



CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2/3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

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

Requerente (71):
NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC., norte-americana, com sede em Woods Corners
P.O. Box 191 Norwich, NY 13815-0191, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

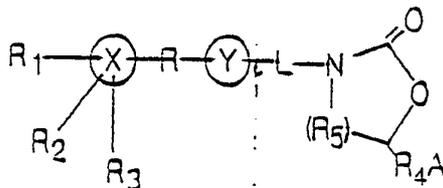
Inventores (72):
Stanford Salvatore PELOSI, JR e Chia-Nien YU, ambos residentes nos EUA

Reivindicação de prioridade(s) (30)		
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido
1991/08/14	US	07/744.865

Figura (para interpretação do resumo)

Epígrafe: (54)
URETANOS CÍCLICOS ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-ARRÍTMICOS E ANTI-FIBRILATÓRIOS

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)
A presente invenção refere-se a novos uretanos cíclicos e aos seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, úteis como agentes anti-arrítmicos e anti-fibrilatórios possuindo a seguinte fórmula geral:

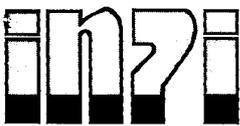


em que

(a) X é um heterociclo ou carbociclo de 5,6 ou 7 lados saturado ou insaturado;

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

uig



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

Resumo (continuação) (57)

(b) R é seleccionado de entre o grupo que consiste em ligação covalente, nil, heteroátomo, carbonilo, anel heterocíclico, anel carbocíclico, alquilo, alqueno, alcoxi, alquilamino, arilalquilo, ariloxi, acilo, aciloxi e acilamino;

(c) Y é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5, 6 ou 7 lados substituído saturado ou não saturado ou é nil;

e em que quando R é nil, X e Y são sistemas de anel fundido;

e quando R é uma ligação covalente, X e Y são sistemas de anel ligados através de uma ligação covalente; e quando Y é nil, R é uma ligação covalente e X é uma ligação carbocíclica para L através de R;

(d) R_1 , R_2 , e R_3 são independentemente seleccionados de entre o grupo que consiste em nil, Cl, F, Br, NH_2 , CF_3 , OH, SO_3H , CH_3SO_2NH , COOH, alcoxi, alquilo, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, acilamino e aciloxi;

(e) L é seleccionado de entre o grupo que consiste em alquilamino, alquenilamino, alquilimino, alquenilimino e acilamino;

em que o átomo de azoto é ligado ao átomo de azoto da metade do anel de uretano cíclico na posição 3;

(f) R_4 é seleccionado de entre o grupo que consiste em alquilo, alqueno, alquimilo, alquilacilo e heteroalquilo;

(g) A é um heteroalquilo C_1-C_8 linear ou ramificado substituído ou não substituído, saturado ou insaturado; ou um heterociclo saturado ou insaturado substituído ou não substituído possuindo 6 ou 7 lados que podem não ter um átomo de oxigénio; a A tem um átomo de azoto que é adjacente a R_4 ; e

(h) R_5 é um alquilo C_1 ou C_2 substituído ou não substituído; e os seus sais e ésteres correspondentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

16. NOV. 1992

1 "URETANOS CÍCLICOS ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-ARRÍTMICOS E AN-
TI-FIBRILATÓRIOS

5 ANTECEDENTES DO INVENTO

O presente invento refere-se a compostos de uretano cíclicos e suas composições farmacêuticas, úteis no tratamento de humanos e outros mamíferos com arritmia cardíaca e/ou fibrilação cardíaca.

10 Os compostos de uretano cíclicos aqui revelados são activos como agentes anti-fibrilatórios e anti-arrítmicos. Os presentes compostos exibem larga eficácia contra arritmia e fibrilação cardíacas e podem ser satisfatoriamente aplicados para aliviar e/ou prevenir substancialmente a arritmia e fibrilação. Adicionalmente, os ditos compostos exibem uma menor incidência de alguns dos efeitos secundários indesejáveis do que muitas das terapias anti-arrítmicas convencionais. Um benefício adicional dos compostos aqui descritos é que eles exibem tanta actividade anti-fibrilatória como anti-arrítmica; as terapias convencionais geralmente não exibem eficácia como agentes anti-fibrilatórios. Ver p.ex. Coplen, S.E. et al., "Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm after Cardioversion - A meta-analysis, Circulation, Vol. 82, pp. 1106-1116, 15 (1990); e Echt D.S. et al., "Mortality and Morbidity in Patients receiving Ecaïnide, Flecaïnide, or Placebo: The Cardiac Arrhythmia Supression Trial", N.Engl. J. Med., Vol. 324, pp. 781-788 (1991), ambos pela presente incorporados aqui por referência.

20 30 Num coração estuturalmente saudável, sadio, a activação eléctrica sequencial, precisa, seguida de desactivação, de todo o músculo cardíaco que ocorre infalivelmente com cada batida é caracterizada como ritmo cardíaco normal. As arritmias são caracterizadas como ocorrências de actividade eléctrica anormal que podem interferir com o ritmo 35

06.IV.1992

1 cardíaco normal. A actividade eléctrica anormal pode inter-
ferir com a iniciação e/ou a expansão uniforme da onda eléc-
trica (i.e., despolarização seguida de repolarização do mús-
5 culo cardíaco) que "dispara" a contracção do coração. A dis-
rupção do processo cíclico, uniforme, da função cardíaca as-
sociada ao ritmo cardíaco normal pela existência de arrít-
mias, nalguns casos, ameaça a vida.

As arritmias estão numa gama de gravidade que
vai de relativamente benignas (consistindo de complexos ven-
10 triculares prematuros [CVP] assintomáticos e esporádicos) a
ameaçadoras da vida (consistindo de fibrilação ventricular
e taqui-arrítmia ventricular mantida). Para uma excelente
recapitulação e uma visão completa de terapia anti-arrítmi-
ca, ver. p.ex. Bigger, Thomas J., "Antiarrhythmic Treatment:
15 An Overview", American Journal of Cardiology, Vol. 53. pp.
8B-16B, 27 de Fevereiro de 1984; Goldstein, S. "Toward a New
Understanding of the Mechanism and Prevention of Sudden Death
in Coronary Heart Disease, Circulation, Vol. 82 (1), pp.
248-88 (1990); e Woosley, R.L. "Antiarrhythmic Drugs" Annu.
20 Rev. Pharmacol, Toxicol. Vol. 31: pp. 427-455, (1991), to-
dos pela presente aqui incorporada por referência. As arrít-
mias que ameaçam a vida são referidas como uma causa dominan-
te de morte mundial. Por exemplo, estima-se que a morte car-
díaca súbita resultante de fibrilação ventricular mata apro-
ximadamente 400.00-600.00 pessoas nos Estados Unidos cada
25 ano. U.S. Department of Health and Human Services (1985)
NCHS Monthly Vital Statistics Report 33:8-9.

As arritmias são geralmente classificadas em
dois tipos: 1) Arritmias Supraventriculares (por exemplo,
30 palpitação e fibrilação auricular) e 2) Arritmias Venticu-
lares (por exemplo, taqui-arrítmia ventricular e fibrilação
ventricular e palpitação).

As arritmias supraventriculares geralmente
não ameaçam a vida. Indivíduos com estas arritmias podem ex-
35 perimentar uma larga gama de sintomas, de intensidade ligei-

16 NOV 1992

1 ra a grave. Estes indivíduos podem ter a sensação física de
falta de batidas, batidas extra e/ou palpitação, podem ter
ocasionalmente tonturas ou atordoamentos ligeiros e podem
5 ter encurtamento de respiração e/ou dor no peito. Uma vez
que esta situação, de facto, geralmente não ameaça a vida
não são muitas vezes prescritas terapias mais agressivas tais
como fármacos anti-arrítmicos convencionais, porque os efei-
tos laterais que lhes estão usualmente associados podem não
10 ser aceitáveis para uma condição em que não há ameaça de vi-
da. No entanto, os compostos de uretano cíclicos aqui des-
critos são geralmente muito melhor tolerados do que muitos
dos anti-arrítmicos correntemente disponíveis, convencionais
consequentemente, eles serão uma terapia aceitável para mui-
tos pacientes que sofrem de arritmias supraventriculares e
15 aliviarão substancialmente o desconforto que estes indiví-
duos experimentam.

As arritmias ventriculares, por outro lado,
são potencialmente muito mais graves e foram classificadas
em três grupos: 1) benignas; 2) prognosticamente significa-
20 tivas (potencialmente letais); e 3) ameaçadores da vida (le-
tais). Ver, p.ex. Morganroth, J. e Bigger, J.T., "Pharmacolo-
gical Management of Ventricular Arrhythmias after the Car-
diac Arrhythmia Suppression Trial", Amer.J.Cardiol. Vol. 65,
pp. 1497-1503, 1990, (aqui a seguir Morganroth & Bigger) pe-
25 la presente incorporada aqui por referência.

Indivíduos com arritmias benignas exibem mui-
to baixo risco de morte súbita, sequelas cardíaca e doença de
coração. As arritmias ventriculares benignas são relativamen-
te comuns e contam com aproximadamente 30% de todas as arrít-
30 mias ventriculares. Id. As arritmias benignas, tais como com-
plexos ventriculares prematuros (CVP), colocam riscos míni-
mos aos indivíduos e raramente requerem terapia anti-arrít-
mica. No entanto, os CVP podem ser de uma frequência ou com-
plexidade, ou estar associados com sintomas suficientemente
35 alarmantes, de modo a que os indivíduos que os experimentam

19. NOV. 1992

1 não são sensíveis à reafirmação de que as arritmias e os sin-
tomas não são perigosos. Eles podem também não reagir a tra-
tamento mais convencional (p.ex. beta-bloqueantes). Nestes
casos, o tratamento com os compostos aqui descritos será pro-
5 vavelmente benéfico para estes indivíduos.

As arritmias prognosticamente significativas
estão associadas a algumas indicações clínicas adicionais
de doença cardíaca, tais como falha de coração suave, sinto-
mas isquêmicos e/ou seqüela cardíaca. Estabeleceu-se que apro-
10 ximadamente 65% de todas as arritmias ventriculares são prog-
nósticamente significativas. Ver, p.ex. Morganroth & Bigger,
na 1497.

Pacientes com arritmias que ameaçam a vida po-
dem apresentar síncope (perca súbita de consciência-usualmen-
15 te desmaio - associada a perfusão insuficiente do cérebro)
paragem cardíaca, falha de coração e/ou isquemia miocárdia-
ca, na presença de doença do coração estrutural. As arrítmi-
as que ameaçam a vida são relativamente pouco comuns; prova-
velmente menos de 10% dos indivíduos que sofrem de arritmias
20 sofrem-nas numa forma letal. Ver Morganroth & Bigger na 1497
No entanto, devido à natureza ameaçadora da vida das arrítmi-
as ventriculares letais e à severidade dos sintomas eles de-
vem ser agressivamente tratados.

Os compostos de uretano cíclicos aqui descri-
25 tos são eficazes contra a fibrilação cardíaca e arritmias
supraventriculares e ventriculares. Adicionalmente, os ditos
compostos exibem menos dos efeitos laterais que se tornaram
tolerados na terapia anti-arrítmica tradicional, por falta
de terapias alternativas aceitáveis. Por exemplo, muitas te-
rapias actuais causam toxicidade pulmonar, depressão cardí-
ca e efeitos neurológicos não específicos do tecido cardí-
co. Para uma excelente discussão dos efeitos laterais asso-
ciados com terapias anti-arrítmicas convencionais ver Bigger
30 J.T. e Hoffman, B.F., "Antiarrhythmic Drugs" em Goodman and
Gilman's The Basis of Pharmacological Therapeutics, 8ª.
35

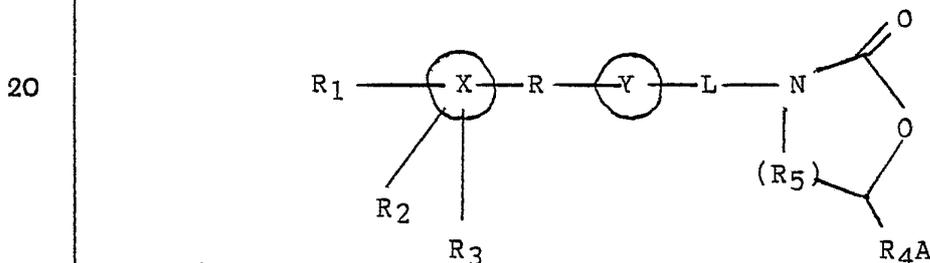
19.11.1992

1 edição, ed. A.G. Gilman, pp. 840-873, Nova Iorque: Pergmon;
e Woolsey, R.L. "Antiarrhythmic Agents", em The Heart, ed.
J.W. Hurst, pp. 1682-1711. Nova Iorque McGraw-Hill (1990),
ambos aqui incorporados por referência.

5 Adicionalmente, os compostos aqui descritos
são facilmente bio-acessíveis o que facilita o tratamento
por administração oral e conseqüentemente facilita grandemen-
te a concordância do paciente. Adicionalmente, os compostos
aqui descritos são de fabrico relativamente pouco dispendio-
10 so e exibem um elevado grau de estabilidade em formas de do-
sagem oral.

SUMÁRIO DO INVENTO

15 Os novos Uretanos cíclicos aqui descritos e
os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, que são
úteis como agentes anti-arrítmicos e anti-fibrilatórios, têm
a seguinte estrutura geral:



na qual

25 (a) X é um heterociclo ou carbociclo com 5-, 6- ou 7-membros saturado ou insaturado;

b) R é seleccionado do grupo consistindo em ligação covalente, nada, heteroátomo, carbonilo, anel heterocíclico, anel carbocíclico, alquilo, alcalino, alcoxi, alquilamino, arial-
30 quilo, ariloxi, aciloxi e acilamino;

(c) Y é um anel heterocíclico ou anel carbocíclico com 5-, 6- ou 7-membros, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, ou não é nada;

e na qual R não é nada, X e Y são sistemas de anel fundidos;
35 e quando R é uma ligação covalente; X e Y são sistemas de

19. NOV. 1992


1 anéis ligados através de uma ligação covalente; e quando Y não é nada, R é uma ligação covalente e X é uma ligação carbocíclica a L através de R;

5 (d) R₁, R₂ e R₃ são, independentemente, seleccionados do grupo consistindo em nada, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃-SO₂NH, COOH, alcoxi, alquilo, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, acilamino e aciloxi;

10 (e) L é seleccionado do grupo consistindo em alquilamino, alcenilamino, alquilimino, alcenilimino e acilamino; no qual o seu átomo de azoto está ligado ao átomo de azoto na posição 3 da porção de anel uretano cíclico;

(f) R₄ é seleccionado do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alciniilo, alquilácilo e heteroalquilo;

15 (g) A é um hetero-alquilo C₁-C₈, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada; ou um heterociclo tendo 6- ou 7- membros que pode não ter um átomo de oxigénio, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado; e A tem um átomo de azoto que é adjacente a R₄; e

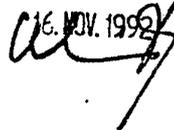
20 (h) R₅ é um alquilo C₁ ou C₂ substituído ou não substituído.

O SISTEMA DE ANÉIS (X-R-Y)

25 Os compostos de uretano cíclicos são compreendidos de uma porção uretano cíclico ligada a um sistema de anéis (X-R-Y) através de uma porção de ligação (L). Os uretanos cíclicos têm um átomo de azoto na posição 3 e são substituídos na posição 5 (quando a porção uretano cíclico é um anel de 5 membros) ou na posição 6 (quando a porção uretano cíclico é um anel de 6 membros) com uma porção contendo amino (A). A está separada do átomo de carbono ao qual está ligada por um grupo de intervalo (R₄). A porção representada por (X-R-Y) é uma porção de sistema de anéis e consiste num anel carbocíclico ou dois ou mais anéis carbocíclicos ou anéis heterocíclicos saturados ou insaturados,

30

35

16. NOV. 1992


1 substituídos ou não substituídos, fundidos ou não fundidos
como definido aqui. Quando há apenas um anel na porção X-R-
Y, o anel é um carbociclo. Quando há dois ou mais anéis, os
anéis podem ser carbociclos e/ou heterociclos e conter 5, 6
5 ou 7, preferivelmente 5 ou 6, membros.

É preferível que o sistema de anéis (X-R-Y)
seja policíclico e compreendido de dois anéis não fundidos
e mesmo mais preferível que o anel representado por Y, que
é adjacente à porção de ligação, L, seja um heterociclo,
10 mais preferivelmente um anel de cinco membros que contenha
um heteroátomo de oxigênio na posição 1. Adicionalmente,
quando há dois anéis no sistema de anéis, é também preferí-
vel que o heterociclo (Y) esteja ligado covalentemente ao
outro anel (X) na posição 5 do heterociclo Y e na posição 1
15 do anel X e que o heterociclo (Y) esteja ligado à porção L
na posição 2 do heterociclo Y.

Apesar de não ser preferido, também é possí-
vel o sistema de anéis policíclico (X-R-Y) consistir de dois
anéis (X e Y) que estão separados por um alquilo, carbonilo
ou heteroátomo, mais preferivelmente oxigênio (R). Adicio-
20 nalmente, o sistema de anéis pode ser monocíclico e consis-
tir num anel carbocíclico; neste caso, Y não é nada e R é
uma ligação covalente ligada a L. No entanto, quando há ape-
nas um anel carbocíclico no sistema, o anel é preferivelmen-
25 te substituído com pelo menos dois, e mais preferivelmente
pelo menos três, substituintes escolhidos do grupo consis-
tindo em, mas não limitado a, hidroxí, metilo, Cl, metoxi e
benzeilo.

Quando substituído, algum ou todos os membros
do sistema de anel (se for monocíclico ou policíclico), po-
30 de ter um ou mais substituintes e pode ser substituído com
Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alcoxi, alquilo,
alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalqui-
lo, acilamino e aciloxi.

