

f l A

	Forma de sal	%H (10 ⁻⁵ M)	%H (10 ⁻⁶ M)
$N \left[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \right]_2$			
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \left[\text{C}_6\text{H}_5 \right]_2$	Fu		77,2
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH} \left[\text{C}_6\text{H}_5 \right]_2$	Fu		75,7
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Cl		24,8
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Cl		64,4
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \left[\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \right]$	Fu (1,5)		74,4
$\text{NH}-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	Cl		69,7
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	Cl		45,8
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	Cl		80,8
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$			
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$			
$N \left[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3 \right]_2$			
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5^{(3)}$	Cl		64,9

f l A

	Forma de sal	%H (10^{-5} M)	%H (10^{-6} M)
	Fu (1, 5)	66, 8	
			
			
	Fu (1, 5)		73, 8
	Fu		29, 2
	Cl		72, 7
	Fu (1, 5)		28, 4
	Fu (1, 5)		43, 2
	Fu (1, 5)		16, 9
	Fu (2)		35, 7
	Cl		53, 3
	Cl	100, 0	60, 3
	Cl	93, 5	47, 3

f l A

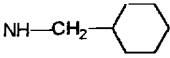
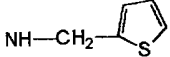
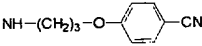
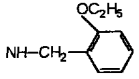
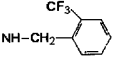
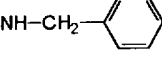
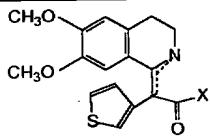
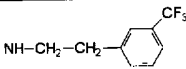
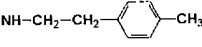
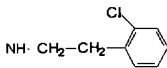
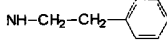
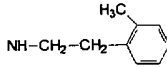






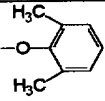







	Forma de sal	%H (10^{-5} M)	%H (10^{-6} M)
	Cl	99,0	63,7
	Cl	96,0	65,4
	Fu(1,5)	91,6	65,7
	Fu(1,5)	65,8	
	Fu(1,5)		51,1
	Cl		61,0

Tabela 5

	Forma de sal	%H (10^{-5} M)
X=		
	OX	20,85
	BS	59,94
		
		
	BS	37,83

f l A

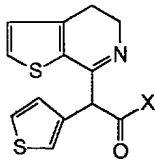
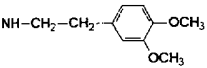
	Forma de sal	%H (10 ⁻⁵ M)
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
NH-CH ₂ -CH ₂ - 	BS	36,41
NH-CH ₂ -CH ₂ -O- 		
NH-CH ₂ -CH() ₂	BS	39,17
NH-CH ₂ -CH ₂ - 		
N [CH ₂ - ) ₂	OX	90,9
NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - 		
N [CH ₂ -CH ₂ - ) ₂		
N [CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - ) ₂		
NH-CH ₂ -CH ₂ -CH() ₂	OX	22,62

f l A

	Forma de sal	%H (10^{-5} M)
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$	BS	14,6
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	BS	25,37
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}(\text{C}_6\text{H}_5)$	OX	50,61
$\text{NH}-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	OX	47,09
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$		
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$		
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)$		
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3, \text{OCH}_3)$		
$\text{N} \left[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{H}_3\text{CO}, \text{OCH}_3) \right]_2$	OX	28,14
$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		
NH_2	OX	
$\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)_2$	OX	6,8
$\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	OX	52,26
$\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN})_2$		

f l A

Tabela 6

	Forma de sal	%H (10^{-5} M)
X=		
	BS	27,01

De acordo com o texto seguinte, pode ser verificada a efectividade funcional anti-inflamatória.

São utilizadas unicamente células RBL-2H3 (uma das linhas de células do tumor intestino) que se encontram aderentes às paredes de vidro da placa.

