

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93 158

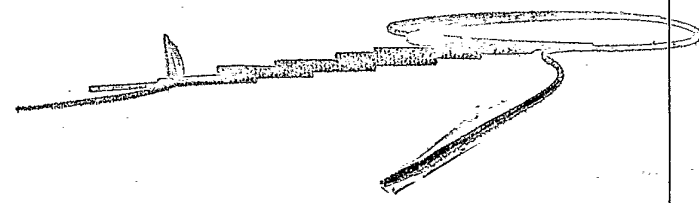
NOME: WARNER-LAMBERT COMPANY

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE
UREIA TRISSUBSTITUIDOS E DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Bharat Kalidas Trivedi, residente nos E.U.A

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

-ESTADOS UNIDOS AMÉRICA em 17 de Fevereiro de 1989,
sob o número de Série 312,857



Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventor: Bharat Kalidas Trivedi, residente nos E.U.A.), para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE UREIA TRISSUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

Esta invenção refere-se a compostos químicos com actividade farmacológica, a composições farmacêuticas que os contêm, e refere ainda um método de tratamento farmacêutico. Mais particularmente, esta invenção refere-se a certos compostos de ureia trissubstituídos que inibem a enzima acil-coenzima A:colesterol transferase (ACAT), a composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e refere ainda um método de tratamento para inibir a absorção intestinal do colesterol e para regular o colesterol.

Nos anos recentes o papel que os tecidos elevados de colesterol no plasma sanguíneo jogam na condição patológica humana tem recebido muita atenção. Os depósitos de colesterol no sistema vascular têm sido indicados como

causa de várias condições patológicas incluindo a doença das coronárias cardíacas.

Inicialmente, os estudos deste problema foram dirigidos para a procura de agentes terapêuticos que fossem eficazes na redução dos teores totais de colesterol no soro. Sabe-se que o colesterol é transportado no sangue sob a forma de partículas complexas consistindo num núcleo de ésteres de colesterol e triglicéridos e uma parte exterior consistindo principalmente de fosfolípidos e vários tipos de proteínas que são reconhecidas pelos receptores. Por exemplo, o colesterol é transportado para os locais de depósito nos vasos sanguíneos sob a forma de lipoproteína de colesterol de baixa densidade (colesterol LDL) e para fora desses locais de depósito pela lipoproteína de colesterol de alta densidade (colesterol HDL).

Após estas descobertas, a pesquisa para agentes terapêuticos que controlassem o colesterol no soro voltou-se para a descoberta de compostos que fossem mais eficazes na sua acção, isto é, agentes que fossem eficazes no aumento dos teores no soro sanguíneo de colesterol HDL e/ou redução dos teores de colesterol LDL. Embora estes agentes fossem eficazes na moderação dos teores do colesterol do soro, eles têm pouco ou nenhum efeito no controlo da absorção inicial do colesterol alimentar no corpo através da parede intestinal.

Nas células da mucosa intestinal, o colesterol alimentar é absorvido como colesterol livre que deve ser esterificado pela acção da enzima acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT) antes de ser introduzido nos quilomicros que são em seguida libertados na corrente sanguínea. Assim, os agentes terapêuticos que inibem eficazmente a acção de ACAT evitam a absorção intestinal do colesterol alimentar na corrente sanguínea ou a re-absorção de colesterol previamente libertado no intestino através da própria acção reguladora do corpo.

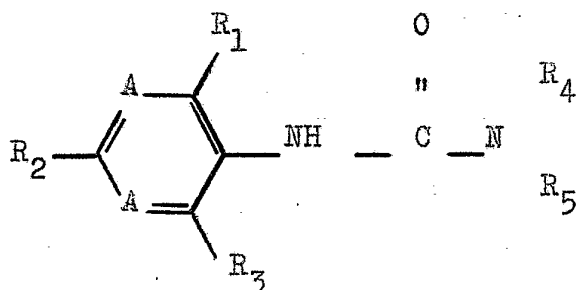
A Patente U. S. 4 387 106 de DeVries

refere também certas ureias tri-substituídas como agentes anti-ateroscleróticos.

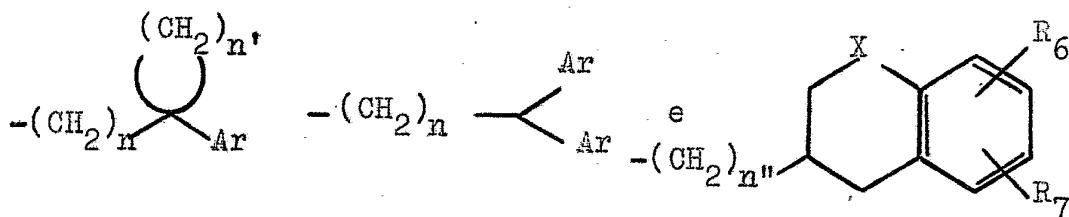
Os compostos da presente invenção são também ureias trissubstituídas mas com diferentes substituintes em relação às patentes e publicações de DeVries.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma classe de compostos com actividade inibidora de ACAT com a fórmula



na qual R_1 , R_2 e R_3 podem ser independentemente hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogénio ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, A é -CH ou N, R_4 é alquilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono benzilo substituído com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halogénio, COOR' em que R' é H ou alquilo, $NR'_1R'_2$ em que R'_1 e R'_2 podem ser independentemente hidrogénio, alquilo ou cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, R_5 é escolhido no grupo com as fórmulas



em que n é 0, 1 ou 2, n' é um inteiro de 2 a 6, n'' é 0 ou 1
Ar é fenilo, naftilo, piridilo, tienilo ou furanilo opcional-
mente substituído com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hi-
droxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, cloro
flúor, bromo, nitro, trifluorometilo, NHCOCH_3 , $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$,
 $-\text{COO}$ -alquilo, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ou $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ em que R'_1 e R'_2
são como acima definidos, X é $-\text{CH}_2$, O, S, SO, ou SO_2 , R_6 e
 R_7 podem independentemente ser alquilo com 1 a 6 átomos de
carbono, hidroxil, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi
halogéneo, nitro, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, COO -alquilo,
em que alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono ou $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ em que
 R'_1 e R'_2 são como acima definidos, com a condição de quando
 R_5 tiver a fórmula III, Ar não ser naftilo, e os seus sais de
adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO PORABENORIZADA