35 A PORÇÃO DE LIGAÇÃO (L)

16. NOV. 1992

1 L é a porção de ligação dos novos compostos
de uretano cíclicos do presente invento. A extremidade con-
tendo carbono de L está ligada ao sistema de anéis, em Y,
mas se Y não for nada, em X; mais preferivelmente na posição
5 2 do anel Y ou na posição 1 do anel X, se Y não for nada. O
átomo de azoto da porção L está ligado ao átomo de azoto na
posição 3 da porção uretano cíclico. A porção L é selecciona
da do grupo consistindo em, mas não limitando a, alquilamino
alcenilamino, alquilimino, alcenilimino e acilamino; L é pre
10 ferivelmente um alquilimino, mais preferivelmente um alquili
mino C₁, CH=N.

A PORÇÃO URETANO CÍCLICA

15 A porção uretano cíclica dos novos compostos
do presente invento dá aos novos compostos do presente inven
to o seu nome característico. A porção uretano cíclica pode
ser um anel de 5 ou 6 membros, preferivelmente um anel de
5 membros. A porção uretano cíclica está ligada ao átomo de
azoto da porção de ligação (L) no átomo de azoto da posição
20 3 da porção uretano cíclica. A porção uretano cíclica dos
novos compostos do presente invento tem a seguinte estrutu-
ra:



30 na qual R₅ é um alquilo C₁ ou C₂, preferivelmente um alquilo
C₁. A tem de ter um átomo de azoto adjacente a R₄ e A é tan-
to um heteroalquilo como um anel heterocíclico de 6 ou 7 mem
bros no qual os heteroátomos são azoto ou enxofre, e pode
não conter um átomo de oxigénio. Quando A é um heteroalquilo
A pode ser de cadeia linear ou ramificada, saturado ou insa-
35 turado, substituído ou não substituído. Quando A é um hetero
ciclo, A é um anel heterocíclico de 6 ou 7 membros, que pode

16. NOV. 1988


1 não ter um átomo de oxigênio e pode conter um ou dois hete-
roátomos, azoto ou enxofre, um dos quais tem de ser um átomo
de azoto ligado a R₄. O dito anel pode ser substituído ou
5 não substituído, preferivelmente substituído, e saturado ou
insaturado, preferivelmente saturado. R₄ é um substituinte
na posição 5 (quando a porção uretano cíclica é um anel de
5 membros) ou na posição 6 (quando a porção uretano cíclica
é um anel de 6 membros) da porção uretano cíclica e está li-
gado a um átomo de azoto de A. R₄ é seleccionado do grupo
10 consistindo em, mas não limitado, a alquilo, alcenilo, alci-
nilo, alquilacilo e heteroalquilo.

Quando A é um heteroalquilo substituído, os
substituintes são seleccionados do grupo consistindo em, mas
não limitado a, metilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, hete-
15 rociclo, arialquilo mercaptoetilo e metanossulfonilo.

Quando o heterociclo A tem dois heteroátomos
e ambos são azoto, é preferível que o átomo de azoto não ad-
jacente ao R₄ seja substituído com substituintes selecciona-
dos do grupo consistindo em, mas não limitado a, metilo, hi-
droxietilo, alquilo, arilo, heterociclo, arialquilo, mercap-
20 toetilo e metanossulfonilo. Quando o heterociclo A tem ape-
nas 1 átomo de azoto, é preferível que o heterociclo seja
substituído (na posição para relativamente ao azoto ligado
a R₄ se o heterociclo tem 6 membros) com substituintes selec-
25 cionados do grupo consistindo em, mas não limitado a, hidro-
xietilo, hidroxí, oxo e metilo.

Em adição aos novos compostos de uretano cí-
clicos aqui descritos, o invento aqui descrito refere-se tam-
bém a novas composições farmacêuticas contendo os novos com-
postos de uretano cíclicos do presente invento e a um método
30 de tratamento para arritmia e fibrilação cardíacas utilizan-
do os vários compostos de uretano cíclicos amino-substituí-
dos, como aqui descrito.

Definição e Utilização dos Termos

35

CE. NOV. 1992

1 O seguinte é uma lista de definições para termos aqui usados.

"Heteroátomo" é um átomo de azoto, enxofre ou oxigênio. Grupos contendo um ou mais heteroátomos podem
5 conter heteroátomos diferentes.

"Alquilo" é uma cadeia hidrocarboneto saturada, não substituída ou substituída, linear ou ramificada, tendo 1 a 8 átomos de carbono e, preferivelmente, a menos que seja estabelecido de outro modo, de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo preferidos incluem, mas não estão limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo e butilo.
10

"Heteroalquilo" como aqui usado é uma cadeia saturada, não substituída ou substituída, tendo 3 a 8 membros e compreendendo átomos de carbono e um ou dois heteroátomos.
15

"Alcelino" é uma cadeia hidrocarboneto não substituída ou substituída, linear ou ramificada, tendo de 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente de 2 a 4 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação dupla olefínica.
20

"Alcinilo" é uma cadeia hidrocarboneto não substituída ou substituída, linear ou ramificada tendo de 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente de 2 a 4 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação tripla.

"Sistema de Anéis" como aqui usado refere-se à porção contendo anel à qual a porção uretano cíclica está ligada através da porção de ligação, L. É aqui referida por "X-R-Y" e pode ser uma porção de anéis monocíclica ou uma porção anéis policíclicas fundidos, em ponte ou em espiral e pode conter carbocíclis, heterocíclis ou ambos. Os anéis monocíclicos contêm geralmente de 3 a 8 átomos, preferivelmente 5 a 7 átomos. Os sistemas de anéis policíclicos consistindo em dois anéis contêm geralmente de 6 a 16 átomos, preferivelmente 10 a 12 átomos. Os sistemas de anéis policíclicos consistindo em três anéis contêm geralmente de 13 a 17 átomos, preferivelmente 14 a 15 átomos.
25
30
35

1992.1992

1 "Anel carbocíclico" ou "Carbociclo" como aqui usado é um anel hidrocarboneto não substituído ou substituído, saturado, insaturado ou aromático, contendo geralmente de 3 a 8 átomos, preferivelmente 5 a 7 átomos.

5 "Anel heterocíclico" ou "Heterociclo" como aqui usado é um anel não substituído ou substituído, saturado ou insaturado ou aromático, compreendido, de átomos de carbono e de um ou mais heteroátomos no anel. Os anéis heterocíclicos contêm geralmente de 3 a 8, preferivelmente 5 a 7
10 átomos. A menos que seja especificado de outro modo, o heteroátomo pode ser independentemente escolhido de azoto, enxofre e oxigênio.

"Ariolo" é um anel carboxíclico aromático. Grupos ariolo preferidos incluem, mas não estão limitados a, fenilo, torilo, xililo, cumenilo e naftilo.
15

"Heteroarilo" é um anel heterocíclico aromático. Grupos heteroarilo preferidos incluem, mas não estão limitados a, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo e tetrazolilo.
20

"Alcoxi" é um átomo de oxigênio tendo um substituinte cadeia hidrocarboneto, onde a cadeia hidrocarboneto é um alquilo ou alcenilo (p.ex. -O-alquilo ou -O-alcenilo). Grupos alcoxi preferidos incluem, mas não estão limitados a, metoxi, etoxi, propoxi e alquiloxi.
25

"Hidroxialquilo" é uma cadeia hidrocarboneto substituída que tem um substituinte hidroxil (p.ex. -OH) e pode ter outros substituintes. Grupos hidroxialquilo preferidos incluem, mas não estão limitados a, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenil-hidroxialquilo.
30

"Carboxialquilo" é uma cadeia hidrocarboneto substituída que tem um substituinte carboxil (p.ex. -COOH) e pode ter outros substituintes. Grupos carboxialquilo preferidos incluem carboximetilo, carboxietilo e seus ácidos e ésteres.
35

C.A. Nº. 1992

1 "Aminoalquilo" é uma cadeia hidrocarboneto (p.ex. alquilo) substituída com uma porção amino (p.ex. NH-alquil-), tal como dimetilaminoalquilo.

5 "Alquilamino" é uma porção amino tendo um ou mais substituintes alquilo (p.ex. -N-alquilo).

"Alcenilamino" é uma porção amino tendo um ou mais substituintes alcenilo (p.ex. -N-alcenilo).

"Alcinilamino" é uma porção amino tendo um ou mais substituintes alcinilo (p.ex. -N-alcinilo).

10 "Alquilimino" é uma porção imino tendo um ou mais substituintes alquilo (p.ex. -N=alquilo).

"Ariialquilo" é uma porção alquilo substituída com um grupo arilo. Grupos ariialquilo preferidos incluem benzilo e feniletilo.

15 "Ariilamino" é uma porção amino substituída com um grupo arilo (p.ex. -NH-arilo).

"Ariiloxi" é um átomo de oxigênio tendo um substituinte arilo (p.ex. -O-arilo).

20 "Acilo" ou "carbonilo" é uma porção formada pela remoção do hidróxi do ácido carboxílico (p.ex. R-C(=O)-). Grupos alquilacilo incluem, mas não estão limitados a, acetilo, propionilo e butanoilo.

25 "Aciloxi" é um átomo de oxigênio tendo um substituinte acilo (p.ex. -O-acilo); por exemplo, -O(=O)-alquilo.

"Acilamino" é uma porção amino tendo um substituinte acilo (p.ex. -N-acilo); por exemplo, -NH-(C=O)-alquilo.

30 "Halo", "halogeneto" ou "haletto" é um radical cloro, bromo, fluoro ou iodo. Cloro, bromo e fluoro são haletos preferidos.

35 Também, como aqui referido, uma porção hidrocarboneto "inferior" (p.ex. alquilo "inferior") é uma cadeia hidrocarboneto compreendida de, a menos que seja estabelecido de outro modo, 1 a 6, preferivelmente de 1 a 4, átomos de

OCT. 1992

1 carbono.

Um sal "farmaceuticamente aceitável" é um sal catiónico formado de qualquer grupo ácido (p.ex. carboxilo) ou um sal aniônico formado de qualquer grupo básico (p.ex. amino). Muitos destes sais são conhecidos na arte, como aqui descrito na Publicação de Patente Mundial 87/05297, Johnston et al., publicada em 11 de Setembro de 1987, pela presente aqui incorporada por referência. Sais catiónicos preferidos incluem os sais de metal alcalino (tais como sódio e potássio), e sais de metal alcalino-terroso (tal como magnésio e cálcio). Sais aniônicos preferidos incluem os sais haleto (tal como cloreto).

Um "éster bio-hidrolizável" é um éster dos compostos uretanos cíclicos que não interfere com a actividade anti-arrítmica dos compostos ou que é facilmente metabolizado por um humano ou outro mamífero para dar um uretano cíclico activo anti-arrítmicamente. Muitos destes ésteres são conhecidos na arte, como descrito na Publicação de Patente Mundial 87/05297, Johnston et al., publicada em 11 de Setembro de 1987, pela presente aqui incorporada por referência. Tais ésteres incluem ésteres de alquilo inferior, ésteres de aciloxialquilo inferior (tais como ésteres de acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo e pivaloiloxietilo), ésteres de lactonilo (tais como ésteres de ftalidilo e tioftalidilo), ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior (tais como ésteres de metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloxietilo e isopropoxicarboniloxietilo), ésteres de alcoxialquilo, ésteres de colina e ésteres de acilaminoalquilo (tal como ésteres de acetamidometilo).

Como definido acima e como aqui usado, grupos substituintes podem eles próprios ser substituídos. Tais substituições podem ser com um ou mais substituintes. Tais substituintes incluem, mas não lhes estão limitados, os listados em C. Hansch e A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), pela pre-

1 sente aqui incorporado por referência. Substituintes prefe-
ridos incluem, mas não lhes estão limitados, alquilo, alce-
nilo, alcoxi, hidroxí, oxo, amino, aminoalquilo (p.ex. amino
5 metilo, etc), ciano, halo, carboxi, alcoxiacetilo (p.ex. car-
boetoxi, etc), tiol, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, hete-
rocicloalquilo (p.ex. piperidinilo, morfolinilo, piperazini-
lo, pirrolidinilo, etc) imino, tioxo, hidroxialquilo e arilo
10 xi, arilalquilo e suas combinações.

10 DESCRIÇÃO DO PRESENTE INVENTO

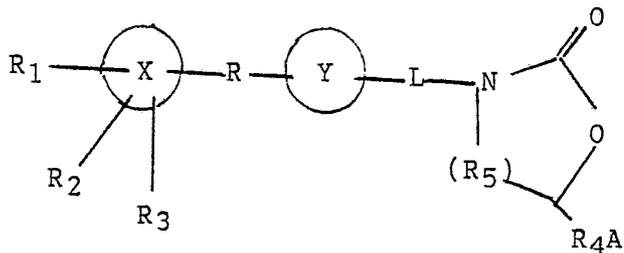
O presente invento inclui certos novos ure-
tanos cíclicos, métodos para o seu fabrico e composições far-
maceuticas contendo os ditos novos compostos. Adicionalmen-
15 te, o presente invento refere-se a um método de tratamento
para arritmias cardíacas e/ou fibrilação cardíaca em huma-
nos ou outros mamíferos utilizando uretano cíclicos amino-
-substituídos tais como os novos compostos de uretano cícli-
cos do presente invento e uretanos cíclicos como aqui defini-
do. Compostos e composições específicas a serem usadas no
20 presente invento têm de, conseqüentemente, ser farmaceutica-
mente aceitáveis. Como aqui usado, um tal componente "farma-
ceuticamente aceitável" é um que é adequado para usar em hu-
manos e/ou outros mamíferos sem efeitos laterais adversos in-
devidos (tais como toxicidade, irritação e reacção alérgica)
25 coincidente com uma relação benefício7risco razoável.

NOVOS COMPOSTOS DE URETANO CÍCLICOS

Os novos compostos de uretano cíclicos amino-
30 substituídos descritos aqui anteriormente são úteis no tra-
tamento de arritmias cardíacas e/ou fibrilação cardíaca em
humanos ou outros mamíferos e têm a seguinte estrutura ge-
ral:

35

16 NOV 1992



na qual

(a) X é um heterociclo ou carbociclo com 5,6 ou 7 membros, saturado ou insaturado;

(b) R é seleccionado do grupo consistindo em ligação covalente, nada, heteroátomo, carboxilo, anel heterocíclico, carbociclo, alquilo, alcenilo, alcoxi, alquilamino, arilalquilo, acilo, ariloxi, aciloxi e acilamino;

(c) Y é um heterociclo ou carbociclo com 5,6 ou 7 membros, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, ou não é nada;

e na qual R não é nada, X e Y são sistemas de anéis fundidos e quando R é uma ligação covalente, X e Y são sistemas de anéis ligados através de uma ligação covalente; e quando Y não é nada, R é uma ligação covalente e X é uma ligação de anel carbociclo de L até R;

(d) R₁, R₂ e R₃ são independentemente, seleccionados do grupo consistindo em nada, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃ SO₂NH, COOH, alcoxi, alquilo, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, acilamino e aciloxi;

(e) L é seleccionado do grupo consistindo em alquilamino, alcenilamino, alquilimino, alcenilimino e acilamino; no qual o átomo de azoto de L está ligado ao átomo de azoto na posição 3 da porção de anel uretano cíclico;

(f) R₄ é seleccionado do grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcínilo, alquilacilo e heteroalquilo;

(g) A é um heteroalquilo C₁-C₈, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada; ou um heterociclo tendo 6 ou 7 membros que pode não ter um átomo de oxigénio, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado; e A tem pelo menos um átomo de azoto que é

16 NOV. 1993

1 adjacente a R_4 ; e
(h) R_5 é um alquilo C_1 ou C_2 substituído ou não substituído; e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

5 O SISTEMA DE ANÉIS (X-R-Y)

Os novos compostos de uretano cíclicos do presente invento são úteis no tratamento de arritmias cardíacas e/ou fibrilação cardíaca e são compreendidos de uma porção uretano cíclico ligada a um sistema de anéis (X-R-Y) através de uma porção de ligação (L). Os uretanos cíclicos têm um átomo de azoto na posição 3 e um átomo de oxigênio na posição 1; os uretanos cíclicos são substituídos na posição 5 (quando a porção uretano cíclico é um anel de 5 membros [R₅=alquilo C₁]) e na posição 6 (quando o uretano cíclico é um anel de 6 membros [R₅=alquilo C₂]) com uma porção contendo amino (A) separada do átomo de carbono por um grupo de intervalo (R₄).

20 O sistema de anéis (X-R-Y) é uma porção contendo anel e consiste num carbociclo ou dois ou mais anéis fundidos ou não fundidos, saturados ou insaturados, substituídos ou não substituídos, como definido aqui. Consequentemente, o sistema de anéis pode ser monocíclico (Y não é nada) ou policíclico (tanto X como Y são anéis ou todos de X, R e Y são anéis). Quando há apenas um anel, o anel é um carbociclo. Quando há dois ou mais anéis, os anéis podem ser carbociclos ou heterociclos e cada anel pode ser tanto um carbociclo como um heterociclo e pode conter 5,6 ou 7, preferivelmente 5 ou 6 membros.

30 É preferível que o sistema de anéis seja policíclico e seja compreendido de dois anéis não fundidos. É mais preferível que o anel (Y) adjacente à porção de ligação (L) seja um heterociclo, mais preferivelmente um anel de cinco membros que contêm um átomo de oxigênio na posição 1. Adicionalmente, quando há dois anéis no sistema de anéis

35

16 NOV 1997

1 é preferível que o heterocíclo (Y) esteja ligado covalente-
mente (através de R) ao outro anel (X) na posição 5 do hete-
rocíclo Y e na posição 1 do anel X e que o heterocíclo Y es-
teja ligado à extremidade contendo carbono da porção L na
5 posição 2 do heterocíclo Y.

Apesar de não ser preferido, é aceitável que o sistema de anéis policíclico seja um sistema de anéis po-
licíclico compreendido de dois anéis (X e Y) que estão sepa-
rados por um alquilo, um carbonilo ou um heteroátomo, prefe-
10 rivelmente oxigênio (R). Adicionalmente, um sistema de anéis
adequado pode incluir um sistema de anéis policíclico compre-
endido de dois anéis (X e Y) que estão fundidos (R não é na-
da) ou de três anéis (X, R e Y) que estão fundidos. Quando
R é um anel, é preferivelmente um carbocíclo ou heterocíclo
15 de 5 ou 6 membros.