A cultura e aderência das células RBL-2H3 decorre de acordo com o método descrito por HIDE e BEAVEN (1991). Para a sensibilização das células aderentes de RBL-2H3, as células são incubadas 2 horas à temperatura ambiente com uma solução comercial diluída 1:2000 de gamaglobulina E, contra um complexo dinitrofenol-albumina de soro de vitelo (DNP-BSA-antigene). De seguida as células são lavadas. Após adição de 0,1 mL de uma solução de DNP-BSA (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), decorre uma activação imunológica das células massiva, que é verificada através de um excesso de Ca^{2+} citoplasmático. A medição fluorométrica do cálcio no citoplasma apenas das células aderentes de RBL-2H3, decorre de acordo com o método descrito para células neuronais por KUDO e OGURA (1986), que também é esclarecido nesta descrição.

Como composto de comparação utiliza-se nestes

f l a

estudos (10 μ M) de cromoglicato, que possui um efeito inibitório de 50% sob a activação das células induzida por antigene.

Neste teste os compostos acima descritos revelam um valores de %H, que são comparáveis aos valores indicados acima.

Em estudos em microculturas de diferentes linhas de células de tumores humanos, com auxilio do ensaio do tetrazolio, para determinação do efeito antiproliferativo dos compostos de acordo com a presente invenção, verificou-se surpreendentemente, que os compostos testados são 5 a 100 vezes mais efectivos que o composto de comparação verapamil.

A efectividade antiproliferativa dos compostos em teste, foi determinada com auxilio do teste MTT (MTT = brometo de [3-(4,5-dimetiltiazolo-2-ilo)-2,5-difenilo-tetrazolo] de CHEMICON Inc. El Segundo Ca, USA), descrito por MOSMANN (J. IMMUNOL. METH. 65: 55-63, 1983), DENIZOT et al., (J. IMMUNOL. METH. 89: 271-277, 1986), e por J. ELIASON et al., (INT. J. CANCER 46: 113-117, 1990). Este indicador só é metabolizado a um produto de formação azul através de células vivas com mitocôndrias intactas. Nos nossos testes, foram utilizadas as seguintes linhas de células de tumores: A 549 (adenocarcinoma do pulmão), A 431 (carcinoma da epiderme da vulva), PC 3 (adenocarcinoma da próstata), SK BR 3 (adenocarcinoma da mama), HT 29 (CX1 1) (adenocarcinoma do cólon) e K 562 (células mielóicas de leucemia crónica).

O teste decorreu em micro placas. Cada orificio continha 100 μ L de uma suspensão de células ($0,2 \times 10^6$ células/mL). Como meio de incubação, utilizou-se RPMI 1640 com 10% de soro fetal de bovino inactivado por aquecimento e 50 μ g/mL de gentamicina. As suspensões de células foram incubadas 0,

24, 48 ou 72 horas em atmosfera saturada de humidade numa mistura de CO₂ (5%) - ar (95%) a 37°C, na presença e na ausência de concentrações variáveis de compostos de teste antiproliferativos. Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO (diluição final 0,1%). De seguida foi adicionada uma solução de 10 µL de MTT (3 mg/mL) e após 3 horas 100 µL de uma solução de isopropanol contendo 0,08 N de HCl. Após mais uma hora foi determinada a absorção a 570 nm (comprimento de onda de comparação 630 nm) num leitor de microplacas. A absorção é directamente proporcional ao número de células vivas. A concentração correspondente a metade da concentração máxima de inibição dos compostos em teste foi de 1 µg/mL.

A efectividade vasopasmolítica dos antagonistas funcionais acima referidos de endotelina, em particular taspigargina, foi determinada em preparados isolados: em corações LANGENDORF de ratos recém abatidos retroperfusionados, foi quantificada, através de medidas de fluxo electromagnético (aparelho de Hugo Sachs Elektronik, MARCH) a perfusão coronária. Através destas medidas é possível registar com grande exactidão a amplitude, duração e forma dos espasmos dos tecidos. Se se perfusionar com uma concentração de 100 nM de endotelina, então o fluxo de perfusão é reduzido de 11 a 5 mL/min. A diminuição da perfusão pode ser aumentada através dos compostos de acordo com a presente invenção. A efectividade dos compostos de acordo com a presente invenção relativamente à inibição pela taspigargina em células RBL-hm 1 com fura-2, em particular a efectividade da inibição pela endotelina em células HL 60 com fura-2 é correlacionada claramente com a efectividade vasopasmolítica determinada com preparado de Langendorff das substâncias teste. Pode-se assim concluir que o antagonismo à endotelina vasopasmolítica das substâncias em teste é susceptível a um bloqueio dos canais não selectivos de catiões.