Os compostos da presente invenção
formam uma classe de ureias substituídas possuindo uma acti-
vidade potente como inibidores da enzima acil CoA: colesterol
aciltransferase (ACAT).

Nos compostos de ureia da presente
invenção, o primeiro átomo de azoto é mono-substituído por um
sistema em anel aromático ou heteroaromático escolhido de entre
fenilo, piridilo, ou pirimidilo. Estes são não substituídos
ou, alternativamente, são substituídos com 1,2 ou 3 grupos,
 R_1 , R_2 e R_3 são escolhidos independentemente de entre alquilo
com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de car-
bono ou halogéneo, de preferência flúor, cloro ou bromo. Os
compostos preferidos são aqueles em que o sistema em anel aro-
mático é fenilo ou fenilo substituído.

Nesta invenção, o segundo átomo de
azoto é substituído como R_5 na fórmula I que pode ser cicloal-
quilo substituído com arilo com a fórmula II que pode estar
ligado directamente ao átomo de azoto, ou pode ser separado
do átomo de azoto por um grupo de ligação com até 2 grupos me-

tileno (isto é, $-\text{CH}_2-$). O anel cicloalquilo é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ou cicloheptilo, sendo preferidos ciclopentilo e ciclohexilo, sendo mais preferido o ciclopentilo.

O anel de cicloalquilo é ainda substituído, no mesmo átomo de ligação do azoto do radical ureia ou ao mesmo átomo de ligação à ponte de metileno, por um grupo arilo. Este grupo arilo é fenilo, naftilo, piridilo, tienilo ou furanilo não substituídos ou opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos independentemente escolhidos de entre alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, hidroxil, flúor, bromo, nitro, trifluorometil, $-\text{NH}-\text{COCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-\text{alquilo}$ (em que alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{CH}_2\text{COOH}$, ou $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, ou $-\text{NR}'_1\text{R}'_2$ em que R'_1 e R'_2 são independentemente hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

Um substituinte R_5 alternativo no segundo átomo de azoto do radical de ureia dos componentes desta invenção é um grupo diarilalquilo com a fórmula III em que os grupos arilo podem cada um ser fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, ou grupo piridilo não substituído, ou fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, ou piridilo substituídos com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil, flúor, cloro, bromo, trifluorometil, nitro, benziloxi, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{Coo}-\text{alquilo}$, CO_2COOH , $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ou $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ em que R'_1 e R'_2 são como acima definidos.

Nos casos em que Ar são ambos escolhidos de entre grupos diferentes de fenilo ou fenilo substituído como acima definido, os valores preferidos de n são de um e zero, respectivamente.

Excluem-se os compostos em que Ar é naftilo.

Ainda outro substituinte R_5 alternativo no segundo átomo de azoto do radical ureia dos compostos desta invenção e com a fórmula I substituídos por R_5 é um gru-

po bicíclico com a fórmula IV que pode estar ou directamente ligado ao segundo azoto, ou ligado através de uma ligação de alquilenos, isto é, $-\text{CH}_2-$.

No grupo com a fórmula IV, X é $-\text{CH}_2-$ O, S, SO ou SO_2 e R_6 e R_7 são substituintes no anel e podem cada um ser independentemente alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi halogéneo, preferivelmente flúor, cloro ou bromo, nitro, trifluorometilo $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}$ -alquilo em que tem 1 a 6 átomos de carbono, $\text{NR}'_1 \text{R}'_2$ em que R'_1 e R'_2 são cada um hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

Os compostos preferidos da presente invenção e com a fórmula I 1 são aqueles em que R_4 é alquilo com 4 a 10 átomos de carbono ou benzilo e R_5 é um grupo com a fórmula II, em que n é um, n' 4 ou 5, e Ar é fenilo, naftilo piridilo, tienilo, ou furanilo, especialmente fenilo.

São também preferidos os compostos com a fórmula I em que R_5 é um grupo com a fórmula III em que Ar é fenilo, ou um grupo com a fórmula IV em que R_6 e R_7 são hidrogénio.

Mais preferidos são os compostos com a fórmula I como acima definida em que R_1 , R_2 R_3 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, flúor ou cloro.