Um sistema de anéis particularmente adequado é monocíclico e consiste em apenas um carbocíclo (X) que es-
tá ligado covalentemente à porção contendo carbono de L (R é
covalente e Y não é nada). No entanto, quando há apenas um
20 anel no sistema de anéis, é preferível que o anel seja
um carbocíclo de 6 membros que está mais preferivelmente
substituído com pelo menos dois, e mais preferivelmente pelo
menos três, substituintes escolhidos do grupo consistindo
em, mas não limitado a, hidroxil, metil, cloro, metoxil e ben-
25 zoil.

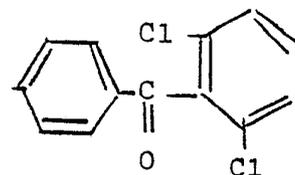
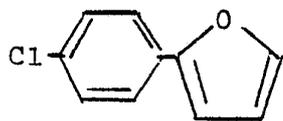
Quando substituído, quaisquer ou todos os mem-
bros do sistema de anéis, se for monocíclico ou policíclico,
pode ter um ou mais substituintes. Os ditos substituintes
podem ser, independentemente, seleccionados do grupo consis-
tindo de, mas não limitado a, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H
30 CH₃SO₂NH, COOH, alcoxil, alcóxicarbonil, hidroxialquilo, al-
quilo, aminoalquilo, acilamino, aciloxil e carboxialquilo,
especialmente Cl, F, Br, OH e CH₃.

Sistemas de anéis (X-R-Y) preferidos dos no-
vos uretanos cíclicos definidos aqui incluem, mas não lhes
35

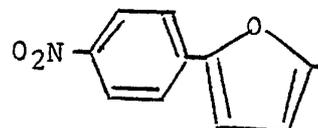
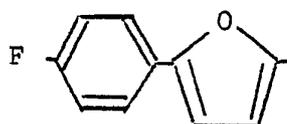
16 NOV. 1997

1 estão limitados:

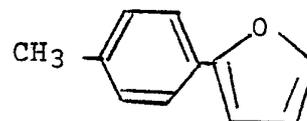
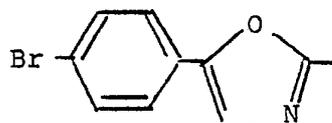
5



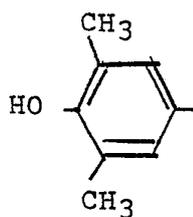
10



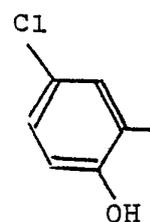
15



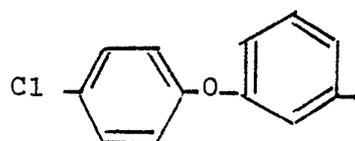
20



25



30



35

Sistemas de anéis (X-R-Y) preferidos dos novos uretanos cí-
clicos que são úteis no tratamento de arritmias cardíacas

16 NOV. 1992

1 e/ou fibrilação cardíaca incluem, mas não estão limitados a,
 por exemplo, anéis monocíclicos incluindo, mas não limitados
 a: 2-acetoxi-5-clorofenilo; 3-hidroxi-5-hidroximetil-2-metil
 -4-piridinilo; 2-tienilo; 4-pirimidinilo; ciclo-hexilo; 5-
 5 -cloro-2-hidroximetilo; 5-cloro-2-metoxifenilo; 2-metanossul
 fonilaminofenilo; 3-aminofenilo; 2-metoxifenilo; 3-metoxife-
 nilo: 2-aminofenilo; e 3,5-dimetil-4-hidroxifenilo. Sistemas
 de anéis policíclicos adequados que consistem em dois anéis
 não fundidos, ligados covalentemente um ao outro, incluem,
 10 por exemplo, mas não estão limitados a, 5-(4-carboxifenil)-
 -2-furanilo; 5-(4-metanossulfonilfenil)-2-furanilo; 5-(3,4-
 -dimetoxifenil)-2-furanilo; 5-(4metanossulfonilaminofenil)-
 -2-furanilo; 5-(4-bromofenil)-2-oxazolilo; 5-(4-metoxifenil)
 -2-furanilo; 5-(1-ciclo-hexen-1 il)-2-furanilo; 5-ciclo-he-
 15 xil-2-furanilo; 5(3-trifluorometilfenil)-2-furanilo; 5-(4-
 -metilfenil)-2-furanilo; 2-(4-clorofenil)-3-furanilo; 5(4-
 -clorofenil)-2-furanilo; 5(4-fluorofenil)-2-furanilo.

Sistemas de anéis policíclicos adequados que
 consistem em dois anéis não fundidos, ligados um ao outro
 20 através de um heteroátomo, alquilo ou outro grupo contendo
 carbono não cíclico, incluem, por exemplo, mas não estão li-
 mitados a, 2-benziloxi-5-clorofenilo; 4-benziloxifenilo; 3-
 -(4-t-butilfeniloxi)fenilo; 3-benzil-2,4-diclorofenilo; 2-
 -cloro-3-benziloxifenilo; 3(4-clorofenoxi)fenilo. Sistemas de
 25 anéis policíclicos adequados que consistem em dois ou mais
 anéis fundidos incluem, por exemplo, mas não estão limitados
 a, 1H-indol-3-ilo; 2-fluorofenilo; 2-naftilo; 2-hidroxi-1-
 -naftilo; 2-quinolinilo; 5-cloro-2-benzofuranilo.

30 A PORÇÃO DE LIGAÇÃO (L)

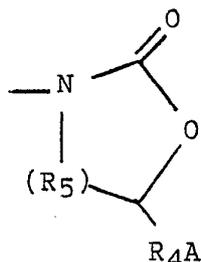
L é a porção de ligação dos novos compostos
 de uretano cíclicos do presente invento. A extremidade con-
 tendo carbono de L está ligada ao sistema de anéis X-R-Y em
 35 Y, mas se Y não for nada, em X; mais preferivelmente na po-

Oct. 1992

1 sição 2 do anel Y ou na posição 1 de X, se Y não for nada.
 O átomo de azoto da porção L está ligado ao átomo de azoto
 na posição 3 da porção uretano cíclico. A porção L é selec-
 5 cionada do grupo consistindo em alquilamino, alcenilamino,
 alquilimino, alcenilimino e acilamino, preferivelmente al-
 quilimino, mais preferivelmente um alquilimino $C_1CH=N$.

A PORÇÃO URETANO CÍCLICA

10 A porção uretano cíclica dos novos compostos
 uretano cíclicos do presente invento dá aos compostos aqui
 descritos o seu nome característico. A porção uretano cícli-
 ca pode ser um anel de 5 ou 6 membros, preferivelmente um
 anel de 5 membros. A porção uretano cíclica dos novos compos-
 15 tos do presente invento tem a seguinte estrutura:



20 na qual R_5 é um alquilo C_1 ou C_2 , preferivelmente um alquilo
 C_1 . Quando R_5 é um alquilo C_1 , o uretano cíclico é um anel
 de 5 membros e quando R_5 é um alquilo C_2 , o uretano cíclico
 é um anel de 6 membros.

25 A é um heteroalquilo C_1-C_8 de cadeia linear
 ou ramificada, substituído ou não substituído, saturado ou
 insaturado, ou um anel heterocíclico de 6 ou 7, preferivel-
 mente 6, membros, substituído ou não substituído, saturado
 ou insaturado. A tem de ter um átomo de azoto adjacente a
 30 R_4 . Quando A é um heterocíclo, A pode conter heteroátomos de
 azoto ou enxofre, mas não pode conter um heteroátomo de oxi-
 gênio.

Quando A é um heteroalquilo substituído, é
 preferível que os substituintes sejam seleccionados do gru-
 35

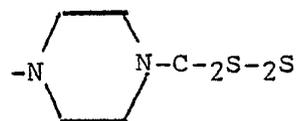
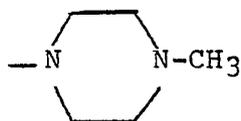
16 NOV 1982

1 po consistindo em, mas não limitado a, metilo, hidroxietilo,
alquilo, arilo, heterocilco, arilalquilo, mercaptoetilo e me
tanossulfonilo.

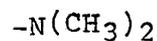
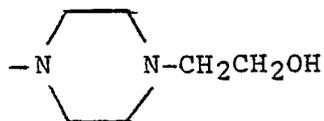
5 Quando A tem dois átomos de azoto, é preferí-
vel que o átomo de azoto não adjacente a R₄ (que no caso de
um heterociclo de 6 membros é para em relação ao átomo de
azoto adjacente a R₄) seja substituído com substituintes se-
leccionados do grupo consistindo em, mas não limitado a, me-
tilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, mercaptoetilo, metanos-
10 sulfonilo, heterociclo e arilalquilo. Quando o heterociclo A
tem apenas 1 átomo de azoto e A é um anel de 6 membros, a
posição para em relação ao átomo de azoto que está junto a
R₄ está preferivelmente substituída com substituintes selec-
cionados do grupo consistindo em, mas não limitado a, hidro-
15 xietilo, hidroxí, oxo e metilo.

Porções A preferidas dos novos compostos de
uretano cíclicos do presente invento incluem, mas não estão
limitados a:

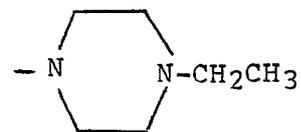
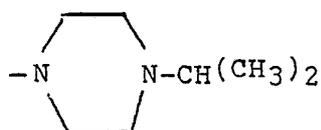
20



25

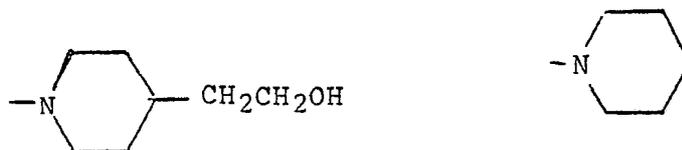


30



35

11 NOV 1982



5

10

15

20

25

Consequentemente porções A adequadas dos novos compostos de uretano cíclicos do presente invento podem incluir, mas não estão limitados a, o seguinte: porções onde A é um heteroalquilo que incluem, mas não estão limitadas a, dimetilamino; dietilamino; bis-2-hidroxi-etilamino; bis-[(1-metil)etil]amino; N-benzil-N-metilamino; N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino. Porções A adequadas onde A é um heterociclo incluem, mas não estão limitadas a, N-(1-metiletil)-N-[2-hidroxi-2-[(4-metanossulfonilamino)-fenil]etil]amino; 4-fenil-1-piperazinilo; 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinilo; 4-[(1-metil)etil]-1-piperazinilo; 4-(2-metil)-propil-1-piperazinilo; 4-hexil-1-piperazinilo; 4-benzil-1-piperazinilo; 4-hidroxi-1-piperazinilo; 4-metil-1-piperazinilo; 4-n-butil-1-piperazinilo; 4-etil-1-piperazinilo; 3-(4-metil-piperazinilo)-3-oxopropilo; 4-fenil-1-piperazinilo; N-(2-piridinilo)-1-piperazinilo; N-(2-pirimidinilo)-1-piperazinilo; 4-(4-metoxifenilo)-1-piperazinilo; 4-acetil-1-piperazinilo; N-metil-N-fenilamino; 4-(2-metilfenil)-1-piperazinilo; 4-(4-metanossulfonilamino)-1-piperazinilo; N-tiomorfolinilo; 4-oxo-1-piperidinilo; 2-(t-butoxicarbonil)-4-(4-acetilfenil)-1-piperazinilo; hexa-hidro-1H-azepin-1-ilo.

30

R₄ está ligado à porção uretano cíclico na posição 5 (quando a porção uretano cíclico é um anel de 5 membros) e na posição 6 (quando a porção uretano cíclico é um anel de 6 membros) da porção uretano cíclico e a um átomo de azoto da porção A. R₄ é seleccionado do grupo consistindo em, mas não limitado a, alquilo, alcelino alcinilo, alquilacilo e heteroalquilo, especialmente alquilos C₃-C₆, i.e. proprilo, butilo, pentilo e hexilo.

35

Como estabelecido aqui anteriormente, os compostos uretano cíclicos do presente invento são compreendi-

16. NOV. 1988

1 dos de uma porção uretano cíclico ligada a um sistema de a-
néis através de uma porção de ligação. Conseqüentemente, os
compostos uretano cíclicos do presente invento incluem, mas
5 não estão limitados a, os seguintes compostos e os seus sais
hidroclorato:

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-(1-piperi-
dinilmetil)-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-[3-(1-pi-
peridinil)propil]-2-oxazolidinona;

10 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-[4-(4-me-
til-1-piperazinil)butil]-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-[3(4-me-
til-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona;

15 3[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-[[4-(2-hi-
droxietyl)-1-piperidinil]metil]-2-oxazolidinona;

3[[[5-4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-5-[(4-metil-1-
-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona.

20 Composições Farmacêuticas Contendo Novos Compostos de
Uretano Cíclicos

Os novos compostos de uretano cíclicos do pre-
sente invento podem ser administrados a humanos ou outros
mamíferos por uma variedade de vias, incluindo, mas não li-
25 mitadas a, formas de dosagem oral e injeções (intravenosas,
intramusculares, subcutâneas e intraperitoneais). Outras nu-
merosas formas de dosagem contendo os novos compostos de u-
retano cíclicos do presente invento podem ser facilmente for-
muladas por um perito na arte, utilizando os excipientes far-
30 maceuticos adequados como definido abaixo. Por considerações
de concordância do paciente, as formas de dosagem oral são
geralmente mais preferidas.

O termo "composição farmacêutica" significa
uma combinação compreendida de uma quantidade segura e efi-
35 caz de um ingrediente activo de ureia cíclica ou suas mistu-

A. N. 1992

1 ras, e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

5 A frase "quantidade segura e eficaz", como a aqui usada significa uma quantidade de um composto ou composição suficientemente grande para modificar significativa e positivamente os sintomas e/ou a condição a ser tratada, mas suficientemente pequena para evitar efeitos laterais sérios (numa relação benefício/risco razoável), dentro do âmbito do julgamento médico correcto. A quantidade segura e eficaz de ingrediente activo para usar numa composição farmacêutica ou
10 no método do presente invento variará com o estado particular a ser tratada, a idade e o estado físico do paciente a ser tratado, a gravidade do estado, a duração do tratamento, a natureza da terapia concorrente, o ingrediente activo particular a ser utilizado, os excipientes farmacêuticamente
15 aceitáveis utilizados e factores semelhantes dentro do conhecimento e perícia do médico assistente.

20 O termo "excipientes farmacêuticamente aceitáveis" como aqui usado inclui qualquer material farmacologicamente inactivo, fisiologicamente inerte, conhecido de um perito na arte, que é compatível com as características físicas e químicas do ingrediente activo uretano cíclico particular seleccionado para uso. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não lhes estão limitados, polímeros, resinas, plastificantes, enchimentos, ligantes, lubrificantes, deslizantes, desintegrantes, solventes, co-solventes,
25 sistemas tampão, agentes tensio activos, conservantes, agentes adoçantes, agentes saborizantes, corantes ou pigmentos de grau farmacêutico e agentes de viscosidade.

30 O termo "forma de dosagem oral" como aqui usado significa qualquer composição destinada a ser sistemicamente administrada a um indivíduo por fornecimento da dita composição ao tracto intestinal de um indivíduo, através da boca do dito indivíduo. Para fins do presente invento, a forma de fornecimento pode ser na forma de uma pastilha, revestida ou não revestida; solução; suspensão; ou uma cápsula
35

16. NOV. 1992


1 revestida ou não revestida.

o termo "injecção" como aqui usado significa qualquer composição farmacêutica a ser sistemicamente administrada a um humano ou outro mamífero, através de fornecimento de uma solução ou emulsão contendo o ingrediente activo, por perfuração da pele do dito indivíduo com vista a fornecer a dita solução ou emulsão ao sistema circulatório do indivíduo quer por injecção intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal.

10 A velocidade de fornecimento sistémico pode ser satisfatoriamente controlada por um perito na arte, por manipulação de qualquer um ou vários dos seguintes:

(a) o ingrediente activo apropriado;
(b) os excipientes farmacêuticamente aceitáveis; desde que as variantes não interfiram com a actividade do ingrediente activo particular seleccionado;

(c) o tipo do excipiente e a espessura e permeabilidade desejáveis concomitantes (propriedades de dilatação) do dito revestimento;

20 (d) as condições da dependência do tempo do próprio excipiente e/ou dentro dos excipientes;

(e) a granulometria do ingrediente activo granulado; e

25 (f) as condições da dependência do pH dos excipientes.

Em particular, podem usar-se para linhas orientadoras da escolha apropriada a solubilidade, acidez e susceptibilidade à hidrólise dos diferentes ingredientes activos de uretano cíclico, tais como sais de adição de ácido, sais formados com o grupo carboxílico, p.ex., sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso, etc., e ésteres, p.ex. alquílicos, alcenílicos, arílicos, arilalquílicos. Adicionalmente, as condições de pH adequadas devem ser estabelecidas dentro das formas de dosagem oral por adição de um tampão adequado ao ingrediente activo de acordo com o padrão

35

O.E. NOV. 1992

1 de libertação desejado.

5 Como estabelecido aqui anteriormente, excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, resinas, enchimentos, ligantes, lubrificantes, solventes, deslizantes, desintegrantes, co-solventes, agentes tensio activos, conservantes, agentes adoçantes, agentes saborizantes, sistemas tampão, corantes ou pigmentos de grau farmacêutico e agentes de viscosidade.

10 O solvente preferido é água.

15 Agentes saborizantes entre os úteis aqui incluem os descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª. Edição, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300, aqui incorporado por referência. As composições farmacêuticas adequadas para usar aqui contêm geralmente de 0-2% de agentes saborizantes.