f l A

Exemplos de utilização farmacêutica

a) Drageias

1 Núcleo de drageia contém:

Composto activo de fórmula geral I	30,0 mg
Lactose	100,0 mg
Amido de milho	75,0 mg
Gelatina	3,0 mg
Estearato de magnésio	2,0 mg

210 mg

Preparação

A mistura do composto activo com lactose e amido de milho é granulada com uma solução aquosa de 10% de gelatina através de um crivo com 1 mm de dimensão de poro, e seca a 40°C, seguida de novo de granulação num crivo. O granulado assim obtido é misturado com estearato de magnésio e é comprimido. Os núcleos assim obtidos são providos de um invólucro através de métodos habituais, com auxílio de uma suspensão aquosa de açúcar, dióxido de titânio, talco e goma arábica. As drageias são finalmente polidas com cera de abelha.

b) Comprimidos

Composto activo de fórmula geral I	30,0 mg
Lactose	100,0 mg
Amido de milho	70,0 mg
Amido solúvel	7,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg

210 mg

f l a

Preparação

O composto activo e estearato de magnésio são granulados com uma solução aquosa de amido solúvel, sendo o ganulado seco e misturado intimamente com lactose e amido de milho. A mistura é de seguida comprimida originando comprimidos com 210 mg de peso.

c) Cápsulas

Composto activo de fórmula geral I	30,0 mg
Lactose	230,0 mg
Amido de milho	40,0 mg
Talco	10,0 mg
	<hr/>
	300 mg

Preparação

Composto activo, lactose e amido de milho são misturados num misturador e de seguida submetidos a uma máquina de fragmentação. A mistura é de novo submetida a um misturador, misturada com talco e colocada por intermédio de máquinas, em cápsulas de gelatina dura.

d) Comprimidos

Composto activo de acordo com a presente invenção	40,0 mg
Lactose	100,0 mg
Amido de milho	50,0 mg
Ácido silícico coloidal	2,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg
	<hr/>
Total	195 mg

f. l. A

Preparação

O composto activo é misturado com parte dos agentes adjuvantes seguido de granulação com uma solução de amido solúvel em água. Após secagem do ganulado, adicionam-se os restantes agentes adjuvantes, comprimindo-se a mistura para se obterem os comprimidos.

e) Drageias

Composto activo de acordo com a presente invenção	20,0 mg
Lactose	100,0 mg
Amido de milho	65,0 mg
Àcido silícico coloidal	2,0 mg
Amido solúvel	5,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg
	<hr/>
Total	195 mg

Preparação

O composto activo e os compostos adjuvantes, de acordo com o o descrita para o Exemplo 1, são comprimidos até formarem comprimidos, sendo transformados em drageias com açúcar, talco e goma arábica da forma habitual.

f) Supositórios

Composto activo de acordo com a presente invenção	50,0 mg
Lactose	250,0 mg
Massa para supositório (quantidade que baste)	1,7 g

Preparação

O composto activo e a lactose são misturadas entre si e a mistura suspensa de uma forma homogénea na massa para supositório fundida. A suspensão é lançada em formas para supositório arrefecidas e possui um peso de 1,7 g.

g) Ampolas

Composto activo de acordo com a presente invenção	20,0 mg
Cloreto de sódio	5,0 mg
Água bidestilada (quantidade que baste)	2,0 mL

Preparação

O composto activo e o cloreto de sódio são dissolvidos em água bidestilada sendo esta solução introduzida nas ampolas esterilizadas.

h) Ampolas

Composto activo de acordo com a presente invenção	10,0 mg
Cloreto de sódio	7,0 mg
Água bidestilada (quantidade que baste)	1,0 mL

i) Gotas

Composto activo de acordo com a presente invenção	0,70 mg
Éster metílico do ácido p-hidróxibenzóico	0,07 mg
Éster propílico do ácido p-hidróxibenzóico	0,03 mg
Água desmineralizada (quantidade que baste)	100 mL

Preparação

O composto activo e os agentes conservantes são dissolvidos em água desmineralizada, sendo a solução filtrada e introduzida em frascos com 100 mL de volume cada.