São particularmente valiosos os compostos seguintes:

$\text{N}'-(2,4\text{-difluorofenil})\text{-N-benzil-N-}\angle(2,2\text{-difenil})\text{-etil}\angle\text{ureia};$
 $\text{N}'-\angle(2,6\text{-dimetil})\text{fenil}\angle\text{-N-benzil-N-}\angle(2,2\text{-difenil})\text{-etil}\angle\text{ureia};$
 $\text{N}'-\angle 2,6\text{-bis(1-metiletil)}\text{fenil}\angle\text{-N-benzil-N-}\angle(2,2\text{-difenil})\text{etil}\angle\text{ureia};$
 $\text{N}'-(2,4\text{-difluorofenil})\text{-N-benzil-N-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})\text{metil}\angle\text{ureia};$
 $\text{N}'-(2,6\text{-diclorofenil})\text{-N-benzil-N-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})\text{metil}\angle\text{ureia};$

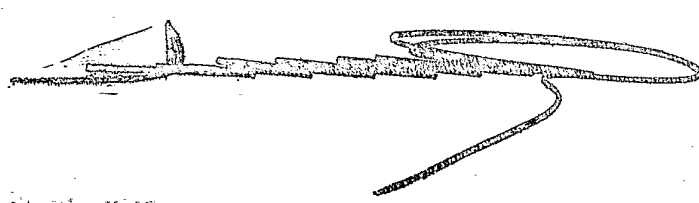
$N'-(2,4,6\text{-trimetilfenil})-N\text{-benzil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})$
 $\text{metilureia};$
 $N'\text{-}\angle(2,6\text{-bis}(1\text{-metiletil})\text{fenil})\text{-}N\text{-benzil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenilciclopentil})$
 $\text{ureia};$
 $N'\text{-}\angle(2,6\text{-dimetil})\text{fenil}\text{-}N\text{-benzil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})$
 $\text{metilureia};$
 $N'\text{-}\angle(2,6\text{-bis}(1\text{-metiletil})\text{fenil})\text{-}N\text{-heptil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenilciclopentil})$
 $\text{metilureia};$
 $N'\text{-}\angle(2,6\text{-dimetil})\text{fenil}\text{-}N\text{-heptil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})$
 $\text{metilureia};$
 $N'-(2,4\text{-difluorofenil})-N\text{-heptil}-N\text{-}\angle(1\text{-fenil-ciclopentil})\text{metilureia};$
 $N'\text{-}\angle(2,6\text{-dimetil})\text{fenil})\text{-}N\text{-heptil}-N\text{-}\angle(2,2\text{-difenil})\text{-etilureia};$
 e
 $N'-(2,4\text{-difluorofenil})-N\text{-heptil}-N\text{-}\angle(2,2\text{-difenil})\text{-etilureia};$

Pelo termo "alquilo inferior" ou "alquilo" como utilizado ao longo desta especificação e das reivindicações anexas pretende-se significar um grupo hidrocarboneto ramificado ou não ramificado derivado de um hidrocarboneto saturado, e a menos que se diga o contrário, com 1 a 6 átomos de carbono por remoção de um único átomo de hidrogénio. Exemplos de grupos alquilo englobados dentro do âmbito desta invenção incluem metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, e 1,1-dimetiletilo.

Pelo termo "alcoxi" pretende-se significar um grupo alquilo inferior, como acima definido, ligado ao radical molecular mãe através de um átomo de oxigénio.

Cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo.

Os compostos desta invenção podem existir em diferentes formas enantiomórficas devidas à presença de um ou mais centros assimétricos na molécula. Esta invenção engloba todas as formas enantiomórficas dos compostos bem



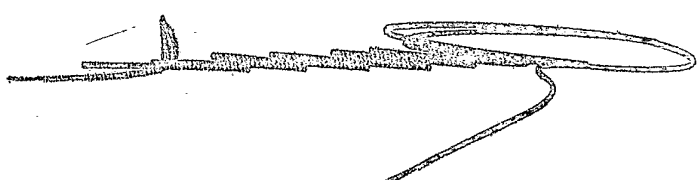
— bem como as suas misturas incluindo misturas racémicas. Podem obter-se os enantiómeros individuais, se desejado, por técnicas de resolução conhecidas, por exemplo a formação de diastereómeros e recristalização fraccionada ou resolução em colunas cromatográficas quirais.

Nos casos em que os compostos da presente invenção contêm um átomo de azoto básico como, por exemplo, quando Ar é substituído por amino, alquilamino, ou dialquilamino, ou quando Ar é piridilo, os compostos são susceptíveis de formarem sais de adição de ácido. Estes sais de adição de ácido estão também incluídos dentro do âmbito desta invenção.

Embora os sais de adição de ácido possam variar da forma de base livre dos compostos nalgumas propriedades como por exemplo ponto de fusão e solubilidade., eles são considerados equivalentes às formas de base livre para os objectivos da invenção.

Os sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir das formas de base livre dos compostos por reacção destas últimas com um equivalente de um ácido farmacologicamente aceitável não tóxico adequado, seguido da evaporação do solvente utilizado para a reacção e recristalização do sal, se necessário. A base livre pode ser recuperada do sal de adição de ácido por reacção do sal com uma solução aquosa do sal com uma base adequada como por exemplo carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio e produtos semelhantes.

Os ácidos adequados para formar sais de adição de ácido dos compostos desta invenção incluem, mas não se limitam necessariamente aos ácidos acético, benzóico, benzeno-sulfónico, tartárico, bromídrico, clorídrico, cítrico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutâmico, láctico, málico, maleico, metanossulfónico, pamóico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, e tartárico. A classe de ácidos adequada para a formação de sais de adição de ácido farmacologicamente



te aceitáveis não tóxicos é bem conhecido dos especialistas. (Ver por exemplo, Stephen N. Berge, e col, J. Pharm. Sciences, 66:1-9 (1977)).

Nos casos em que os compostos da presente invenção contêm um grupo funcional ácido, como por exemplo quando o radical policíclico é substituído por carboxilo, os compostos são susceptíveis de formarem sais de adição de base com catiões e bases farmacologicamente aceitáveis. Os metais adequados são o alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. As bases adequadas são o amoníaco e aminas orgânicas que são bases suficientemente fortes para formarem sais com o grupo carboxilo, .