20 Corantes e pigmentos entre os úteis aqui incluem os descritos em Handbook of pharmaceutical Excipients, pp. 81-90, 1986 pelas American Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Society of Great Britain, aqui incorporado por referência. As composições farmacêuticas aqui incluídas contêm de 0-2% de corantes ou pigmentos.

25 Co-solventes preferidos incluem, mas não estão limitados a, etanol, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicóis. As composições farmacêuticas do presente invento incluem cerca de 0-50% de co-solventes.

30 Sistemas tampão preferidos incluem, mas não estão limitados a, ácidos acético, bórico, carbónico, fosfórico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, benzóico, lático, glucónico, glicérico, glutárico e glutâmico e seus sais de sódio, potássio e amónio. Particularmente preferidos são ácidos fosfórico, tartárico, cítrico e acético e seus sais. As composições farmacêuticas do presente invento contêm geralmente de 0-5% de sistema tampão.

35 Agentes tensio activos preferidos incluem, mas não estão limitados a, ésteres de ácido gordo de polio-

C.G. NOV. 1992

1 xietileno-sorbitano, éteres de polioxietileno-monoalquílicos
monoésteres de sucrose e ésteres e éteres de lanolina, sais
de sulfato de alquilo, sais de sódio, potássio e amônio de
ácidos gordos. As composições farmacêuticas do presente in-
5 vento incluem 0-2% de agentes tensio activos.

Conserventes preferidos incluem, mas não es-
tão limitados a, fenol, ésteres alquílicos de ácido para-hi-
droxibenzóico, ácido o-fenilfenolbenzóico e os seus sais, á-
cido bórico e os seus sais, ácido sórbico e os seus sais,
10 clorobutanol, álcool benzílico, timerosal, acetato e nitrato
fenilmercúrico, nitromersol, cloreto de benzalcônio, cloreto
de cetilpiridínio, metilparabeno e propilparabeno. Particu-
larmente preferidos são os sais de ácido benzóico, cloreto
de cetilpiridínio, metilparabeno e propilparabeno. As compo-
15 sições farmacêuticas do presente invento incluem geralmente
de 0-2% de conservantes.

Adoçantes preferidos incluem, mas não estão
limitados a, sucrose, glucose, sacarina, sorbitol, manitol e
aspartamo. Particularmente preferidos são sucrose e sacari-
20 na. As composições farmacêuticas do presente invento incluem
0-5% de adoçantes.

Agentes de viscosidade preferidos incluem,
mas não estão limitados a, metilcelulose, carboximetilcelulo-
se de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelu-
25 lose, alginato de sódio, carbómero, povidona, acácia, goma
de guar, goma de xantana e tragacanto. Particularmente pre-
feridos são metilcelulose, carbómero, goma de xantana, goma
de guar, povidona, carboximetilcelulose de sódio e silicato
de magnésio-alumínio. As composições farmacêuticas do presen-
30 te invento incluem 0-5% de agentes de viscosidade.

Enchimentos preferidos incluem, mas não estão
limitados a, lactose, manitol, sorbitol, fosfato de cálcio
tribásico, fosfato de cálcio dibásico, açúcar compressível,
amido, sulfato de cálcio, celulose dextro e microcristalina.
35 As composições farmacêuticas do presente invento contêm 0-

AUG. 1992

1 -75% de enchimentos.

Lubrificantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. As composições farmacêuticas do presente invento incluem 0,5-2% de lubrificantes.

Deslizantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, talco e dióxido de silício coloidal. As composições farmacêuticas do presente invento incluem de 1-5% de deslizantes.

Desintegrantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, amido, amidoglicolato de sódio, crospovidona, croscarmelose de sódio e celulose microcristalina, As composições farmacêuticas do presente invento incluem de 4-15% de desintegrantes.

Ligantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, acácia, tragacanto, hidroxipropilcelulose, amido pré-gelatinizado, gelatina, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, soluções de açúcar, tais como sacarose e sorbitol, e etilcelulose. As composições farmacêuticas do presente invento incluem 1-10% de ligantes.

Consequentemente, as composições farmacêuticas do presente invento incluem de 15-95% de um ingrediente activo de composto de uretano cíclico ou sua mistura; 0-2% de agentes saborizantes; 0-50% de co-solventes; 0-5% de sistema tampão; 0,2% de agentes tensio activos; 0,2% de conservantes; 0,5% de adoçantes; 0,5% de agentes de viscosidade; 0-75% de enchimento; 0,5-2% lubrificantes; 1-5% de deslizantes; 4-15% de desintegrantes; e 1-10% de ligantes.

Compostos farmacêuticos adequados são aqui descritos nos Exemplos G-K. Está bem dentro das capacidades de um perito na arte variar os exemplos não limitativos aqui descritos para alcançar uma larga categoria de composições farmacêuticas.

Método de Tratamento de Arritmias com Compostos de Ure-

U. NOV. 1992

1

tano Cíclicos

5

10

15

20

25

30

35

Os compostos de uretano cíclicos aqui descritos são eficazes no tratamento de humanos ou outros mamíferos que sofrem de arritmias supraventriculares e arritmias ventriculares e/ou fibrilação cardíaca. Os novos compostos aqui descritos são úteis no tratamento de arritmia e fibrilação cardíaca; adicionalmente, os compostos de uretano cíclicos amino-substituídos descritos nas seguintes Patentes dos EUA, todas aqui incorporadas por referência, também são úteis no tratamento de arritmia e fibrilação cardíacas:

2.798.068 de Gever (transferida a The Norwich Pharmacal Company) concedida em 2 de Julho, 1957; 2.802.002 de Gever (transferida a The Norwich Pharmacal Company) concedida em 6 de Agosto, 1957; 3.318.878 de Dunn (transferida a Smith Kline & French Laboratories), concedida em 9 de Maio, 1967; e 4.393.204 de Pelosi (transferida a Norwich Eaton Pharmaceutical, Inc.) concedida em 12 de Julho, 1983.

Conforme anteriormente indicado, excepto em caso raros, as arritmias supraventriculares não são consideradas ameaçadoras da vida e, geralmente, não são tratadas agressivamente com fármacos anti-arrítmicos convencionais devido aos seus efeitos laterais indesejáveis. Consequentemente, este tipo de arritmia não é usualmente tratada agressivamente para meramente atenuar os sintomas que são caracterizados de suaves a graves. No entanto, os compostos aqui descritos exibem geralmente menos dos muitos efeitos laterais graves indesejáveis associados a muitos dos fármacos anti-arrítmicos convencionais e, consequentemente, podem muito bem ser uma terapia aceitável para indivíduos que experimentam desconforto mesmo que não se considerem numa situação de ameaça de vida.

Conforme estabelecido anteriormente, os compostos de uretano cíclicos amino-substituídos aqui descritos também são eficazes no tratamento de arritmias ventriculares que são, em regra muito mais graves do que arritmias auricu-

16 NOV. 1997

1 lares e, conseqüentemente, requerem terapia agressiva. Devi-
do à gravidade das arritmias ventriculares, surgiram muitas
classificações de tipo de paciente. (Ver, p.ex., citado em
5 Thomas-Moore, indivíduo que é caracterizado "prognosticamen-
te significativo").

Indivíduos sofrendo de arritmias ventricula-
res benignas são, se forem tratados de um ponto de vista fi-
siológico, semelhantes aos indivíduos que experimentam arrít-
mias supraventriculares. Estes indivíduos não têm doença de
10 coração e podem experimentar síncope, desmaios e palpitações
e sofrem frequentemente de uma certa quantidade de angústia
emocional proveniente da incerteza causada pelos seus sinto-
mas físicos. Estes indivíduos geralmente sofrem de CVPs que
são, na maioria, fisicamente inofensivos, mas compreensível-
15 mente dão origem a um certo grau de ansiedade. Os compostos
de uretano cíclicos aqui descritos geralmente exibem menos
dos efeitos laterais indesejáveis que produziram tratamento
indesejável destes indivíduos com muitos dos fármacos anti-
arrítmicos convencionais até aqui reservados para estados
20 de doença que ameaçam mais seriamente a vida. No entanto,
estes indivíduos provavelmente beneficiarão de terapia que
é geralmente melhor tolerada.

Uma outra classe de indivíduos que podem be-
neficiar de terapia utilizando os compostos de uretano cíclic
25 cos aqui descritos são os indivíduos que são caracterizados
como sofrendo de arritmias "prognosticamente significativas".
Estes indivíduos sofreram geralmente enfarte miocárdico e
podem ter CVPs e/ou episódios de taqui-arritmia ventricular
não mantida, quer sintomática quer assintomática. Eles não
30 exibem o mesmo grau de sintomas que ameaçam a vida urgentes,
imediatos, que os indivíduos que se descrevem aqui a seguir
e não estão, por caracterização convencional, em perigo de
morte próxima ou imediata. Eles estão, no entanto, num risco
significativamente maior de morte súbita do que o geral da
35 população e, conseqüentemente estariam em risco reduzido de

16 NOV. 1994


1 falha coronária com terapia utilizando os compostos de uretano cíclicos aqui descritos.

5 Existem outros indivíduos que exibem continuamente arritmias que ameaçam a vida e estão em perigo de morte próxima ou imediata. Nestes indivíduos, existe geralmente taqui-arritmia ventricular mantida ou fibrilação ventricular. As arritmias ventriculares nestes indivíduos produzem geralmente sinais ou sintomas hemodinamicamente significativos tais como síncope, falha de coração, isquemia miocárdica ou hipotensão. Estes pacientes têm o risco mais elevado de morte cardíaca súbita e usualmente a forma mais grave de doença cardíaca latente. Ver Morganroth & Bigger na p. 1498. Os uretanos cíclicos aqui descritos e as suas composições farmacêuticas são uma terapia anti-aritmica agressiva, eficaz, adequada para usar nas classes de indivíduos com menos de alguns dos efeitos laterais indesejáveis até agora geralmente tolerados com anti-aritmicos convencionais, sem necessidade, e a indisponibilidade de uma alternativa adequada para tratar as arritmias que ameaçam a vida.

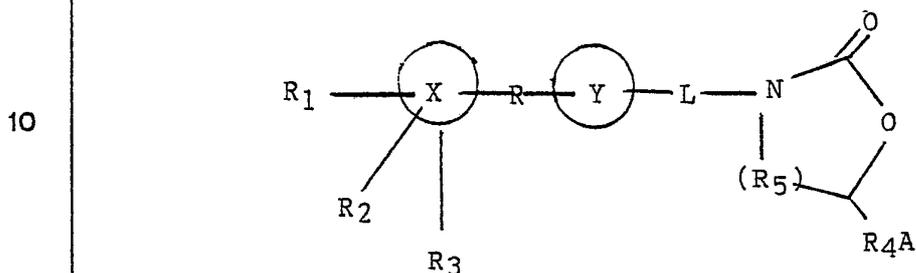
20 Como estabelecido acima, os compostos de uretano cíclicos aqui descritos exibem menos dos muitos efeitos laterais indesejáveis associados a muitas terapias anti-aritmicas convencionais. Estes efeitos laterais incluem, mas não estão limitados a, toxicidade pulmonar, depressão cardíaca e efeitos neurológicos não específicos no tecido cardíaco.

30 Adicionalmente, os compostos de uretano cíclicos aqui descritos são anti-fibrilatórios assim como anti-aritmicos; eles previnem a morte cardíaca súbita por prolongamento uniforme do período não excitável do coração durante cada batida do coração. Terapias convencionais exibem propriedades anestésicas e/ou depressivas cardíacas que apenas tornam o coração menos sensível não menos fibrilatório.

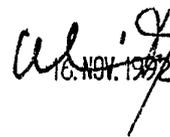
35 Os compostos de uretano cíclicos amino-substituídos aqui descritos são úteis no tratamento de arritmias cardíacas e/ou fibrilação cardíaca em humanos ou outros ma-

u 8
 NOV. 1972

1 míferos. Conseqüentemente, o presente invento refere-se a
 um método para tratamento de um humano ou outro mamífero so-
 frendo de arritmia cardíaca e/ou fibrilação cardíaca que com-
 5 preende administrar ao dito humano ou outro mamífero uma
 quantidade segura e eficaz de uma composição farmacêutica
 compreendendo de 15-90% de um composto uretano cíclico ten-
 do a fórmula geral:



15 na qual
 (a) X é um heterociclo ou carbociclo com 5, 6 ou 7 membros,
 saturado ou insaturado;
 (b) R é seleccionado do grupo consistindo em ligação covalen-
 te, nada, heteroátomo, carbonilo, anel heterocíclico, carbo-
 20 ciclo, alquilo, alcelino, alcoxi, alquilamino, arilalquilo,
 acilo, ariloxi, aciloxi e acilamino;
 (c) Y é um heterociclo ou carbociclo com 5, 6 ou 7 membros,
 substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, ou
 não é nada;
 25 e na qual quando R não é nada, X e Y são sistemas de anéis
 fundidos; e quando R é uma ligação covalente, X e Y são sis-
 temas de anéis ligados através de uma ligação covalente; e
 quando Y não é nada, R é uma ligação covalente e X está liga-
 do a L através de R;
 30 (d) R₁, R₂ e R₃ são independentemente, seleccionados do gru-
 po consistindo em nada, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃S-
 O₂NH, COOH, alcoxi, alquilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo
 carboxialquilo, aminoalquilo, acilamino e aciloxi;
 (e) L é seleccionado do grupo consistindo em alquilamino, al-
 35 cenilamino, alquilimino, alcenilimino e acilamino; no qual



10. NOV. 1992

- 1 o átomo de azoto de L está ligado ao átomo de azoto na posição 3 da porção de anel uretano cíclico;
- (f) R_4 é seleccionado do grupo consistindo em alquilo, alce-
nilo, alcinilo, alquilacilo e heteroalquilo;
- 5 (g) A é um heteroalquilo C_1-C_8 , substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, substituído ou não substituído, saturado ou insaturado; e tem pelo menos um átomo de azoto adjacente a R_4 ; e
- 10 (h) R_5 é um alquilo C_1 ou C_2 substituído ou não substituído ou os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis; e 10-85% de excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O SISTEMA DE ANÉIS (X-R-Y)

15 Os novos compostos de uretano cíclicos aqui descritos que são úteis como um método de tratamento de arritmias cardíacas e/ou fibrilação cardíaca são compreendidos de uma porção uretano cíclica ligada a um sistema de anéis

20 (X-R-Y) através de uma porção de ligação (L). Os uretanos cíclicos têm um átomo de azoto na posição 3 e um átomo de oxigénio na posição 1 e são substituídos com um grupo contendo amino (A) separado do átomo de carbono da porção uretano cíclico por um grupo de intervalo (R_4).

25 O sistema de anéis (X-R-Y) é uma porção contendo anel e consiste num ou mais, preferivelmente um ou dois, anéis fundidos ou não fundidos, saturados ou insaturados, substituídos ou não substituídos, como definido aqui. Consequentemente, o sistema de anéis pode ser monocíclico

30 (Y não é nada) ou policíclico (tanto X como Y são anéis ou todos de X, R e Y são anéis). Cada anel pode ser tanto um carbociclo como um heterociclo e pode conter 5, 6 ou 7, preferivelmente 5 ou 6, membros.

35 É preferível que o sistema de anéis seja policíclico e seja compreendido de dois anéis não fundidos. É

Aldo G.
NOV 1992

1 mais preferível que o anel (Y) adjacente à porção de ligação
(L) seja um heterociclo, mais preferivelmente um anel de cin-
co membros que contém um átomo de oxigênio na posição 1. Adi-
cionalmente, quando há dois anéis no sistema de anéis, é pre-
5 ferível que o heterociclo (Y) esteja ligado covalentemente
(através de R) ao outro anel (X) na posição 5 do heterociclo
Y e na posição 1 do anel X e que o heterociclo Y esteja ligado à
extremidade contendo carbono da porção L na posição 2 do he-
terociclo Y.

10 Apesar de não ser preferido, é aceitável que
o sistema de anéis policíclico seja um sistema de anéis po-
licíclico compreendido de dois anéis (X e Y) que estão sepa-
rados por um alquilo, um carbonilo ou um heteroátomo, prefe-
rivelmente oxigênio (R). Adicionalmente, um sistema de anéis
15 adequado pode incluir um sistema de anéis policíclico com-
preendido de dois anéis (X e Y) que estão fundidos (R não é
nada) ou de três anéis (X, R e Y) que estão fundidos. Quan-
do R é um anel, é preferivelmente um carbociclo ou heteroci-
clo de 5 ou 6 membros.

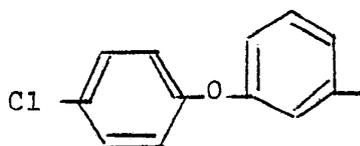
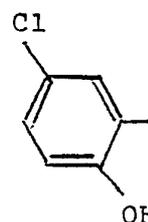
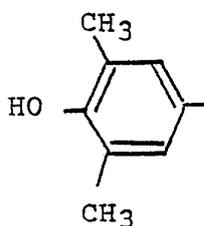
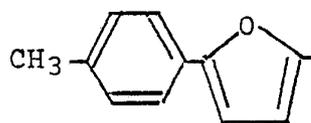
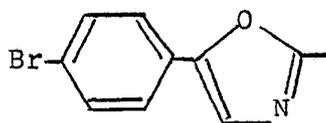
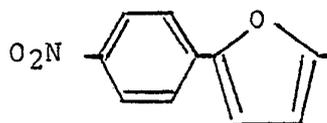
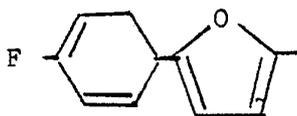
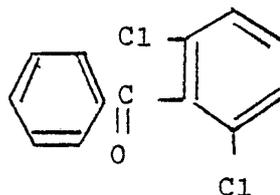
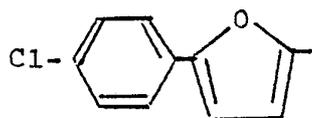
20 Um sistema de anéis particularmente adequado
é monocíclico e consiste em apenas um carbociclo (X) que es-
tá ligado covalentemente à porção contendo carbono de L (R
é covalente e Y não é nada). No entanto, quando há apenas
um anel no sistema de anéis, é preferível que o anel seja
25 um carbociclo de 6 membros que está mais preferivelmente
substituído com pelo menos dois, e mais preferivelmente pelo
menos três, substituintes escolhidos independentemente do
grupo consistindo em, mas não limitado a, hidróxi, metilo,
cloro, metoxi e benzoilo.