Lisboa, 23 de Novembro de 2000

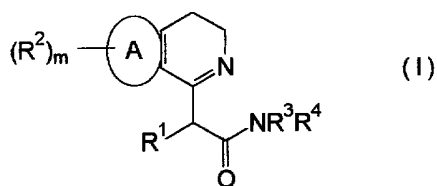
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

J. L. A.

f l a

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I



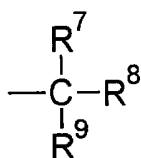
onde,

A significa um grupo benzénico, indolo ou tieno;

em que se A é benzénico, m significa 2 ou 3, e os grupos R^2 são independentes entre si, e são hidróxilo, (C_1-C_4) -alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), (C_1-C_4) -alquilo, metanosulfonilóxilo ou metanosulfonamido, ou dois grupos substituintes vizinhos R^2 podem significar em conjunto $-O-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$;

e quando A significa indolo ou tieno, m significa zero;

R^1 significa tienilo ou o grupo



onde,

R^7 , R^8 e R^9 são independentes entre si e podem significar metilo, etilo, propilo, fenilo ou benzilo, em que nunca mais que 2 dos substituintes podem ser simultaneamente fenilo ou benzilo;

R^3 e R^4 são independentes entre si e são

f l A

- (a) Hidrogénio,
- (b) Alquênilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (c) Alquinilos com 3 a 6 átomos de carbono ramificados ou não ramificados,
- (d) Alquilos com 1-12 átomos de carbono ramificados ou não ramificados, onde o grupo alquilo pode ser substituído com
- Hidróxilo,
(C₁-C₄)-alcóxilo,
Di(C₁-C₄)-alquilamino,
Furilo,
Piridilo,
Pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo,
Morfolino,
Indolilo,
Nitrilo,
Tienilo,
Adamantilo,
Ciclo-hexilo,
Fenóxilo,
Naftilóxilo ou fenilo, (onde este fenilo ou o fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, CN, (C₁-C₄)-alquilo, adamantilo, -SO₂-NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃ ou CH₃SO₂O- ou através da ponte -O-CH₂-O-); ou através de dois grupos fenilo não substituídos;

ou R³ significa hidrogénio e R⁴ significa ciclo-hexilo, fenilo (onde este fenilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl,

f L A

Br, I), CF_3 , N_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo, adamantilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ou $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-$ ou através da ponte $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), piridilo ou N-benzilpiperidilo;

ou R^3 e R^4 em conjunto com um átomo de azoto, estão ligados entre si sendo,

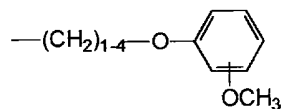
Pirrolidinilo,

Piperidinilo,

Morfolinilo, tiomorfolinilo

ou

significam piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode eventualmente estar substituído em N- por metilo, fenilo não substituído, mono- ou di $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alcóxifenilo, fenilo cianosubstituído, pirimidinilo, fenilo $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilfenilo ou



ou seus sais obtidos de ácidos fisiologicamente compatíveis ou por formação de complexos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^3 e R^4 serem independentes entre si e serem

- (a) Hidrogénio,
- (b) Alquênios, com 3 a 6 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados,
- (c) Alquínios, com 3 a 6 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados,

(d) Alquilos, com 1-12 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados, onde o grupo alquilo pode ser substituído com

Hidróxilo,
(C₁-C₄)-alcóxilo,
Di(C₁-C₄)-alquilamino,
Furilo,
Piridilo,
Pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo,
Morfolino,
Indolilo,
Nitrilo,
Tienilo,
Adamantilo,
Ciclo-hexilo,
Fenóxilo,
Naftilóxilo ou fenilo, (onde este fenilo ou o fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, (C₁-C₄)-alquilo, adamantilo, -SO₂-NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, CH₃SO₂O-, ou através da ponte -O-CH₂-O-;

ou R³ significar hidrogénio e R⁴ significar ciclo-hexilo, fenilo (onde este fenilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, (C₁-C₄)-alquilo, adamantilo, -SO₂-NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃ ou CH₃SO₂O- ou através de uma ponte -O-CH₂-O-), piridilo ou N-benzilpiperidilo;