Os sais metálicos e os sais de adição de base podem ser produzidos a partir da forma ácida dos compostos por reacção da última com um equivalente de um hidróxido, carbonato, ou bicarbonato não tóxico, farmacologicamente aceitável, seguido de evaporação do solvente utilizado para a reacção e recristalização do sal, se necessário. O ácido livre pode ser recuperado a partir do sal metálico ou do sal de adição de base por reacção de uma solução aquosa do sal com um ácido adequado como por exemplo ácido clorídrico em solução aquosa diluída.

A classe de metais, ácidos, e bases orgânicas de amina adequadas para a formação de sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção é bem conhecida dos especialistas (ver, por exemplo Stephen N. Berge, e col, J. Pharm. Sciences 66:1-19 (1977)).

Embora os sais possam variar da base livre ou das formas de ácido livre dos compostos desta invenção em algumas propriedades como por exemplo ponto de fusão e solubilidade, são considerados equivalentes para os objectivos desta invenção.

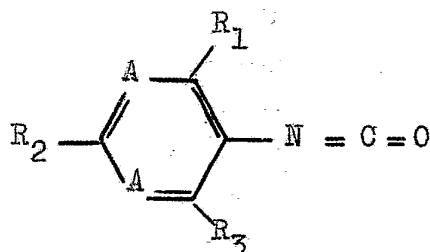
Nos casos em que os compostos da presente invenção contêm um átomo de azoto básico num grupo heterocíclico como, por exemplo, quando Ar é piridilo, os com-

postos são susceptíveis de formarem N-óxidos. Estes N-óxidos são também englobados dentro do âmbito desta invenção.

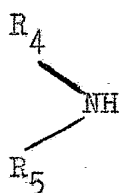
Os N-óxidos podem ser preparados a partir das formas de base livre dos compostos por reacção da última com um agente oxidante, como por exemplo, peróxido de hidrogénio, ácido peracético, ácido perbenzóico num solvente adequado.

Além disso, os compostos desta invenção podem existir em formas não solvatadas e solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis como por exemplo água, etanol e produtos semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os objectivos desta invenção.

Os compostos da presente invenção são preparados por um processo geral que compreende fazer-se reagir o isocianato adequadamente substituído com a fórmula

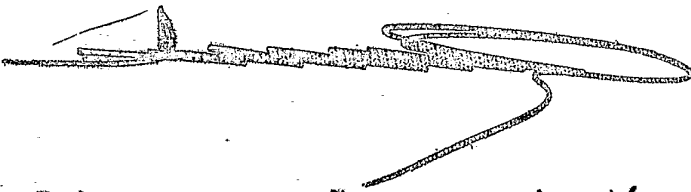


com amina di-substituída adequada com a fórmula



em que A, R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são como acima definidos.

A reacção é geralmente efectuada num solvente orgânico aprótico polar como por exemplo acetato de etilo, a qualquer temperatura entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, sendo preferida a temperatura ambiente.



Deixa-se a reacção prosseguir até a análise da mistura por meio de cromatografia indicar que a reacção está essencialmente completa. Os tempos de reacção podem variar entre cerca de 2 horas a cerca de 24 horas, dependendo dos reagentes particulares utilizados e da temperatura de reacção utilizada. Os compostos de isocianato de partida são conhecidos ou estão comercialmente disponíveis ou, se não forem anteriormente conhecidos, são preparados por métodos bem conhecidos a partir dos compostos de amina correspondentes.

As aminas di-substituídas são preparadas por processos geralmente conhecidos que compreendem ou fazer-se reagir uma amina com a fórmula R_4-NH_2 com um R_5 -halogeneto na presença de uma base, isto é, trietilamina, ou, alternativamente, fazer-se reagir um R_4 -halogeneto correspondente com uma amina com a fórmula R_5NH_2 .

A reacção tem lugar na presença de uma base em que a base, se for orgânica, pode também ser um solvente, ou num solvente orgânico inerte, por exemplo, tetrahidrofurano, e a uma temperatura entre a ambiente e temperatura elevadas, preferivelmente no ponto de ebulição do solvente.

As aminas e halogenetos de partida são conhecidos ou podem ser preparados por processos conhecidos. Muitos dos compostos R_5NH_2 foram descritos na Publicação Europeia 293880 e nos nossos pedidos co-pendentes com números de série 176 079, 175 089, e 176 080, todos apresentados em 30 de Março de 1988, e que são aqui incorporados como referência.

Como se pode ver dos dados apresentados a seguir na Tabela 1, os compostos da invenção são inibidores potentes da enzima acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT), e são assim eficazes na inibição da esterificação e transporte do colesterol através da parede das células intestinais. Os compostos da presente invenção são assim úteis para preparar composições farmacêuticas para a inibição de a-

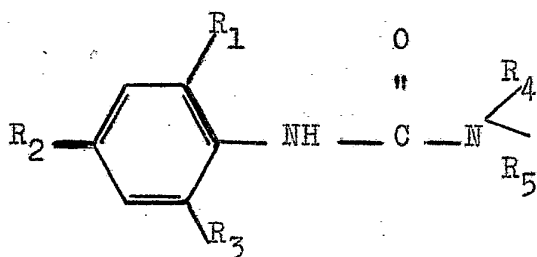
bsorção intestinal de colesterol alimentar, reabsorção do colesterol libertado no intestino da acção normal do corpo, ou modulação do colesterol.