30 Quando substituídos, quaisquer ou todos dos
membros do sistema de anéis, quer seja monocíclico ou policí-
clico, podem ter um ou mais substituintes. Os ditos substi-
tuintes podem ser independentemente, seleccionado do grupo
consistindo em, mas não limitado a, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH,
35 SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alcoxi, alcoxycarbonilo, hidroxialqui-

al
 16 NOV 1992

1 lo, alquilo, aminoalquilo, acilamino, aciloxi e carboxialqui
 lo, especialmente Cl, F, Br, OH e CH₃.

5 Sistemas de anéis (X-R-Y) preferidos dos ure-
 tanos cíclicos úteis como um método de tratamento para arrít-
 mia e/ou fibrilação cardíacas, como definidos aqui incluem,
 mas não estão limitados a:



35

16 NOV. 1992

1 Sistemas de anéis preferidos dos novos ureta-
nos cíclicos úteis como um método de tratamento de arritmias
e/ou fibrilação cardíacas incluem, mas não estão limitados
a, por exemplo, anéis monocíclicos incluindo, mas não limi-
5 tados a: 2-acetoxi-5-clorofenilo; 3-hidroxi-5-hidroximetil-
-2-metil-4-piridinilo; 2-tienilo; 4-pirimidinilo; 5-metoxi-
carbonil-2-furanilo; ciclo-hexilo; 5-cloro-2-hidroxifenilo;
5-cloro-2-metoxifenilo; 2-metanossulfonilaminofenilo; 3-ami-
nifenilo; 2-metoxifenilo; 5-etil-2-furanilo; 3-metoxifenilo;
10 2-aminofenilo; e 3,5-dimetil-4-hidroxifenilo e 5-acetiloxi-
metil-2-furanilo. Sistemas de anéis policíclicos adequados
que consistem em dois anéis não fundidos ligados covalente-
mente um ao outro, incluem, por exemplo, mas não estão limi-
tados a; 5-(4-carboxifenil)-2-furanilo; 5-(4-metanossulfo-
15 nilfenil)-2-furanilo; 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-furanilo; 5-
-(4-metanossulfonilaminofenil)-2-furanilo; 5-(4-bromofenil)-
-2-oxazolilo; 5-(4-metoxifenil)-2-furanilo; 5-(1-ciclo-he-
xen-1-il)-2-furanilo; 5-ciclo-hexil-2-furanilo; 5-(3-trifluo-
rometilfenil)-2-furanilo; 5-(4-metilfenil)-2-furanilo; 2-(4-
20 -clorofenil)-3-furanilo); 5-(4-clorofenil)-2-furanilo); 5-
-(4-fluorofenil)-2-furanilo. Sistemas de anéis policíclicos
adequados que consistem em dois anéis não fundidos, ligados
um ao outro através de um heteroátomo, alquilo ou outro gru-
po contendo carbono não cíclico, incluem, por exemplo, mas
25 não estão limitados a, 2-benziloxi-5-clorofenilo; 4-benzilo-
xifenilo; 3-(4-t-butilfeniloxi)fenilo; 3-benzil-2,4-dicloro-
fenilo; 2-cloro-3-benziloxifenilo; 3-(4-clorofenoxy)fenilo.
Sistemas de anéis policíclicos adequados contendo dois ou
mais anéis fundidos incluem, por exemplo, mas não estão li-
30 mitados a, 1H-indol-3-ilo; 2-fluorofenilo; 2-naftilo;; 2-hi-
droxi-1-naftilo; 2-quinolinilo; 5-cloro-2-benzofuranilo.

A PORÇÃO DE LIGAÇÃO (L)

35

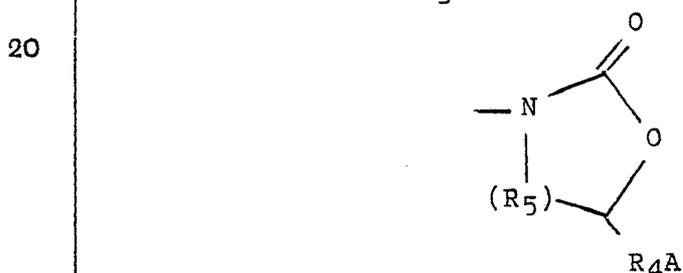
L é a porção de ligação dos compostos de ure

Ar. NOV. 1997

1 tano cíclicos anti-arrítmicos e anti-fibrilatórios do pre-
 sente invento. A extremidade contendo carbono de L está li-
 gada ao sistema de anéis X-R-Y em Y, mas se Y não for nada,
 em X; mais preferivelmente na posição 2 do anel Y ou na po-
 5 sição 1 de X, se Y não for nada. O azoto na porção L está
 ligado ao átomo de azoto na posição 1 da porção uretano cí-
 clico. A porção L é seleccionada do grupo consistindo em al-
 quilamino, alcenilamino, alquilimino, alcenilimino e acila-
 mino, preferivelmente alquilimino, mais preferivelmente um
 10 alquilimino C₁, CH=N.

A PORÇÃO URETANO CÍCLICA

15 A porção uretano cíclica dos compostos úteis
 como agentes anti-arrítmicos e anti-fibrilatórios como aqui
 descrita dá aos compostos descritos o seu nome característi-
 co . A porção uretano cíclica pode ser um anel de 5 ou 6 mem-
 bros, preferivelmente um anel de 5 membros. A porção ureta-
 no cíclica tem a seguinte estrutura:



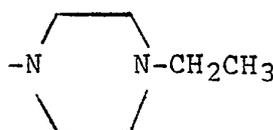
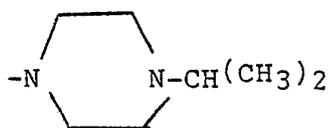
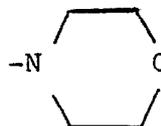
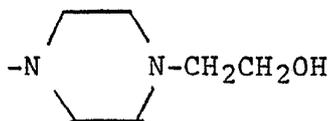
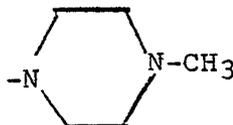
na qual R₅ é um alquilo C₁ ou C₂ preferivelmente um alquilo
 C₁. Quando R₅ é um alquilo C₁, o uretano cíclico é um anel
 de 5 membros e quando R₅ é um alquilo C₂, o uretano cíclico
 é um anel de 6 membros.

30 A é um heteroalquilo C₁-C₈ de cadeia linear
 ou ramificada, substituído ou não substituído, saturado ou
 insaturado, ou um anel heterocíclico de 5, 6 ou 7, preferi-
 velmente 6, membros, substituído ou não substituído, satura-
 do ou insaturado. A porção A, quer seja um heteroalquilo ou
 um heterocíclo, tem de ter um átomo de azoto adjacente a R₄.
 35

16. NOV 1992

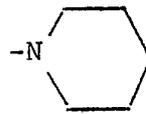
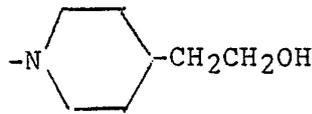
1 Quando A é um heteroalquilo substituído, é
preferível que os substituintes sejam seleccionados do gru-
po consistindo em, mas não limitado a, metilo, hidroxietilo,
alquilo, heterociclo, arialquilo, mercaptoetilo e metanos-
5 sulfonilo. Quando o heterociclo A tem dois átomos de azoto,
é preferível que o átomo de azoto não adjacente a R₄ (que
no caso de um heterociclo de 6 membros é para em relação ao
átomo de azoto adjacente a R₄) seja substituído com substi-
tuintes seleccionados do grupo consistindo em, mas não limi-
10 tado a, metilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, mercaptoetilo,
metanossulfonilo, heterociclo e arialquilo. Quando o hetero-
ciclo A tem apenas um átomo de azoto e A é um anel de 6 mem-
bros, a posição para em relação ao átomo de azoto que está
a seguir a R₄ é preferivelmente substituída com substituin-
15 tes seleccionados do grupo consistindo em, mas não limitado
a, hidroxietilo, hidroxí, oxo e metilo.

Porções (A) contendo amina preferidas dos u-
retanos cíclicos úteis como agentes anti-arrítmicos e anti-
-fibrilatórios aqui definidos incluem, mas não estão limita-
20 dos a:

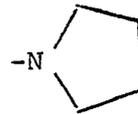
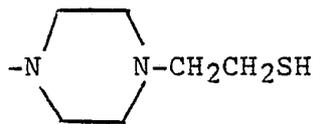


NOV 1992

1



5



10

Porções A adequadas, conseqüentemente, podem incluir, mas não estão limitadas ao seguinte: porções onde A é um heteroalquilo incluem, mas não estão limitados a, di-metilamino; dietilamino; bis-2-hidroxi-etilamino; bis-[(1-metil)etil]amino; N-benzil-N-metilamino; N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino. Porções A adequadas onde A é um heterociclo incluem, mas não estão limitadas a, N-(1-metiletil)-N-[2-hidroxi-2-[(4-metanossulfonilamino)-fenil]etil]amino; 4-fenil-1-piperazinilo; 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinilo; 4-(1-metiletil)-1-piperazinilo; 4-(2-metil)-propil-1-piperazinilo; 4-hexil-1-piperazinilo; 4-benzil-1-piperazinilo; 1-piperazinilo; 4-hidroxi-1-piperidinilo; 4-metil-1-piperazinilo; 4-n-butil-1-piperazinilo; 4-etil-1-piperazinilo; 3-(4-metil-1-piperazinilo)-3-oxopropilo; 4-fenil-1-piperazinilo; N-(2-piridinil)-1-piperazinilo; N-(2-pirimidinil)-1-piperazinilo; 4-(4-metoxifenilo)-1-piperazinilo; 4-acetil-1-piperazinilo; N-metil-N-fenilamino; 1-imidazolilo; 4-(2-metilfenil)-1-piperazinilo; 4-(4-metanossulfonilamino)-1-piperazinilo; N-morfolinilo; N-tiomorfolinilo; 4-oxo-1-piperidinilo; 2-(t-buroxicarbonil)-1-pirrolidinilo; pirrolidinilo; 4-(4-acetilfenilo)-1-piperazinilo; hexa-hidro-1H-azepin-1-ilo.

20

25

30

35

R₄ está ligada à porção uretano cíclico na posição 5 (quando R₅ é um alquilo C₁) e na posição 6 (quando R₅ é um alquilo C₂) da porção uretano cíclico e a um átomo de azoto de A. R₄ é selecionado do grupo consistindo em, mas não limitado a, alquilo, alcenilo, alcinilo, al-

19. NOV. 1992

1 quilacilo e heteroalquilo, especialmente alquilos C₃-C₆, i. e. propilo, butilo, pentilo e hexilo.

Como estabelecido aqui anteriormente, os compostos uretano cíclicos aqui descritos são compreendidos de
 5 uma porção uretano cíclico ligada a um sistema de anéis através de uma porção de ligação. Conseqüentemente, compostos adequados do presente invento incluem, mas não estão limitados aos seguintes compostos, e aos seus sais hidrocloreto:

10 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-(1-piperidinilmetil)-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(1-piperidinil)propil]-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2-oxazolidinona;

15 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinil]metil]-2-oxazolidinona;

3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona.

20 3-[[[5-(4-metilfenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-oxazolidinona.

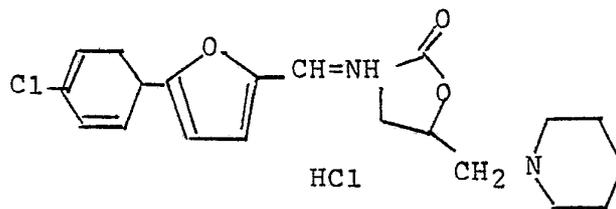
Os Exemplos M-S aqui incluídos exibem certas situações de pacientes e ilustram os métodos nos quais os
 25 compostos de uretano cíclicos podem ser usados no tratamento de arritmias e fibrilação cardíaca. Está bem dentro das capacidades de um perito na arte variar os exemplos não limitativos aqui descritos para tratar uma larga classe de indivíduos sofrendo de arritmia e fibrilação cardíacas.

30 Os seguintes exemplos servirão ainda para ilustrar o presente invento.

EXEMPLO A

35 Síntese de Hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-(1-piperidinilmetil)-2-oxazolidinona

12 NOV 1992



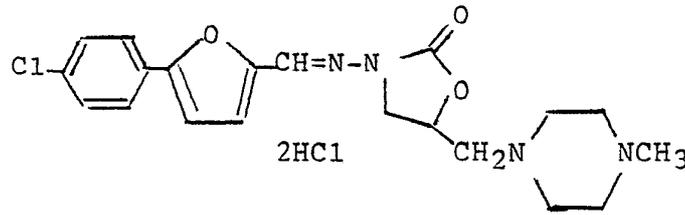
O hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-(1-piperidinilmetil)-2-oxazolidinona é preparado como descrito abaixo.

O 5-(4-clorofenil)-2-furancarboxaldeído [preparado como descrito na Patente dos EUA 4.882.354, de Huang et al. (transferida a Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc.) concedida em 21 de Novembro de 1984; ver cols 7 & 8, pela presente aqui incorporada por referência] (3,92 g, 19,0 μ mole) e a 3-amino-5-(1-piperidinil)metil-2-oxazolidinona (3,78g 19,0 μ mole) [preparada como descrito na Patente dos EUA 2.802.002, de Gever (transferida a Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc.), concedida em 6 de Agosto de 1957; ver Exemplo 1, Parte A, pela presente aqui incorporada por referência] em 150 ml de álcool são tratados com 3 ml de ácido clorídrico concentrado (pH ca 3). Agita-se e aquece-se a mistura reacional ao refluxo durante 2,5 horas. Arrefece-se e filtra-se a mistura para dar hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-(1-piperidinilmetil)-2-oxazolidinona em bruto que é purificado por uma recristalização a partir de nitrometano (carvão ativado), produzindo 3,2 g.

EXEMPLO B

Síntese de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona

11. NOV. 1952



O di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona é preparado como descrito abaixo.

I. Síntese de Hidrocloreto de 3-[(fenilmetileno)amino]-5-[1-(metil-1-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona

Aquece-se ao refluxo uma solução de 5-(clorometil)-3-[(fenilmetileno)amino]-2-oxazolidinona (preparada como descrito em "Stereospecific Synthesis of Some Opticaly Active 5-Substituted-3-Aralkilideneamino-2-oxazolidinones", por N.D. Harris, J.Org. Chem. Vol 28, pp. 745-748 (1963) (pe la presente aqui incorporada por referência) (5,0 g, 0,021 mole), dimetilformamida (50ml), e N-metilpiperazina (25ml). Mantém-se o refluxo durante 4 horas. Concentra-se a solução sob pressão reduzida para um resíduo oleoso. Dissolve-se o resíduo em etanol absoluto (20ml) e arrefece-se num banho de gelo. Separa-se um sólido, recolhe-se e seca-se depois ao ar para dar 2 g de produto bruto. Concentra-se o filtrado sob pressão reduzida, depois sob alto vácuo a 55-60°C. Remove-se um líquido claro, deixando um resíduo sólido húmido. Tritura-se este resíduo com acetonitrilo dando um sólido. Recolhe-se e seca-se parcialmente ao ar o sólido. Combina-se este sólido com o produto bruto acima, tritura-se com acetonitrilo (25 ml), recolhe-se e seca-se ao ar para dar 4,05 g (0,012 mole) de intermediário.

II. Síntese de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[1-(metil-1-piperazinil)-2-oxazolidinona

Sujeita-se uma mistura do intermediário sin-

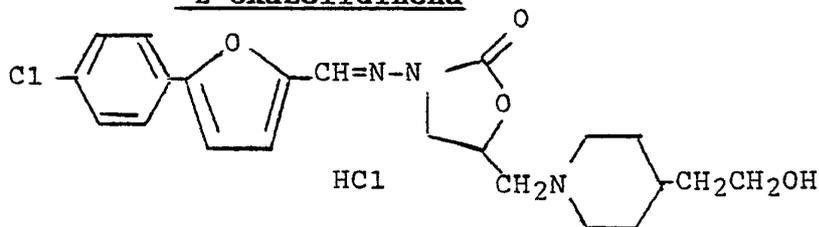
W. J.
16. NOV. 1992

1 tetizado na Parte I acima (4,05 g, 0,012 mole), HCl2N (125
ml) e 5% de Pd/C em 50% de H₂O (1,0 g) a hidrogênio num apa-
relho de Parra 2,76X10⁵ (40 psi), à temperatura ambiente.
5 Após 1 hora, pára-se a agitação. Remove-se o catalisador por
filtração e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida pa-
ra um resíduo oleoso.

Suspende-se este resíduo em dimetilformamida,
adiciona-se depois a uma solução de 5-(4-clorofenil)-2-furan
carboxaldeído [preparado como descrito na Patente dos EUA
10 4.882.354, de Huang et al. (atribuida a Norwich Eaton Phar-
maceuticals, Inc) concedida em 21 de Novembro de 1984; ver
cols 7 & 8, pela presente aqui incorporada por referência]
(2,5 g, 0,012 mole) em dimetilformamida (40 ml). Agita-se a
solução resultante à temperatura ambiente durante a noite.
15 Recolhe-se e seca-se parcialmente ao ar o sólido. Recrista-
liza-se este sólido levando-o à ebulição em etanol absoluto,
depois adiciona-se H₂O para dissolver. Após arrefecimento
num banho de gelo, recolhe-se o sólido, seca-se ao ar e se-
ca-se em vácuo a 100°C para dar 2,08 g (0,0044 mole) de di-
20 -hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]-
amino]-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-oxazolidinona.

EXEMPLO C

25 Síntese de Hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]
metileno]amino]-5-[[4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil]metil]-
-2-oxazolidinona



30 O hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-
furanil]metileno]amino]-5-[[4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil]
metil]-2-oxazolidinona é preparado como descrito abaixo.