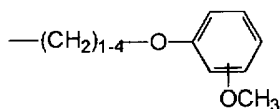
ou R³ e R⁴ em conjunto com um átomo de azoto, estarem ligados entre si sendo,

f l A

Pirrolidinilo,
Piperidinilo,
Morfolinilo, tiomorfolinilo

ou

significarem piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode eventualmente estar substituído em N- por metilo, fenilo não substituído, mono- ou di(C₁-C₄)-alcóxifenilo, pirimidinilo, fenilo(C₁-C₄)alquilo, ou



ou seus sais obtidos de ácidos fisiologicamente compatíveis ou por formação de complexos.

3. Composto de fórmula geral I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 2 caracterizado por A ser benzénico ou um grupo tienilo, em que se A for benzénico, m significa 2, e ambos os grupos R² nas posições 6 e 7 são independentes entre si, e são hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), (C₁-C₄)-alquilo, metanosulfonilóxilo ou metanosulfonamido, ou dois grupos substituintes vizinhos R² podem significar em conjunto $-O-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$;

e quando A significar tieno, m significa zero;
R¹ ser definido de acordo com a reivindicação 1,

R³ e R⁴ serem independentes entre si, significando

(a) Hidrogénio,

f l A

- (b) Alquenilos, com 3 a 6 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados,
- (c) Alquinilos, com 3 a 6 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados,
- (d) Alquilos, com 1-12 átomos de carbono, ramificados ou não ramificados, onde o grupo alquilo pode ser substituído com
- Hidróxilo,
(C₁-C₄)-alcóxilo,
Di(C₁-C₄)-alquilamino,
Furilo,
Piridilo,
Pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo,
Morfolino,
Indolilo,
Nitrilo,
Tienilo,
Adamantilo,
Ciclo-hexilo,
Fenóxilo,

Naftilóxilo ou fenilo, (onde este fenilo ou o fenilo contido no grupo fenóxilo poder ser substituído uma, duas ou três vezes por hidróxilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzilóxilo, halogénio (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, (C₁-C₄)-alquilo, adamantilo, -SO₂-NH₂, -NHCOCH₃, ou através da ponte -O-CH₂-O-;

ou R³ significar hidrogénio e R⁴ significar ciclo-hexilo, fenilo, fluorofenilo piridilo ou N-benzilpiperidilo;

ou R³ e R⁴ em conjunto com um átomo de azoto, estarem ligados entre si sendo,

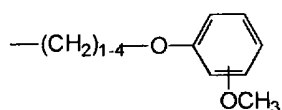
Pirrolidinilo,
Piperidinilo,

f l A

Morfolinilo, tiomorfolinilo

ou

significarem piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode eventualmente estar substituído em N- por metilo, fenilo não substituído, mono- ou di(C₁-C₄)-alcóxfenilo, pirimidinilo, fenilo(C₁-C₄)alquilo, ou



4. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 2, caracterizado por A significar indolo e os outros substituintes definidos de acordo com a reivindicação 1, de preferência NR^3R^4 ser ou um grupo morfolinilo ou em NR^3R^4 , R^3 significar hidrogénio e R^4 um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, que pode ser substituído de acordo com o definido na reivindicação 1.
5. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado por A ser benzénico ou tieno, e se A for benzénico então m significar 2 e ambos os grupos R^2 serem independentes entre si e significarem metóxilo, hidróxilo, benzilóxilo, metilo ou cloro ou em conjunto formarem $-OCH_2O-$, em que ambos os grupos R^2 se encontram nas posições 6 e 7.
6. Composto I de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o grupo R^2 ser metóxilo, hidróxilo, benzilóxilo ou metilo.
7. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 5 ou 6, caracterizado por o grupo A tieno ser substituído por R^2 e significar 6,7-di- hidróxibenzeno ou de

preferência 6,7-dimetóxi-benzeno.