ENSAIOS IN VITRO

A capacidade dos compostos representativos da presente invenção para inibirem a ACAT foi completamente demonstrada em Field, F. J. e Salone, R. G., Biochemica et Biophysica 712:557-570 (1982). O ensaio determina a capacidade de um composto de ensaio para inibir a acilação do colesterol pelo ácido oleico medindo a quantidade de oleato de colesterol radiomarcado formado a partir do ácido oleico radiomarcado numa preparação de tecidos contendo microssomas intestinais do coelho.

Os dados que se apresentam na Tabela 1 são expressos como valores de IC_{50} , isto é, concentração do composto de ensaio que inibe 50% da expressão da enzima.

TABELA 1

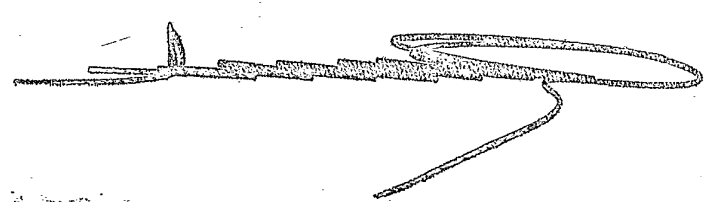


Exemplo							$\angle IC_{50} \text{ } \mu M$
No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		
1	F	F	H	benzilo	$-CH_2$	$\begin{matrix} F \\ < \\ F \end{matrix}$	0.29
2	CH_3	H	CH_3	benzilo	$-CH_2$	$\begin{matrix} F \\ < \\ F \end{matrix}$	1.37
3	i-Pr	H	i-Pr	benzilo	$-CH_2$	$\begin{matrix} F \\ < \\ F \end{matrix}$	1.3

(continuação da Tabela 1)

4	F	F	H	benzilo	$-\text{CH}_2$ 	0,090
5	Cl	H	Cl	benzilo	$-\text{CH}_2$ 	0.051
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	benzilo	$-\text{CH}_2$ 	0.080
7	i-Pr	H	i-Pr	benzilo	$-\text{CH}_2$ 	0.17
8	CH ₃	H	CH ₃	benzilo	$-\text{CH}_2$ 	0.059
9	i-Pr	H	i-Pr	heptilo	$-\text{CH}_2$ 	0.11
10	CH ₃	H	CH ₃	heptilo	$-\text{CH}_2$ 	0.061
11	F	F	H	heptilo	$-\text{CH}_2$ 	0.31
12	CH ₃	H	CH ₃	heptilo	$-\text{CH}_2$ 	1.3
13	F	F	H	heptilo	$-\text{CH}_2$ 	0.17

Na utilização terapêutica como agentes para a inibição da absorção intestinal do colesterol, ou como agentes hipolipidêmicos ou hipocolesterolêmicos, os compostos utilizados no processo farmacêutico desta invenção são administrados ao paciente em níveis de dosagem de 250 a 1000 mg por dia. Para um adulto humano normal com aproximadamente 70 kg de peso corpóreo, esta dose traduz-se numa dosagem de entre 5 a 20 mg/kg de peso corpóreo por dia. As dosagens es-



pecíficas utilizadas, podem contudo, variar dependendo dos requisitos do paciente, da severidade da condição a tratar, e da actividade do composto a utilizar. A determinação das dosagens óptimas para uma situação particular compete ao especialista.

Para preparar composições farmacêuticas a partir dos compostos desta invenção, os veículos inertes, farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos espessáveis, cápsulas, e hóstias.

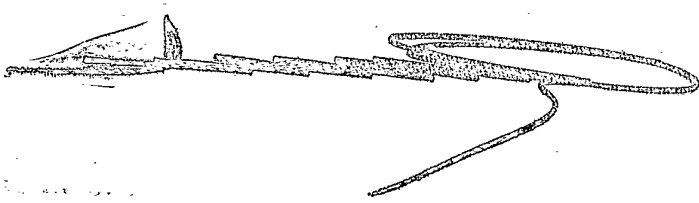
Um veículo sólido pode ser um ou mais substâncias que também actuam como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, ou agentes desintegrantes de comprimidos, e pode também ser um material encapsulante.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com os componentes activos finamente dividido. Nos comprimidos, o composto activo é misturado com o veículo possuindo as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e compactado para a forma e dimensões pretendidas.

Os pós e comprimidos contêm preferivelmente entre cerca de 5 e cerca de 70% em peso do ingrediente activo. Os veículos adequados são o carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metilcelulose, carboximetil celulose de sódio, manteiga de cacau, cera de baixo ponto de fusão e produtos semelhantes.

O termo "preparação" pretende incluir as formulações do composto activo com o material encapsulante como veículo proporcionando uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) é rodeado por um veículo que está em associação com ele. De modo semelhante, se incluem também as hóstias.

Os comprimidos, pós, hóstias e cáps-



sulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

As preparações com a forma líquida incluem soluções adequadas para administração oral ou suspensões e emulsões adequadas para administração oral. As soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas dissolvendo o composto activo em água e adicionando aromatizantes, agentes corantes, estabilizantes e agentes espessantes adequados como pretendido. As suspensões aquosas para utilização oral podem ser utilizadas e preparadas por dispersão do componente activo finamente dividido em água juntamente com um material viscoso como por exemplo gomas, resinas, naturais ou sintéticas, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, e outros agentes de suspensão conhecidos da técnica farmacêutica.

A preparação farmacêutica é apresentada, de preferência, numa forma de unidade de dosagem. Nessa forma, a preparação é dividida em doses unitárias contendo as quantidades adequadas do componente activo. A forma de unidade de dosagem pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo, comprimidos, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de unidade de dosagem pode também ser uma cápsula, hóstia, ou o próprio comprimido, ou pode ser um número adequado de qualquer destas formas embaladas.