35

Cl. Nov. 1992

1 I. Síntese de Hidrocloreto de 3-fenilmetileno-5-[4-(2-hi-
 5 droxietyl)-1-piperidinil]metil-2-oxazolidinona

Trata-se uma solução de 5-(clorometil)-3-[(fe
 5 nilmetileno)amino]-2-oxazolidinona, preparada como descrito
 na Parte I do Exemplo B, (10,0 g, 0,04 mole) em 270 ml de
 dimetilformamida seca com iodeto de sódio anidro (12,6 g,
 0,08 mole) aquece-se durante 0,5 horas. Trata-se então a so-
 10 lução reaccional com carbonato de potássio anidro (5,8 g,
 0,04 mole), seguido da adição de 4-piperidinoetanol (5,43 g,
 0,04 mole). Aquece-se a mistura reaccional até perto de re-
 fluxo durante 2 horas e mantém-se à temperatura ambiente du-
 rante 6,0 horas. Filtra-se a mistura reaccional e concentra-
 15 -se o filtrado sob pressão reduzida para deixar um resíduo
 oleoso. Trata-se o resíduo com 300 ml de H₂O e extrai-se com
 3 porções de 300 ml de acetato de etilo. Combinam-se os ex-
 tractos de acetato de etilo e secam-se sobre sulfato de mag-
 nésio anidro. Remove-se o dessecativo e concentra-se o fil-
 trado sob pressão reduzida para dar um óleo âmbar.

20 Toma-se o óleo em etanol absoluto (100 ml) e
 trata-se com uma mistura saturada de HCl etanólico. Agita-se
 a solução reaccional durante 10 minutos para cristalizar um
 sólido cor de bronze claro. Recclhe-se e lava-se o sólido
 25 com éter anidro. Recristaliza-se então a amostra a partir
 de etanol absoluto (carvão activado) para dar o hidroclore-
 to de 3-fenilmetilenoamino-5-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperidi-
 nil]metil]-2-oxazolidinona.

30 II. Síntese de hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-
-furanil]metileno]amino]-5-[[4-(2-hidorxietyl)-1-
-piperidinil]metil]-2-oxazolidinona

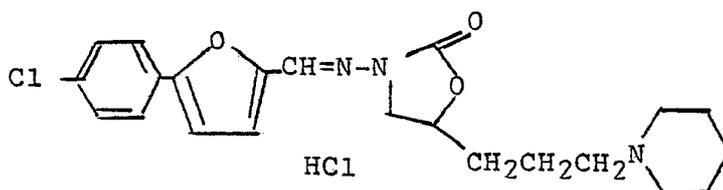
35 Trata-se uma solução do intermediário sinte-
 tizado na Parte I, acima (2,0 g, 0,006 mole) em 200 ml de
 CHI 2N com 5% de paládio sobre carbono [50% de H₂O (2,0g)].

16. NOV. 1992

1 Reduz-se a mistura reaccional num aparelho de parr sob hidrogénio. Pára-se a saída de hidrogénio após 0,5 horas, após se alcançar 140% do teórico. Remove-se o catalisador e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida para deixar um resíduo quase branco. Trata-se o resíduo com uma solução de 5--(4-clorofenil)-2-furancarboxaldeído [preparado como descrito na Patente dos EUA 4.882.354, de Huang et al. (transferida a Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc.) concedida em 21 de Novembro de 1984; ver cols 7 & 8, pela presente aqui incorporada por referência] (1,21 g, 0,006 mole) em 50 ml de dimetilformamida seca. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Filtra-se a mistura reaccional e lava-se com éter anidro para dar 2,44 g de produto. O produto resultante é ainda purificado por uma recristalização a partir de álcool absoluto (adiciona-se uma pequena quantidade de H₂O) (carvão activado/Celite) para dar 1,4 g de hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperidini]metil]-2-oxazolidinona.

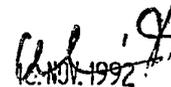
EXEMPLO D

Síntese de Hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(1-piperidini)propil]-2-oxazolidinona



O hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(1-piperidini)propil]-2-oxazolidinona é preparado como descrito abaixo.

I) Síntese de solução contendo Ácido meta-cloroperoxiben-



W. H. G.
NOV. 1992

1 zóico

Coloca-se num frasco de três tubuladuras de 5 litros com um agitador mecânico H₂O (1000 ml), sulfato de ma
5 gnésio x 7H₂O (5,77 g, 0,0234 mole), depois hidróxido de só-
dio (138,5 g, 3,46 mole). Arrefece-se a solução turva resul-
tante num banho de gelo a 10-15°C. Adiciona-se peróxido de
hidrogénio a 30% (340 ml), seguido de dioxano (1250 ml). Du-
10 rante agitação vigorosa a 10-15°C, adiciona-se cloreto de 3-
-clorobenzoilo (200 g, 1,143 mole) vertendo uma corrente len-
ta, mantendo a temperatura < 28°C. Arrefece-se a mistura re-
sultante para 15-20°C e agita-se 30 minutos. Enquanto está
a 15°C, adiciona-se H₂SO₄ a 20% (arrefecido, tanto de 3100
ml quanto possível) durante a agitação. Após 10 minutos
15 transfere-se a mistura para um funil de separação de 6 li-
tros, adicionando o restante H₂SO₄ a 20%. Separa-se a cama-
da orgânica e extrai-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (2x500 ml,
4x250 ml). Secam-se as camadas orgânicas combinadas sobre
MgSO₄. A solução filtrada contém ~1,14 mole de ácido meta-
20 -cloroperoxibenzóico e usa-se.

II. Sal Benzilidenoetilcarbazato de Potássio

25 Agita-se uma solução de carbazato de etilo
(50,0 g, 0,480 mole), ácido acético (350 ml) e benzaldeído
(49 ml, 50,9 mg, 0,480 mole) durante 2 horas. Verte-se a
mistura em H₂O (~3500 ml) que se agita 1 hora. Recolhe-se
o sólido, lava-se com H₂O e seca-se ao ar. Continua-se a se-
cagem a 60°C para dar 85 g (0,4422 mole) de carbazato de ben-
zilidenoetilo.

30 Dissolve-se o carbazato de benzilidenoetilo
(40,0 g, 0,2081 mole) em etanol absoluto (500 ml). Adiciona-
-se a esta solução uma solução de t-butóxido de potássio
(23,4 g, 0,2081 mole) em etanol absoluto (200 ml, preparado
por adição porção a porção, depois arrefecimento em gelo)
35 numa porção. Agita-se a mistura resultante 1,5 horas à tem-

16. NOV 1992
al

1 peratura ambiente. Recolhe-se o sólido, lava-se com éter a-
nidro e seca-se ao ar. Continua-se a secagem a 60°C para dar
45,0 g (0,1954 mole) de sal benzilidenoetilocarbazato de po-
tássio.

5

III. Síntese de 4-penten-1-ol, Éster Benzílico

Trata-se uma solução agitada de 4-penten-1-
-ol (77 ml, 64,6 g, 0,75 mole) em dimetilformamida (800 ml)
10 com NaH, 60% em óleo mineral (30,0 g, 0,75 mole) porção a
porção ao longo de ~2 horas. Mantém-se a temperatura a 10-
-20°C com arrefecimento suave em banho de gelo. Após adição
agita-se a mistura 2 horas à temperatura ambiente, depois
aquece-se a 80-90°C durante 2 horas. Após arrefecimento pa-
15 ra a temperatura ambiente, arrefece-se a mistura para 5-10°C.
Durante a agitação a 5-10°C, adiciona-se cloreto de ben-
zilo (86,3 ml, 0,75 mole) gota a gota ao longo de aproxima-
damente 45 minutos. Continua-se a agitação a frio durante 1
hora, depois à temperatura ambiente durante a noite. Aque-
20 ce-se a mistura a 80-90°C durante 3 horas, depois arrefece-
-se para a temperatura ambiente. Concentra-se a mistura sob
pressão reduzida para um resíduo sólido oleoso. Suspende-se este
resíduo em H₂O (400 ml), depois extrai-se com éter etílico
(4x200 ml). Lava-se o extracto éter com H₂O (4x150 ml), de-
25 pois seca-se sobre MgSO₄. Concentra-se a solução filtrada
sob pressão reduzida num evaporador rotativo para dar 4-pen-
ter-1-ol, éster benzílico (102 g, 0,579 mole) como um resí-
duo líquido.

15

20

25

30

IV. Síntese de (4,5-Epoxi)pentan-1-ol, Éster Benzílico

35

Agita-se uma solução de ácido meta-clorope-
roxibenzóico (preparado de acordo com a Parte I aqui inclui-
da) contendo ~1,14 mole de perácido em CH₂Cl₂ e dioxano e
arrefece-se a 0-5°C. Adiciona-se c 4-penten-1-ol. éster ben-

16. NOV. 1992

1 zílico (preparado de acordo com a Parte III aqui incluída)
(102 g, 9,579 mole) gota a gota a 0-5°C durante uma hora.
Agita-se a solução fria e deixa-se aquecer lentamente para
5 a temperatura ambiente. Continua-se a agitação à temperatu-
ra ambiente durante 5 dias. Lava-se a solução com NaOH (2x
3500 ml, realizada por lavagem em porções de 1/3). Seca-se
a camada orgânica sobre MgSO₄. Concentra-se a solução filtra
10 da sob pressão reduzida até um resíduo líquido que é desti-
lado em vácuo recolhendo o produto de 95-120°C a 133,32-66,
66 Pa (1-0,5 mm Hg), dando 77,2 g (0,402 mole) de (4,5-epo-
xi)pentan-1-ol, éster benzílico.

V. Síntese de 5-[3-(fenilmetoxi)propil]-3-fenilmetileno-
-amino-2-oxazolidinona

15 Aquece-se ao refluxo uma solução agitada de
sal benzilidenoetilcarbazato de potássio como sintetizado
na Parte II (34,0 g, 0,1476 mole), dimetilformamida (550 ml)
e (4,5-epoxi)pentan-1-ol, éster benzílico, como preparado
20 de acordo com a Parte IV aqui incluída (42,6 g, 0,2214 mole
1,5 eq.). Mantém-se o refluxo durante 3 horas. Após arrefe-
cimento, concentra-se a mistura sob pressão reduzida para
um resíduo oleoso. Dissolve-se este resíduo em CH₂Cl₂ (500
ml), depois lava-se com H₂O (4x200 ml), solução de NaCl sa-
25 turada (1x200 ml), depois seca-se sobre MgSO₄. Concentra-se
a solução filtrada sob pressão reduzida para um resíduo ole-
oso. Tintura-se o resíduo em éter anidro (500 ml) agitando
durante 15 minutos. Recolhe-se o sólido, lava-se com éter e
seca-se ao ar para dar 27,1 g (0,081 mole) de 5-[3-fenilme-
30 toxi)propil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona.

VI. Síntese de 3-fenilmetilenoamino-5-(3-hidroxi)propil-
-2-oxazolidinona

35 Sujeita-se uma mistura de 5-[3-(fenilmetoxi)

16 NOV 1992

1 propil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (20,0 g, 0,0591 mole), HCl 2N (450 ml) e 5% Pd/C: 50% de H₂O (~ 5 g) a hidrogénio num aparelho de Parr a $2,76 \times 10^5$ Pa (40 psi) à temperatura ambiente. Após ~ 2 horas, pára-se a saída de H₂ a 100%
5 do teórico. Remove-se o catalizador por filtração e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo oleoso.

10 Repete-se a reacção acima de um modo idêntico usando 22,0 g (0,0650 mole) de 5-[3-(fenilmetoxi)propil]-3-fenilmetenoamino-2-oxazolidinona. O procedimento dá um resíduo oleoso.

15 Combinam-se os resíduos acima (0,1241 mole) e adiciona-se a dimetilformamida (500 ml), benzaldeído (13,17 g, 0,1241 mole) e peneiros moleculares (3 Angstrom) e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Removem-se os peneiros por filtração e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo oleoso. Cromatografa-se este resíduo num Waters Prep 500 numa fase de sílica gel normal, eluindo com MeOH a 2,5%/CH₂Cl₂. Combinam-se fracções
20 contendo produto e concentram-se sob pressão reduzida para um resíduo semi-sólido. Tritura-se este resíduo em éter anidro (400 ml) por agitação durante 30 minutos. Recolhe-se o sólido e seca-se ao ar para dar 23,68 g (0,0954 mole) de 3-fenilmetilenoamino-5-(3-hidroxi)propil-2-oxazolidinona.

25 VII. Síntese de 5-(3-Cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-
-oxazolidinona

30 Agita-se à temperatura ambiente uma mistura de 3-fenilmetilenoamino-5-(3-hidroxi)propil-2-oxazolidinona (10,88 g, 0,0438 mole), CHCl₃, (200 ml) e piridina (4,25 ml, 4,16 g, 0,0526 mole, 1,2 eq.). adiciona-se gota a gota cloreto de tionilo (11,2 ml, 18,2 g, 0,1533 mole, 3,5 eq.) durante 35-45 minutos à temperatura ambiente (observa-se que
35 é ligeiramente exotérmico). Após adição completa, aquece-se



1 a solução ao refluxo. Mantém-se o refluxo durante 2 horas.
Após arrefecimento, concentra-se a solução sob pressão redu-
zida para um resíduo sólido que é destilado azeotropicamen-
te com tolueno (2x50ml). Dissolve-se o sólido em CH₂Cl₂ (2x
5 50 ml), depois lava-se com H₂O (3x100 ml). Seca-se o CH₂Cl₂
sobre MgSO₄, filtra-se, depois concentra-se sob pressão re-
duzida para dar 5-(3-Cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-o-
xazolidinona (11,2 g, 0,0420 mole) como um resíduo sólido.

10 **VIII. Síntese de 3-fenilmetilenoamino-5-[3-(1-piperidi-
nil)propil-2-oxazolidinona**

Aquece-se ao refluxo uma solução agitada de
5-(3-cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (2,7
15 g, 0,0101 mole), dimetilformamida (75 ml) e piperidina (2,15
g, 0,0253 mole, 2,5 eq.). Mantém-se o refluxo durante 2 ho-
ras. Após arrefecimento, concentra-se a solução sob pressão
reduzida para um resíduo sólido oleoso. Suspende-se o resí-
duo em H₂O (200 ml), depois extrai-se com acetato de etilo
20 (3x100 ml). Seca-se o acetato de etilo sobre MgSO₄, filtra-
-se, depois concentra-se sob pressão reduzida para um resí-
duo sólido oleoso. Tritura-se este resíduo em hexano agitan-
do 1 hora. Recolhe-se o sólido e seca-se ao ar dando 1,67 g
(0,0053 mole) de 3-fenilmetilenoamino-5-[3-(1-piperidini-
25 propil]-2-oxazolidinona.

**IX. Síntese de Hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-
-furanil]metileno]amino]-5-[3-(1-piperidini-
30 -2-oxazolidinona**

Sujeita-se uma mistura de 3-fenilmetilenoami-
no-5-[3-(1-piperidini-
no-5-[3-(1-piperidini)propil]-2-oxazolidinona (1,67 g,
0,0053 mole), HCl2N (125 ml) e 5% Pd/C:50% de H₂O (~ 2 g) a
hidrogénio num aparelho de Parr a 2,76x10⁵ Pa (40 psi) à tem
35

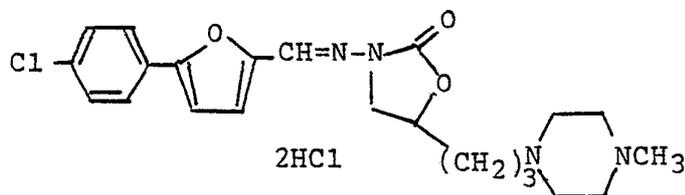
16. NOV. 1992

1 peratura ambiente. Após ~1 hora, pára-se a saída de H₂ a
100% do teórico. Remove-se o catalizador por filtração. Con-
centra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo
oleoso que é destilado azeotropicamente com etanol absoluto
5 (2x25 ml) dando um resíduo sólido.

Agita-se à temperatura ambiente durante a noi-
te uma solução do resíduo obtido acima, dimetilformamida
(50 ml) e 5-(4-clorofenil)-2-furancarboxaldeído [preparado
como descrito na patente dos EUA 4.882.354, de Huang et al.
10 (transferida a Norwich Eaton Pharmaceutical, Inc.) concedida
em 21 de Nôvembro de 1984; ver cols 7 & 8, pela presente
aqui incorporada por referência] (1,10 g, 0,0053 mole). Fil-
tra-se a mistura recolhendo o sólido que é recristalizado a
partir de etanol absoluto/H₂O, levando-se à ebulição em eta-
15 nol absoluto, depois adicionando H₂O até se obter uma solu-
ção. Filtra-se isto, depois arrefece-se em gelo. Recolhe-se
o sólido, seca-se ao ar, depois seca-se sob vácuo a 77°C du-
rante 15 a 16 horas para dar 1,14 g (0,0025 mole) de hidro-
cloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanyl]metileno]amino]-
20 -5-[3-(1-piperidinil)propil]-2-oxazolidinona.

EXEMPLO E

Síntese de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-fura-
25 nil]metileno]amino]-5-[3-(4metil-1-piperazinil)propil]-2-
-oxazolidinona



30 O di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-
-2-furanyl]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)pro-
35 pil]-2-oxazolidinona é preparado como descrito abaixo.

16 NOV 1992

1 I. Síntese de 5-(3-cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-
-oxazolidinona

5 5-(3-cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-oxa-
zolidinona é preparada de acordo com o Exemplo D, Partes I-
VII.