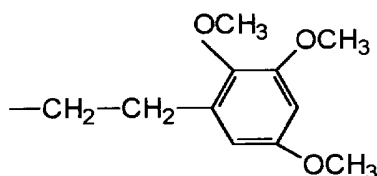
8. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 7, caracterizado por R^1 ser 3-tienilo.
9. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 7, caracterizado por R^1 ser tert-butilo.
10. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 9 caracterizado por NR^3R^4 possuir um dos seguintes significados:
 - a) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é C_1-C_6 -alquilo;
 - b) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é um alquinilo, ramificado ou não ramificado, com 3 a 6 átomos de carbono;
 - c) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é um alquilo, ramificado ou não ramificado, com 1-4 átomos de carbono, em que o alquilo é substituído por
 - Metóxilo,
 - Dimetilamino,
 - Pirrolidinilo, N-metilo-pirrolidinilo,
 - Morfolino,
 - Tienilo,
 - Adamantilo,
 - Piridilo,
 - N-Benzilpiperidilo,
 - Ciclo-hexilo,
 - Fenóxilo,
 - Naftilóxilo ou 1 ou 2 grupos fenilo, onde este grupo fenilo (quando existir apenas um grupo fenilo), ou o grupo fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metóxilo, etóxilo, benzilóxilo, halogénio, CF_3 , N_3 , metilo, tert-butilo, $-SO_2NH_2$ ou pela ponte $-O-CH_2-O-$

f l a

ou R^3 significa hidrogénio e R^4 significa ciclohexilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo ou N-benzilpiperidilo;

d) em NR^3R^4 , R^3 e R^4 são independentes entre si e significam metilo, etilo, $(CH_2)_{1-4}$ fenilo (onde o grupo fenilo pode ser substituído de acordo com o descrito em c) para o grupo fenilo)

ou



e) R^3 e R^4 em conjunto com um átomo de azoto, que está ligado aos dois grupos, significam

Piperidinilo,

Morfolinilo, tiomorfolinilo,

ou

Piperazinilo, onde o anel de piperazinilo pode ser eventualmente substituído no N- por metilo ou benzilo.

11. Composto I de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por NR^3R^4 possuir os seguintes significados

a) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é C_2-C_6 -alquilo;

b) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 é CH_2CCH ;

c) em NR^3R^4 , R^3 é hidrogénio e R^4 significa um grupo alquilo, ramificado ou não ramificado, com 2 a 4

f l A

átomos de carbono, em que o grupo alquilo é substituído por

Metóxilo,

Dimetilamino,

N-metilo-pirrolidinilo,

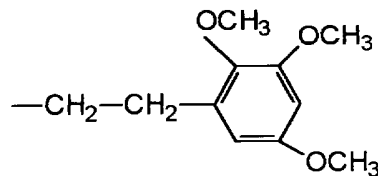
Tienilo,

Adamantilo,

Fenóxilo,

Naftilóxilo ou 1 ou 2 grupos fenilo, onde este grupo fenilo (quando existir apenas um grupo fenilo), ou o grupo fenilo contido no grupo fenóxilo pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metóxilo, etóxilo, N₃, metilo, *tert*-butilo, ou -SO₂NH₂;

- d) em NR³R⁴, R³ e R⁴ são independentes entre si e significam metilo, etilo, (CH₂)₁₋₄ fenilo (onde o grupo fenilo pode ser substituído por F) ou



- e) R³ e R⁴, significam em conjunto com um átomo de azoto que se encontra ligado a estes grupos, piperazinilo substituído em N- por metilo ou benzilo.

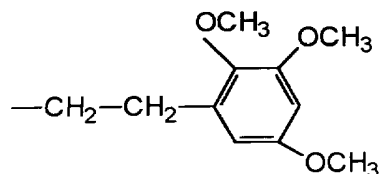
12. Composto I de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por NR³R⁴ possuir os seguintes significados.