Os seguintes exemplos preparativos são proporcionados para permitirem ao especialista praticar a invenção e a ilustrarem. Eles não devem ser entendidos como limitativos do âmbito da invenção tal como ela é definida nas reivindicações anexas.

EXEMPLO 1

Preparação de N¹ (2,4-difluorofenil)-N-benzil-N-(2,2-difenil)etilureia.

Fase A: Preparação da N-benzil-2,2-difenil etil-amina

Adicionou-se uma solução de cloreto de benzilo (7,1 g, 0,056 mol) a 100 ml de teteahidrofurano a uma solução da 2,2-difenil etil amina (10,0 g, 0,051 mol) e trietil amina (20,5 g, 0,203 mol) em 200 ml de tetrahidrofurano. Aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante 48 horas, em seguida arrefeceu-se para a temperatura ambiente e concentrou-se em vazio. Retomou-se o resíduo em 300 ml de clorofórmio e lavou-se com 3 vezes 100 ml de água. Agitou-se em seguida a fase orgânica com 100 ml de solução 2N de NaOH durante 30 minutos. Separaram-se as fases e extraiu-se ainda a fase aquosa com 2 x 100 ml de clorofórmio. Combinaram-se as fases de clorofórmio, secaram-se em sulfato de sódio, filtraram-se, e concentraram-se em vazio. O óleo resultante foi ainda purificado por cromatografia, eluindo com hexano/acetato de etilo. Isolaram-se 5,8 g de um óleo transparente que foi caracterizado pelas suas propriedades analíticas espectroscópicas como sal cloridrato, p.f. 250-253°C.

Análise para $C_{21}H_{21}N.HCl$:

Calc: C = 77.88 H = 6.85 N = 4.32 Cl = 10.95

Det. C = 77.97 H = 6.90 N = 4.14 Cl = 10.94

Fase b: Preparação da N'-(2,4-difluorofenil)-N-benzil-N-(2,2-difenil)etil/ureia:

A uma solução de N-benzil-2,2-difenil etil amina (1,5 g, 0,05 mol) em 100 ml de acetato de etilo foi adicionado o isocianato de 2,4-difluorofenilo (0,8g, 0,005 mol). Agitou-se a mistura durante 20 horas à temperatura ambiente e em seguida concentrou-se em vazio. Retomou-se o resíduo em hexano. Filtrou-se a suspensão sólida e secou-se em estufa, obtendo-se 2,2 g de um pó fino, pf 120-123°C.

Análise para $C_{28}H_{24}F_2N_2O$:

Calc: C = 76.00 H = 5.47 N = 6.33 F = 8.59

Det: C = 76.08 H = 5.53 N = 6.27 F = 9.23

EXEMPLO 2

Preparação de N'-(2,6-dimetil)fenil-N-benzil-N-(2,2-difenil)etil-ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 205-208°C.

Análise para $C_{30}H_{30}N_2O$:

Calc: C = 82.91 H = 6.96 N = 6.45

Det: C = 82.79 H = 7.00 N = 6.19

EXEMPLO 3

Preparação da N'-(2,6-bis(1-metiletil)fenil)-N-benzil-N-(2,2-difenil)-etil-ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 153-155°C.

Análise para $C_{34}H_{38}N_2O$:

Calc: C = 83.22 H = 7.81 N = 5.71

Det: C = 83.32 H = 7.78 N = 5.56

EXEMPLO 4

Preparação da N'-(2,4-difluorofenil)fenil)-N-benzil-N-(1-fenilciclopentil)metil-ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 119-122°C.

Análise para $C_{26}H_{26}F_2O$:

Calc: C = 74.27 H = 6.23 N = 6.66 F = 9.04

Det: C = 74.02 H = 6.13 N = 6.56 F = 8.74

EXEMPLO 5

Preparação da $N'-(2,6\text{-diclorofenil})\text{-}N\text{-benzil-}N\text{-}\text{[}(1\text{-fenilciclopentil})\text{-metil/ureia}$.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 125-127°C.

Análise para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$:

Calc: C = 68.88 H = 5.78 N = 6.18 Cl = 15.64

Det: C = 68.84 H = 5.65 N = 6.01 Cl = 15.79

EXEMPLO 6

Preparação da $N'-(2,4,6\text{-trimetilfenil})\text{-}N\text{-benzil-}N\text{-}\text{[}(1\text{-fenilciclopentil})\text{-metil/ureia}$.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 212-214°C.

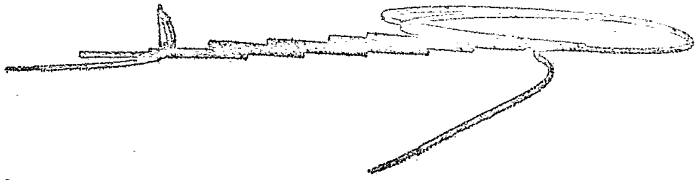
Análise para $C_{29}H_{34}N_2$

Calc: C = 81.65 H = 8.03 N = 6.57

Det: C = 81.72 H = 8.09 N = 6.60

EXEMPLO 7

Preparação da $N'\text{-}\text{[}2,6\text{bis}(1\text{-metiletil})\text{fenil}\text{]-}N\text{-benzil-}N\text{-}\text{[}(1\text{-fenilciclopentil})\text{metil/ureia}$.



Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 124-127°C.

Análise para $C_{32}H_{40}N_2O$:

Calc: C = 82.01 H = 8.60 N = 5.98

Det: C = 82.02 H = 8.64 N = 5.80

EXEMPLO 8

Preparação da N'-[(2,6-dimetil)fenil]-N-benzil-N-[(1-fenil-ciclopentil)-metil]ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 1, pf 200-202°C.