10 II. Síntese de 3-fenilmetilenoamino-5-[3-(4-metil-1-pi-
perazinil)propil-2-oxazolidinona

15 Aquece-se ao refluxo uma solução agitada de
5-(3-cloropropil)-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (5,0
g, 0,0187 mole), dimetilformamida (100 ml) e 1-metilpiperaza-
zina (5,62 g, 0,0561 mole). Mantém-se o refluxo durante 2,5
horas. Após arrefecimento, concentra-se a solução escura sob
20 pressão reduzida para um resíduo oleoso. Suspende-se este
resíduo em NaHCO₃ saturado (200 ml), e extrai-se com CH₂Cl₂
(3x100 ml). Lava-se o extracto CH₂Cl₂ com NaHCO₃ saturado
(1x200 ml) depois seca-se sobre MgSO₄. Concentra-se a solu-
ção filtrada sob pressão reduzida para um resíduo sólido.
Tritura-se isto em hexano, recolhe-se o sólido e seca-se ao
ar para dar 4,97 g (0,0150 mole) de 3-fenilmetilenoamino-5-
-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona.

25 III. Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]
metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil-
-2-oxazolidinona

30 Sujeita-se uma mistura de 3-fenilmetilenoami-
no-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona (2,5
g, 0,0076 mole), HCl 2N (125 ml) e 5% Pd/C: Pd/C: 50% de
H₂O (2g) a H₂ num aparelho de Parr a 2,76x10⁵ Pa (40 psi) à
temperatura ambiente. Após 2 horas, cessa a saída de H₂ a
35 100% do teórico. Remove-se o catalisador por filtração e con-
centra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo

WEL NOV 1992

1 viscoso.

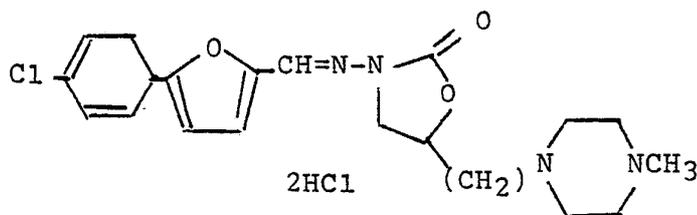
Agita-se à temperatura ambiente durante a noite este resíduo, dimetilformamida (50 ml) e 5-(4-clorofenil)-2-furan carboxaldeído [preparado como descrito na Patente dos EUA 5 4.882.354, de Huang et al. (transferida a Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc.) concedida em 21 de Novembro de 1984; ver cols 7 & 8, pela presente aqui incorporada por referência] (1,57 g, 0,0076 mole). Recolhe-se o sólido resultante e seca-se ao ar. Recristaliza-se este sólido a partir de etanol 10 absoluto e H₂O, depois recolhe-se, a seguir seca-se ao ar e seca-se em vácuo à temperatura ambiente para dar 1,96 g (0,0039 mole) de di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona.

15

EXEMPLO F

Síntese de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona

20



25

I. Síntese 5-hexen-1-ol, Éster Benzílico

Trata-se uma solução agitada de 5-hexen-1-ol (75 g, 0,749 mole) em dimetilformamida (800 ml) com NaH, 60% 30 em óleo mineral, (30,0 g, 0,75 mole) porção a porção ao longo de 1,5 horas, mantendo a temperatura a 0-5°C. Após adição completa, agita-se a mistura fria 1 hora, depois aquece-se à temperatura do banho de vapor (90°C) durante 2,5 horas. Arrefece-se a mistura castanha com um banho de gelo para 0- 35

16. NOV. 1992

1 -5°C. Adiciona-se cloreto de benzilo (87 ml, 0,75 mole) go-
 ta a gota ao longo de 45 minutos mantendo a temperatura a
 0-5°C. Após adição completa, agita-se a mistura à temperatu-
 5 ra ambiente durante 16 ou 18 horas. Aquece-se a mistura a
 80-90°C durante 3,5 horas, depois arrefece-se para a tempe-
 ratura ambiente. Concentra-se a mistura sob pressão reduzi-
 da para um resíduo oleoso. Suspende-se este resíduo em H₂O
 (500 ml), depois extrai-se com éter (2x300 ml, 2x100 ml).
 10 Lava-se o extracto éter com H₂O (4x200 ml), seca-se sobre
 MgSO₄ filtra-se e depois concentra-se sob pressão reduzida
 para um resíduo líquido oleoso contendo o produto éster (126
 g, ~ 12 g é óleo mineral dando ~114 g, 0,60 mole).

II. Síntese de 5,6-Epoxi-hexan-1-ol, Éster Benzílico

15 Dissolve-se ácido 3-cloroperoxibenzóico (500
 g, ~ 4eq, 50-60%) em CH₂Cl₂ (3500 ml). Seca-se a solução so-
 bre MgSO₄ e depois filtra-se.

20 Arrefece-se o filtrado claro em banho de ge-
 lo para 5-10°C. A isto adiciona-se 5-hexen-1-ol, éster benzi-
 lico (126 g, 0,060 mole) gota a gota ao longo de 1,5 horas.
 Agita-se a mistura resultante a frio várias horas, depois
 deixa-se aquecer para a temperatura ambiente e agita-se a
 seguir outras 16 horas. Lava-se a mistura com NaOH 1N (2x
 2000 ml, 6x1000 ml), H₂O (3x600 ml), NaHCO₃ saturado (1x600
 25 ml) depois seca-se sobre MgSO₄. Concentra-se a solução fil-
 trada sob pressão reduzida até um resíduo líquido. Destila-
 -se o resíduo em vácuo, dando uma fracção maioritária re-
 colhida a 100-120°C a 66,66 Pa (0,5 mm Hg), dando (70 g,
 0,34 mole, rendimento 56%). Uma segunda destilação dá duas
 30 fracções de 5,6-epoxi-hexan-1-ol, éster benzílico, 16,1 g
 recolhidas a 102-110°C a 39,99 Pa (0,3 mm Hg) e 31,9 g re-
 recolhidas a 110-114°C a 39,99 Pa (0,3 mm Hg) (rendimento com-
 binado, 48 g, 0,233 mole). Cada fracção é o produto desejado.

III. Síntese de 5-[4-(fenilmetoxi)butil]-3-fenilmetileno-

16 NOV 1992

1 amino-2-oxazolidinona

5 Aquece-se ao refluxo uma solução agitada de carbazato de benzilidenoetilo preparado como descrito no Exemplo D, Parte II (32,0 g, 0,1663 mole), sal benzilidenoetilcarbazato de potássio preparado como descrito no Exemplo D, Parte II (2,03 g, 0,0088 mole), 5, 6-epoxi-hexan-1-ol, éster benzílico, (38 g, 0,1842 mole) e dimetilformamida (8000 ml). Mantém-se o refluxo durante cerca de 2,5 horas
10 depois arrefece-se para a temperatura ambiente. Concentra-se a solução sob pressão reduzida para um resíduo oleoso. Dissolve-se este resíduo em CH₂Cl₂ (500 ml), depois lava-se com H₂O (4x200 ml), NaCl saturado (2x200 ml), seca-se sobre Mg SO₄ (carvão activado), filtra-se e concentra-se sob pressão
15 reduzida para um resíduo oleoso. Dilui-se este resíduo com éter anidro (600 ml) e agita-se 2 horas. Recolhe-se o precipitado sólido, lava-se com éter anidro e depois seca-se ao ar para dar 38,18 g (0,1083 mole) de 5-[4-(fenilmetoxi)butil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona.

20 IV. Síntese de 3-fenilmetilenoamino-5-(4-hidroxibutil)-2-oxazolidinona

25 Sujeita-se uma mistura de 5-[4-(fenilmetoxi)butil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (23,0 g, 0,0653 mole), HCl2N (625 ml) e 5% Pd/C: 50% de H₂O (~ 5 g) a H₂ num aparelho de Parr a 2,76x10⁵ Pa (40 psi) à temperatura ambiente. Após 2 horas, cessa a saída de H₂ a 100% do teórico. Remove-se o catalizador por filtração e recarrega-se o filtro
30 com catalisador fresco e recomeça-se a hidrogenação como acima. Após 2 horas não se observa saída de H₂ adicional. Remove-se o catalizador por filtração e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo oleoso.

35 Repete-se esta reacção acima de um modo idêntico numa escala idêntica e combina-se com o resíduo acima.

RENOV. 1992 

1 Destila-se azeotropicamente este resíduo combinado com etanol absoluto (4x50 ml) dando um resíduo semi-sólido.

5 Agita-se a mistura, à temperatura ambiente durante a noite, deste resíduo, dimetilformamida (600 ml), benzaldeído (13,9 g, 0,1305 mole) e 3,0 g de peneiros moleculares (3 Agnstrom). Removem-se os peneiro por filtração e a seguir concentra-se o filtrado sob pressão reduzida para um resíduo oleoso que é particularmente cristalizado após repouso para dar 50,4 g de 3-fenilmetilenoamino-5-(4-hidroxi-
10 butil)-2-oxazolidinona.

V. Síntese de 5-(4-clorobutil)-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona

15 Adiciona-se gota a gota cloreto de tionilo (23,8 ml, 38,8 g, 0,3165 mole) ao longo de 1 hora a uma solução de 3-fenilmetilenoamino-5-(4-hidroxibutil)-2-oxazolidinona (50,4 g, 0,1306 mole), CHCl_3 (600 ml) e piridina (22,7 g, 0,2873 mole). Após adição completa, aquece-se a solução
20 ao refluxo. Mantém-se o refluxo durante 3,5 horas. Após arrefecimento, concentra-se a solução sob pressão reduzida para um resíduo oleoso. Destila-se azeotropicamente este resíduo com tolueno (3x500 ml) dando um resíduo sólido. Dissolve-se este resíduo em CH_2Cl_2 (500 ml), lava-se com H_2O (4x200 ml),
25 NaCl saturado (2x100 ml) depois seca-se sobre MgSO_4 , filtra-se e depois concentra-se sob pressão reduzida para um resíduo sólido. Tritura-se este resíduo em éter anidro (500 ml) por agitação várias horas. Recolhe-se o sólido, lava-se com éter e seca-se ao ar para dar 29,7 g (0,1058 mole) de 5-(4-
30 -clorobutil)-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona.

VI. Síntese de 5-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona

35 Aquece-se ao refluxo uma mistura agitada de 5-(4-clo-

16 NOV 1992

1 rcbutil-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (29,7 g, 0,1058
 mole), dimetilformamida (600 ml) e 1-metilpiperazina (26,5 g
 0,2645 mole). Mantém-se o refluxo durante 3,5 horas. Após
 5 arrefecimento para a temperatura ambiente, concentra-se a so-
 lução sob pressão reduzida para um resíduo semi-sólido. Dissolve-se
 este resíduo em CH₂Cl₂ (600 ml), lava-se com NaHCO₃ saturado
 (2x300 ml, 2x200 ml), H₂O (2x100 ml), NaCl saturado (1x200
 ml) e seca-se sobre MgSO₄. Concentra-se a solução filtrada
 10 sob pressão reduzida para um resíduo sólido. Tritura-se isto
 em hexano (2x300 ml), secantando o sobrenadante e evaporan-
 do até à secura dando 31,0 g (0,090 mole) de 5-[4-(4-metil-
 -1-piperazinil)butil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona.

15 VII. Síntese de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-
-2-furanil]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazi-
nil)butil-2-oxazolidinona

20 Sujeita-se uma mistura de 5-[4(4-metil-1-pi-
 perazinil)butil]-3-fenilmetilenoamino-2-oxazolidinona (2,88
 g, 0,0087 mole), HCl 2N (125 ml) e 5% Pd/C: 50% de H₂O (2 g)
 a H₂ num aparelho de Parr a 2,76x10⁵ Pa (40 psi) à temperatu-
 ra ambiente. Após 2 horas, pára-se o H₂ a 100% de teórico.
 25 Remove-se o catalizador por filtração e concentra-se o fil-
 trado sob pressão reduzida para um resíduo oleoso. Destila-
 -se o resíduo azeotropicamente com etanol absoluto (4x20 ml)
 dando um resíduo semi-sólido.

30 Agita-se à temperatura ambiente durante a noi-
 te este resíduo, dimetilformamida (75 ml) e 5-(4-clorofenil)-
 -2-furancarboxaldeído [preparado como descrito na Patente
 dos EUA 4.862.354, de Huang et al. (transferida a Norwich
 Eaton Pharmaceuticals, Inc.) concedida em 21 de Novembro de
 1984; ver cols 7 & 8] (1,8 g, 0,0087 mole). Após arrefeci-
 35 mento em banho de gelo, recolhe-se o sólido e seca-se ao ab-
 soluto (20 ml), seca-se ao ar, seca-se a 90°C e seca-se em

Reg. No. 1992

1 vácuo a 77°C para dar 2,8 g (0,0070 mole) de di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona.

5

EXEMPLO G

Preparação de uma Pastilha Oral de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona

10

Uma pastilha combinando o composto, di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona, [preparado como descrito no Exemplo E aqui incluído] tem a seguinte composição:

15

INGREDIENTE ACTIVO

Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona 350 mg

20

EXCIPIENTES

Lactose 197 mg
 Amidoglicolato de Sódio 50 mg
 Amido Pré-gelatinizado 30 mg
 Talco 12 mg
 Estearato de Magnésio 6 mg

25

30

Preparam-se dez mil pastilhas tendo a composição acima como descrito abaixo:

Misturam-se num misturador de Patterson-Kelly 3,50 Kg de di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona, 1,92 Kg de lactose, 0,50 Kg de amidoglicola-

35

65.159

Case: N-548

W. NOV. 1992

1 Talco 6 mg
Estearato de Magnésio 3 mg

5 Preparam-se dez mil pastilhas tendo a composição acima como descrito abaixo:

Misturam-se num misturador de Patterson-Kelly 3,00 Kg de hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani] metileno]amino]-5-[3-(1-piperidini)propil]-2-oxazolidinona, 2,19 Kg de fosfato de cálcio di-básico, 0,60 Kg de crospovidona e 0,12 Kg de povidona e depois granulam-se com água usando a barra intensificadora.

15 Seca-se a granulação em tabuleiros numa estufa ou num secador de leite fluidizado. A seguir moe-se a granulação através de um peneiro de 12 mesh usando um moinho oscilante ou outro adequado.

Mistura-se a granulação com 60 g de talco e 30 g de estearato de magnésio. Finalmente, comprime-se a mistura da granulação, talco e estearato de magnésio em pastilhas de 600 mg numa máquina de produzir pastilhas adequada.

20 Dá-se a pastilha oral a um paciente sofrendo arritmia cardíaca e/ou fibrilação cardíaca utilizando um regime de dosagem adequado.

EXEMPLO I

25 Preparação de uma Cápsula Oral de Di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona

30 Uma cápsula contendo di-hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona, [preparada como descrito no Exemplo F aqui incluído] tem a seguinte composição:

35

16 NOV 1992

1 INGREDIENTE ACTIVO

Di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]-
-metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-
5 -2-oxazolidinona 300 mg

EXCIPIENTES

Lactose 92 mg
Amidoglicolato de Sódio 40 mg
10 Amido Pré-gelatinizado 25 mg
Talco 12 mg
Estearato de Magnésio 3 mg
Concha de Cápsula de Gelatina Dura 1 por
cápsula

15 Preparam-se dez mil cápsulas tendo a composição acima como descrito abaixo:

Misturam-se num misturador de Patterson-Kelly 3,00 Kg de di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2-oxazolidinona, 0,92 Kg de lactose, 0,40 Kg de amidoglicolato de sódio e 0,25 Kg de amido pré-gelatinizado e granulam-se com água usando a barra intensificadora.

20 Seca-se a granulação em tabuleiros numa estufa ou num secador de leite fluidizado.

25 Moi-se a granulação através de um peneiro de 12 mesh usando um moinho oscilante ou outro adequado. Mistura-se a granulação com 120 g de talco e 30 g de estearato de magnésio.

30 Finalmente enche-se cada concha da cápsula com 472 mg da mistura de granulação, talco e estearato de magnésio numa máquina de enchimento de cápsulas adequada.

Dão-se as cápsulas orais, preparadas como descrito acima, a um paciente sofrendo de arritmia cardíaca e/ou fibrilação cardíaca num regime de dosagem adequado.

35

05 NOV 1982
[Handwritten signature]

1 EXEMPLO J

5 Preparação de uma Cápsula Oral de Di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona

10 Uma cápsula oral contendo di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona, [preparada como descrito no Exemplo F aqui incluído] tem a seguinte composição:

15 INGREDIENTE ACTIVO

Di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]-metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona 175 mg

20 EXCIPIENTES

Celulose Microcristalina	110 mg
Crospovidona	25 mg
Povidona	5 mg
Talco	5 mg
Estearato de Magnésio	2 mg
Concha de Cápsula de Gelatina Dura	1 por cápsula

25 Preparam-se dez mil cápsulas tendo a composição acima como descrito abaixo:

30 Misturam-se num misturador de Patterson-Kelly ou outro misturador adequado 1,75 Kg de di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)butil]-2-oxazolidinona, 1,10 Kg de celulose microcristalina, 0,25 Kg de crospovidona e 0,05 Kg de povidona e depois granulam-se com água usando a barra intensificadora.

35 A seguir seca-se a granulação em tabuleiros numa estufa ou num secador de leite fluidizado. Moi-se a

18 NOV 1992

1 granulação através de um peneiro de 12 mesh usando um moinho oscilante ou outro adequado. Mistura-se a granulação com 50 g de talco e 20 g de estearato de magnésio.

5 Enche-se cada concha da cápsula 322 g da mistura da granulação, talco e estearato de magnésio numa máquina de enchimento de cápsulas adequada.

Dá-se a cápsula oral preparada como descrito acima a um paciente sofrendo de arritmia cardíaca e/ou fibrilação cardíaca num regime de dosagem adequado.

10

EXEMPLO K

Preparação de uma Injeção Liofilizada de Di-hidrocloroto

de 3-[[[5-(4-clorofenil-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-
-metil-1-piperazinil)propil-2-oxazolidinona

15

Uma solução adequada para usar como injeção intravenosa contendo di-hidrocloroto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona, [preparada como descrito no Exemplo D aqui incluído] tem a seguinte composição:

20

INGREDIENTE ACTIVO

Di-hidrocloroto de 3[[[5-(4-clorofenil)-
 2-furanil]-metileno]amino]-5-[3-(4-me-
 til-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona

25

400 mg

EXCIPIENTES

Manitol

500 mg

30

Ácido Cítrico/citrato de Sódio

quantidade

suficiente

para ajustar

o pH a 5,5-

-6,5

35

O procedimento para produzir 1.000 frascos

16 NOV. 1992

1 da solução acima para injeção I.V. é como descrito abaixo:
Dissolvem-se em 10,0 litros de água estéril
para injeção 400 g de di-hidroclorato de 3-[[[5-(4-clorofe-
nil)-2-furaniil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperaziniil)-
5 propil]-2-oxazolidinona, 500 g de manitol e citrato de sódio
5 e/ou ácido cítrico suficientes para produzir uma solução de
pH 5,5-6,5.