- a) em NR³R⁴, R³ é hidrogénio e R⁴ significa etilo, *tert*-butilo ou (CH₂)_{1 ou 2} -C(CH₃)₃;
- b) NR³R⁴ significa NHCH₂CCH₃;
- c) em NR³R⁴, R³ é hidrogénio e R⁴ significa etilo, propilo, ou metilpropilo, que é

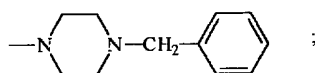
f l a

substituído por fenilo que pode ser substituído uma, duas ou três vezes por metilo ou metóxilo ou uma vez só por tert--butilo;

d) em em NR^3R^4 , R^3 e R^4 são iguais e significam



e) NR^3R^4 , significa



13. Composto I de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por R^3 ser hidrogénio ou (C_1-C_4) alquilo-fenilo e R^4 ser (C_1-C_4) alquil-fenilo, em que nestes grupos ambos os fenilos são monosubstituídos com halogénio, CF_3 , metóxilo ou etóxilo.
14. Composto I de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 9, caracterizado por R^3 ser hidrogénio e R^4

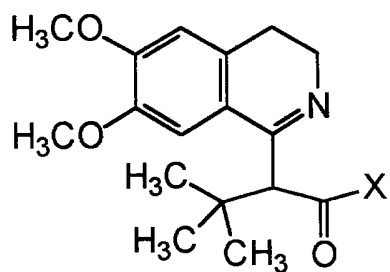
a) significar (C_1-C_3) alquilo, que é substituído por fenilo que pode ser substituído por CF_3 , Cl, F, tert-butilo ou CH_3 , ou

b) significar 2,2-difeniletilo ou 3,3-difenilpropilo, ou

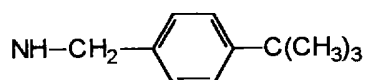
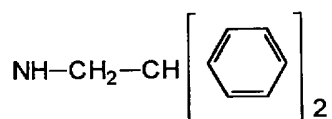
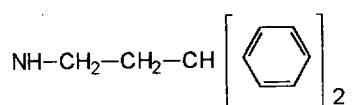
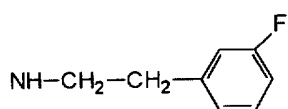
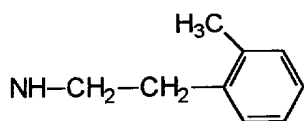
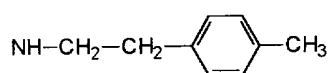
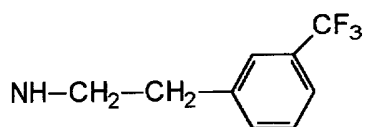
c) significar ciclo-hexilo.

f l A

15. Composto de acordo com a reivindicação 9 de fórmula

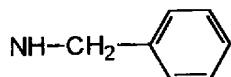


caracterizado por X significar

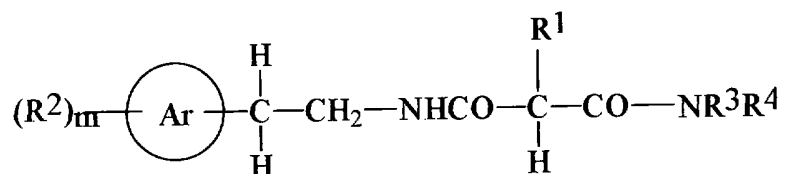


f l a

ou



16. Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 15, caracterizado por se transformar por ciclização, uma diamida do ácido malónico de fórmula geral IV



- na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e m serem definidos de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 15 e Ar significar fenilo, indolilo ou 2- ou 3-tienilo, na presença de um agente de condensação, num seu sal, se assim se desejar.
17. Preparação farmacêutica contendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 15.
18. Processo para a preparação de um preparado farmacêutico de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se utilizar um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 15 com os agentes adjuvantes e/ou agentes veiculares galénicos habituais transformando-os em formas de administração farmacêuticas habituais.

19. Utilização de um composto de fórmula I, de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 15, para a preparação de um agente cardioprotector, um agente protector do cérebro ou um agente para o tratamento de processos inflamatórios crónicos, um agente com actividade antiproliferativa ou um agente para o tratamento de colite ulcerosa ou Morbus Chron.

Lisboa, 23 de Novembro de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

F. L. A.