Análise para $C_{28}H_{33}N_2O$:

Calc: C = 81.51 H = 7.82 N = 6.79

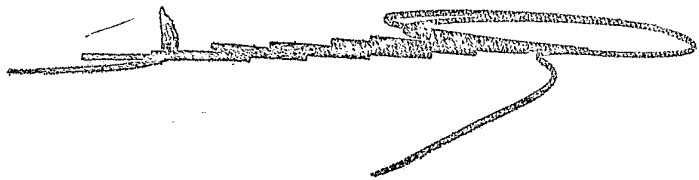
Det: C = 81.69 H = 7.95 N = 6.87

EXEMPLO 9

Preparação da N'-[2,6-bis(1-metil)fenil]-N-heptil-N-[(1-fenil-ciclopentil)metil]ureia.

Fase: A: Preparação da 1-fenil-1-ciclopentano-N-heptil carboxamida.

Dissolveu-se o ácido 1-fenil-1-ciclopentano carboxílico (19,02 g, 0,1 M) em 100 ml de cloreto de tionilo. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente e em seguida aqueceu-se sob refluxo durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio. Adicionou-se éter dietílico ao resíduo e concentrou-se a solução resultante em vazio.



Retomou-se o cloreto de acilo acima referido em 100 ml de éter dietílico. Adicionou-se a solução resultante gota a gota com agitação a uma solução de heptil amina (11,52 g, 0,1 M) e trietil amina (10,1 g, 0,1 M) em 100 ml de éter dietílico. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrou-se o cloridrato de trietilamina precipitado e lavou-se bem com éter. Concentraram-se os filtrados de éter combinados em vazio para se obterem 28,4 g (98,9%), de um óleo incolor que solidificou em repouso, pf 48-50°C.

Fase B: Preparação da 1-fenilciclopentil-N-heptil-metil amina

Dissolveu-se 1-fenil-1-ciclopentano-N-heptil carboxamida (27,9 g, 0,097 M) em 200 ml de éter dietílico. Adicionou-se esta solução rapidamente a uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (7,4 g, 0,194 M) em 200 ml de éter dietílico. Após a adição estar completa, agitou-se a mistura reaccional sob refluxo durante mais 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e decompôs-se o hidreto de lítio e alumínio em excesso pela adição cuidadosa de 7,7 ml de H₂O, 5,82 ml de NaOH a 20%, e 27,2 ml de H₂O. Filtrou-se o sólido branco resultante e lavou-se bem com éter. Concentraram-se os filtrados de éter combinados em vazio e destilou-se o resíduo resultante para se obterem 14,9 g (56,3%) do composto do título.

Fase C: Preparação da N'-[2,6-bis(1-metiletil)-fenil]-N-heptil-N-[1-fenilciclopentil]-metilureia.

Dissolveu-se a fenilciclopentil-N-heptilmetilamina (5,46 g, 0,02 M) em 75 ml de acetato de etilo. Adicionou-se a esta solução, com agitação, uma solução de isocianato de 2,6-diisopropil fenilo (4,06g, 0,02 M) em 25 ml de acetato de etilo. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite, concentrou-se à secura, cromatografou-se o sólido branco resultante em sílica utilizando

hexano: acetato de etilo (8:2) como eluente para se obterem 5,2 g do composto do título, pf 95-97°C.

Análise para $C_{32}H_{48}N_2O$:

Calc: C = 80.62 H = 10.15 N = 5.88

Det: C = 80.29 H = 10.15 N = 5.63

EXEMPLO 10

Preparação da N'-(2,6-dimetil)fenil)-N-heptil-N-(1-fenilciclopentil)-metil/ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 9, pf 153-154°C.

Análise para $C_{28}H_{40}N_2O$:

Calc: C = 79.95 H = 9.59 N = 6.66

Det: C = 79.83 H = 9.74 N = 6.66

EXEMPLO 11

Preparação da N'-(2,4-difluorofenil)-N-heptil-N-(1-fenilciclopentil)-metil/ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 9, pf 88-90°C.

Análise para $C_{26}H_{34}F_2N_2O \cdot 1/3 H_2O$:

Calc: C = 71.86 H = 8.04 N = 6.44 F = 8.73

Det: C = 71.91 H = 7.92 N = 6.25 F = 8.73

EXEMPLO 12

Preparação da N'-/(2,6-dimetil)fenil)-N-heptil-N-/(2,2-difenil)-etil/ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 9, pf 171-1173°C.

Análise para $C_{30}H_{38}N_2O$:

Calc: C = 81.40 H = 8.65 N = 6.33

Det: C = 81.12 H = 8.70 N = 6.20

EXEMPLO 13

Preparação da N'-(2,4-difluorofenil)-N-heptil-N-/(2,2-difenil)-etil/ureia.

Preparou-se o composto do título de forma semelhante ao do Exemplo 9, pf 76-78°C.