Filtra-se assepticamente a solução resultan-
te através de um filtro de 0,2 micron e enche-se frascos na
10 quantidade de 10 ml por frasco.

Os frascos são carregados num liofilizador,
arrefecidos, secos e rolhados. Dilui-se o produto liofiliza-
do com 10 ml de água estéril imediatamente antes da injec-
ção. Dá-se uma injeção I.V. da solução preparada como des-
15 crito acima a um paciente com arritmia cardíaca e/ou fibri-
lação cardíaca utilizando um regime de dosagem adequado.

EXEMPLO L

20 Quaisquer dos compostos de uretano cíclicos
preparados como descrito nos Exemplos A-F aqui incluídos po-
dem utilizar-se como ingrediente activo em quaisquer das for-
mas de dosagem preparadas como descrito nos Exemplos G-K a-
qui incluídos.

EXEMPLO M

25 Um macho Caucasiano de 57 anos de idade foi
encontrado inconsciente e sem pulso palpável, em casa. Um
membro da família iniciou reanimação cardiopulmonar. O pri-
meiro ritmo documentado pela equipa de salvamento foi fibri-
30 lação ventricular. O paciente foi reanimado com sucesso.

O paciente tinha tido um enfarte miocárdico
há três anos, e desde aí tinha tido uma angina estável.

35 Durante a hospitalização que se seguiu, veri-
ficou-se que o paciente não teve enfarte miocárdico. Indu-

Archie Nov 1992

1 ziu-se taqui-arrítmia ventricular mantida, monomórfica, por
estimulação eléctrica programada.

5 O cardiologista do paciente prescreveu di-hi-
drocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]ami-
no]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona nu-
ma dose oral de 350 mg, duas vezes ao dia, após as refeições
Após quatro dias de terapia, a arrítmia não era induzível
num estudo de estimulação eléctrica programada repetido. O
paciente não teve outros episódios de paragem cardíaca ao
10 longo dos dois anos seguintes e o tratamento continuou.

EXEMPLO N

15 Um macho negro de 65 anos de idade teve um
acesso de síncope precedido de sensações de palpitações. Ao
longo dos vários meses precedentes, o paciente experimentou
palpitações frequentes, uma vez com um acesso próximo de sín-
cope. Ele tinha uma história de doença cardiovascular hiper-
tensa, diabetes, enfarte miocárdico remoto e obesidade.

20 Induziu-se taquicardia ventricular monomórfi-
ca, mantida por estimulação eléctrica programada. O cardiolo-
gista do paciente prescreveu hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clo-
rofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(piperidinil)propil]-
-2-oxazolidinona numa dose oral de 300 mg, uma vez ao dia,
após a refeição. Após vários dias de terapia, a arrítmia não
25 era induzível em estimulação eléctrica programada repetida.
Não houve outros episódios de síncope ou pré-síncope ao lon-
go dos três anos seguintes de observação.

EXEMPLO N

30 Uma paciente fêmea oriental de 58 anos de i-
dade com uma cardiomiopatia apresenta-se com síncope recor-
rente. A sua fracção de ejeção é 35%. Estimulação Eléctri-
ca Programada (EEP) induz taqui-arrítmia ventricular manti-
da fracamente tolerada, insensível a três fármacos anti-ar*
35

16 NOV 1992

1 rítmicos diferentes. Um quarto fármaco, moricizina, reduz a
taxa de taqui-arritmia e o tratamento continua mas a taqui-
-arritmia continua a induzir hipotensão. Ela sofre implanta-
ção de um cardioverterdesfibrilador implantável automático
5 (CDIA).

O desfibrilador descarrega duas vezes no ano seguinte à implantação do CDIA. O monitor do dispositivo registra taqui-arritmia ventricular mantida na altura da desfribilação. Após a segunda descarga, a paciente é hospitalizada. Induziu-se taqui-cardia ventricular monomórfica mantida por EEP. Continua-se a moricizina e o cardiologista da paciente iniciou di-hidroclorato de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona numa dose oral de 350 mg, duas vezes
10 ao dia, após as refeições.

Em EEP repetida, vários dias depois, a arritmia não era induzível e o limiar de desfribilação era inalterável. Ao longo do ano de observação subsquente não foram experimentadas outras descargas do CDIA.
15

20

EXEMPLO P

Uma fêmea de 35 anos de idade apresenta-se com uma história de 15 anos de acessos frequentes (2/mês) de batidas rápidas do coração durando várias horas associadas a vertigem e cansaço. Estes acessos não lhe permitiam
25 ir trabalhar.

Um monitor transtelefónico demonstra taquicardia supraventricular paroxismática. O médico da paciente prescreveu hidroclorato de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]-metileno]amino]-5-[3-(piperidinil)propil]-2-oxazolidinona numa dose oral de 175 mg, uma vez ao dia, após a refeição.
30

Ao longo do ano de observação subsquente, a frequência destes acessos diminuiu para um de dois em dois meses, com melhoramento acentuado na sua ficha de presença
35 no trabalho.

C. 16. NOV. 1992

1 Um macho Caucasiano de 75 anos de idade que
2 tinha uma história de fumar cinquenta maços por ano verifi-
3 cou episódios de fibrilação auricular documentada por moni-
4 torização transtelefônica, à taxa de três por mês durante a
5 terapia com digoxina e quinidina. Estes acessos algumas ve-
6 zes duravam oito horas e impediam o paciente de prosseguir
7 as suas actividades diárias normais, tal como jardinagem, de-
8 vido a fraqueza.

9 O médico do paciente trocou a quinidina para
10 hidrocloreto de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani1]metileno]a-
11 mino]-5-[3-(piperidinil)propil]-2-oxazolidinona oralmente
12 numa dose de 175 mg uma vez ao dia, após a refeição. A fre-
13 quência de acessos diminuiu para um por mês ao longo dos qua-
14 tro meses de observação subsequentes.

15 EXEMPLO R

16 Um macho Caucasiano de 40 anos de idade tinha
17 um história de palpitações frequentes. O paciente experimen-
18 tava ansiedade e encurtamento da respiração na altura das
19 palpitações e tornou-se preocupado por um medo da morte. Ex-
20 tensa avaliação demonstrou uma ausência de doença de coração
21 estrutural. Monitorização Holter mostrou 2500 CPV por dia
22 unifocais, com 50 pares por dia. Nem tranquilização nem subs-
23 quente terapia com propranolol foram eficazes.

24 O médico prescreveu di-hidrocloreto de 3-[[[5-
25 -(4-clorofenil)-2-furani1]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-
26 piperazinil)propil]-2-oxazolidinona numa dose oral de 350
27 mg, uma vez ao dia, após a refeição.

28 A frequência das palpitações diminuiu e a an-
29 siedade e encurtamento da respiração associadas foram atenua-
30 das. A monitorização Holter mostra agora 250 CPV por dia e
31 não mostra formas repetidas. A preocupação com a morte re-
32 solveu-se ao longo de vários meses. O paciente é rigorosa-
33 mente monitorizado e continua a estar bem ao longo dos cinco
34 anos subsequente.

1

EXEMPLO S

5

10

Um macho negro de cinquenta e oito anos de idade com um história de dez anos de diabetes "mellitus" não dependentes de insulina e nível de colesterol excedente às 300 mg/dl teve um enfarte miocárdíaco. Duas semanas depois do enfarte, ele está assintomático com excepção de dispneia quando faz esforço. A sua fracção de ejeção é 29% e monitorização Holter de 24 horas revela 50 CPV unifocais por hora, pares ocasionais e uma séria de cinco batidas de taqui-arritmia ventricular.

15

O seu cardiologista prescreveu di-hidroclorato de 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxazolidinona numa dose oral de 350 mg, uma vez ao dia, após a refeição. Monitorização Holter repetida mostra abolição de todas as formas repetitivas e uma média de 9 CPV por hora. O paciente esteve bem ao longo dos três anos seguintes de observação persistente.

20

Lisboa, 16 NOV. 1992

Por NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC.

25



30

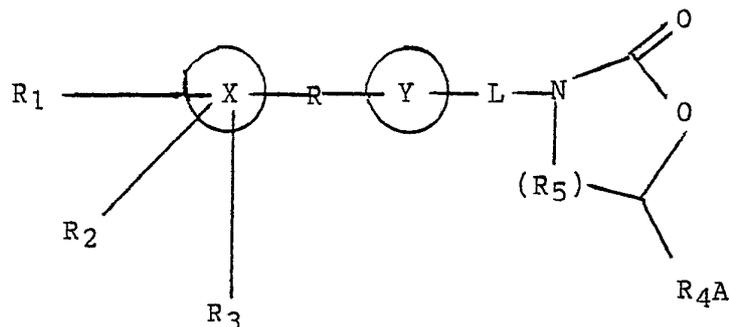
VASCO MARQUES LEITE
Agente Oficial
da Propriedade Industrial
Cartório - Arco da Conceição, 3, 1.º - 1100 LISBOA

35

16. NOV. 1992

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª. - Compostos de uretano cíclicos úteis como agentes anti-arrítmicos e anti-fibrilatórios e os seus sais e ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizados por possuírem a seguinte fórmula geral:



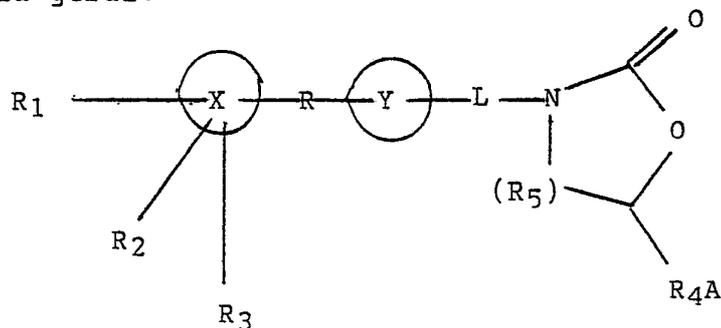
em que

- (a) X é um heterociclo ou carbociclo de 5, 6 ou 7 lados saturado ou insaturado;
- (b) R é seleccionado de entre o grupo que consiste em ligação covalente, nil, heteroátmo, carbonilo, anel heterocíclico, anel carbocíclico, alquilo, alquénilo, alcoxi, alquilamino, arialquilo, ariloxi, acilo, aciloxi e acilamino;
- (c) Y é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5, 6 ou 7 lados substituído ou não substituído saturado ou não saturado ou é nil;
- e em que quando R é nil, X e Y são sistemas de anel fundido; e quando R é uma ligação covalente, X e Y são sistemas de anel ligados através de uma ligação covalente; e quando Y é nil, R é uma ligação covalente e X é uma ligação carbocíclica para L através de R;
- (d) R₁, R₂ e R₃ são independentemente seleccionados de entre o grupo que consiste em nil, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alcoxi, alquilo, alcocarbonilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, acilamino, aciloxi;

Albino
 16 NOV 1992

- 1 (e) L é seleccionado de entre o grupo que consiste em
 alquilamino, alquenilamino, alquilimino, alquenil-
 imino e acilamino;
 em que o átomo de azoto é ligado ao átomo de azoto
 5 da metade do anel de uretano cíclico na posição 3;
- (f) R₄ é seleccionado de entre o grupo que consiste em
 alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilacilo e hetero
 alquilo;
- (g) A é um heteroalquilo C₁-C₈ linear ou ramificado
 10 substituído, saturado ou insaturado; ou um hetero-
 ciclo saturado ou insaturado substituído ou não
 substituído possuindo 6 ou 7 lados que podem não
 ter um átomo de oxigénio; e
 A tem um átomo de azoto que é adjacente a R₄; e
- 15 (h) R₅ é um alquilo C₁ ou C₂ substituídos ou não subs-
 tituído;
 e os sais e ésteres correspondentes aceitáveis sob
 o ponto de vista farmacêutico.

20 2ª. - Método de tratamento de seres humanos
 ou outros mamíferos afectados por arritmias cardíacas e/ou
 fibrilação cardíaca, caracterizado por compreender a adminis-
 tração ao ser humano ou a outro mamífero de uma composição
 farmacêutica possuindo entre 15% a 90% de um composto de ure-
 tano cíclico ou misturas correspondentes possuindo a seguin-
 25 te fórmula geral:



em que

- 35 (a) X é heterociclo ou carbociclo, de preferência car-
 bociclo, de 5, 6 ou 7 lados, de preferência 6, sa-
 turado ou insaturado;

CAS 101.1992

- 1 (b) R é seleccionado de entre o grupo que consiste em
ligação covalente, nil, heteroátomo, carboxilo,
anel heterocíclico, anel carbocíclico, alquilo, al-
5 quenilo, alcoxi, alquilamino, arialquilo, ariloxi,
acilo, aciloxi e acilamino, de preferência uma li-
gação covalente;
- (c) Y é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5, 6
ou 7 lados, de preferência 5, substituído ou não
substituído saturado ou não saturado ou é nil; e
10 em que quando R é nil, X e Y são sistemas de anel
fundido; e quando R é uma ligação covalente, X e Y
são sistemas de anel ligados através de uma ligação
covalente; e quando Y é nil, R é uma ligação cova-
lente e X é uma ligação carbocíclica para L através
15 de R;
- (d) R₁, R₂ e R₃ são independentemente seleccionado de
entre o grupo que consiste em nil, Cl, F, Br, NH₂,
CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alcoxi, alcoxicarbo-
nilo, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, ami-
20 noalquilo e acilamino, de preferência nil, Cl, F,
Br, CH₃ e OH;
- (e) L é seleccionado de entre o grupo que consiste em
alquilamino, alquenilamino, alquilimino, alquenil-
imino e acilamino;
25 em que o átomo de azoto é ligado ao átomo de azoto
da metade do anel de uretano cíclico na posição 3;
- (f) R₄ é seleccionado de entre o grupo que consiste em
alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilacilo e hete-
roalquilo;
- (g) A é um heteroalquilo C₁-C₈ linear ou ramificado,
30 substituído ou não substituído, saturado ou não sa-
turado; ou um heterociclo saturado ou insaturado,
substituído ou não substituído possuindo 5, 6 ou 7
lados, de preferência 6, preferencialmente um hete-
rociclo com dois átomos de azoto, e A tem um átomo
35

1 de azoto que é adjacente a R₄; e
(h) R₅ é um alquilo C₁ ou C₂ substituído ou não substi-
tuído;
5 e entre 10% a 85% de excipientes aceitáveis sob o
ponto de vista farmacêutico.

3^a. - Composição farmacêutica útil para o tra-
tamento de arritmia e fibrilação, caracterizada por compre-
ender entre 15% a 90% de um composto de uretano cíclico de
acordo com qualquer das reivindicações anteriores ou quais-
10 quer misturas correspondentes, e entre 10% a 85% de excipien-
tes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico selecciona-
dos de entre o grupo que consiste em 0-2% de agentes aroma-
tizantes; 0-50% de co-solventes; 0-5% de sistema tampão;
0-2% de agentes tensioactivos; 0-2% de conservantes; 0-5% de
15 adoçantes; 0-5% de agentes de viscosidade; 0-75% de enchedo-
res; 0-5%-2% de lubrificantes; 1-5% de agentes deslizantes;
4-15% de agentes desintegrantes; e 1%-10% de agentes ligan-
tes.

4^a. - Composição farmacêutica de acordo com
20 quaisquer das reivindicações anteriores caracterizada por os
excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico se-
rem seleccionados do grupo que consiste em polímeros, resi-
nas, plastificantes, enchedores, ligantes, lubrificantes,
agentes deslizantes, desintegrantes, solventes, co-solven-
25 tes, sistemas tampão, agentes tensioactivos, conservantes,
agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes ou pig-
mentos farmacêuticos e agentes de viscosidade.

5^a. - Composto de acordo com quaisquer das
reivindicações anteriores caracterizado por R ser uma liga-
30 ção covalente e ser adjacente a X na posição 1 de X e para
Y na posição 5 de Y.

6^a. - Composto de acordo com quaisquer das
reivindicações anteriores caracterizado por Y estar ligado
à extremidade de L contendo carbono na posição 2 de Y.

7^a. - Composto de acordo com quaisquer das
35

1 reivindicações anteriores caracterizado por um heteroátomo de Y ser oxigénio na posição 1 do referido heterociclo.

8ª. - Composto de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores caracterizado por um de R₁, R₂,
5 ou R₃ ser Cl, F, ou Br, e dois dos R₁, R₂ ou R₃ serem nil.

9ª. - Composto de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores seleccionado de entre o grupo que consiste em 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-(1-piperidinilmetil)-2-oxazolidinona;

10 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(1-piperidinil)propil]-2-oxazolidinona; 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[4-(4-metil-1-piperazini)]butil]-2-oxazolidinona; 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[3-(4-metil-1-piperazini)propil]-2-oxazolidinona; 3[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperidinil]metil]-2-oxazolidinona; 3-[[[5-(4-clorofenil)-2-furani]metileno]amino]-5-[(4-metil-1-piperazini)metil]-2-oxazolidinona,
15 e sais de cloridrato correspondentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

20 10ª. - Composto de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores caracterizado por o átomo de azoto de A não ligado a R₄ ser substituído e os substituintes serem seleccionados do grupo que consiste em metilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, heterociclo, arilalquilo, mercaptoetilo e metano-sulfonilo.

Lisboa, ~~14~~ 14.10.1992

30 Por NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC.



35 VASCO MARQUES LEITE
Agente Oficial
da Propriedade Industrial
Galeria - Arco da Conceição, 3, 1.º-1100 LISBOA