Análise para $C_{28}H_{32}F_2N_2O \cdot 1/2H_2O$:

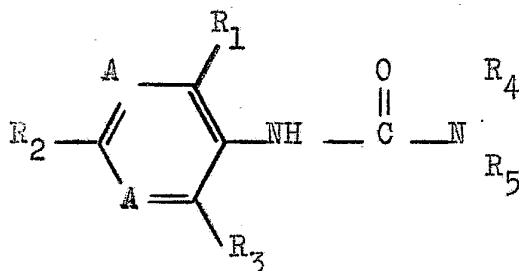
Calc: C = 73.17 H = 7.23 N = 6.09

Det: C = 73.10 H = 7.10 N = 6.05

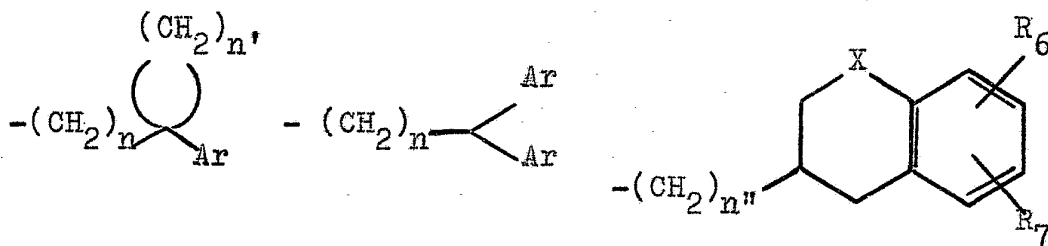
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um com-
posto com a fórmula

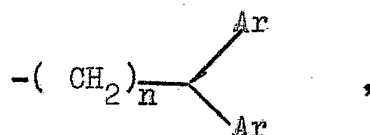


na qual A é independentemente CH ou N, R_1 , R_2 e R_3 , são cada um independentemente hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogênio ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, R_4 é alquilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, benzilo substituído com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halogênio, COOR' em que R' é hidrogênio, alquilo, $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ em que R'_1 e R'_2 são cada um independentemente hidrogênio, alquilo ou cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, e R_5 é excluído no grupo com as fórmulas

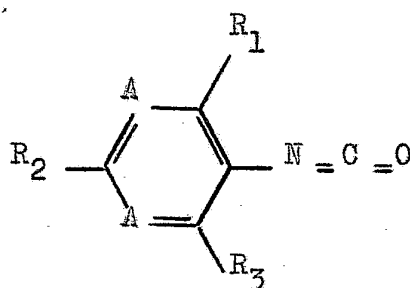


nas quais n é 0, 1 ou 2, n' é 2 a 6, n'' é 0 ou 1, Ar é fenilo naftilo, piridilo, tienilo ou furanilo, ou fenilo, naftilo, piridilo, tienilo ou furanilo substituído com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}$ -alquilo, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ou

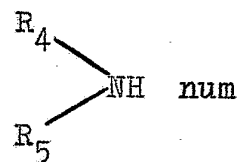
$NR'_1R'_2$, X é $-CH_2$, O, S, SO ou SO_2 , R_6 e R_7 são cada um independentemente alquilo como 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil, alcoxil com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxil, halogênico, nitro, trifluorometil, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO$ -alquilo, ou $NR'_1R'_2$, com a condição de quando R_5 for



Ar não ser naftil, ou de um seu sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável, caracterizado por se fazer reagir um composto com a fórmula



com uma amina di-substituída com a fórmula



solvente aprótico polar à temperatura ambiente e, se desejado, converter-se o produto obtido num seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto em que R_4 é alquilo com 4 a 10 átomos de carbono ou benzil.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se obter um composto em que R_1, R_2 e

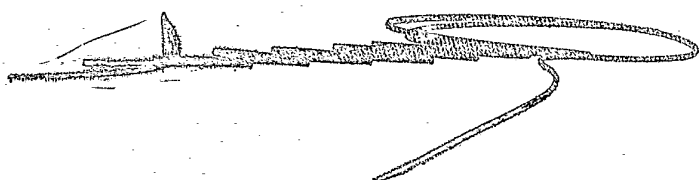
- 42 -

$$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_n \\ \diagup \quad \diagdown \\ -(\text{CH}_2)_n \quad \text{Ar} \end{array}$$

- 52 -

$$-(\text{CH}_2)_n-\begin{array}{l} \diagup \text{Ar} \\ \diagdown \text{Ar} \end{array}$$

- 62 -



- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por se obter um composto em que n é 1, n' é 4 ou 5, Ar é fenilo, naftilo, piridilo, tienilo ou furanilo.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por se obter um composto em que Ar é fenilo.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por se obter um composto em que Ar é fenilo.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se obter um composto em que R_6 e R_7 são hidrogênio.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se obter nomeadamente a $N'-(2,4\text{-difluorofenil})\text{-N-benzil-N-}\text{[}(2,2\text{-difenil})\text{-etil]ureia}$.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se obter nomeadamente a $N'\text{-}\text{[}(2,6\text{-dimetil})\text{fenil]}\text{-N-benzil-N-}\text{[}(2,2\text{-difenil})\text{etil]ureia}$.

- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,6-bis(1-metiletil)fenil-N-benzil-N)-(2,2-difenil)-etilureia.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,6-dimetil)fenil-N-heptil-N-(2,2-difenil)-etilureia.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,4-difluorofenil)-N-heptil-N-(2,2-difenil)etilureia.

- 16ª -

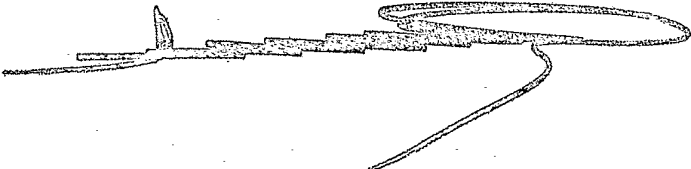
Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,4-difluorofenil)-N-benzil-N-(1-fenil-ciclopentil)metilureia.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,6-diclorofenil)-N-benzil-N-(1-fenilciclopentil)metilureia.

- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,4,6-trimetilfenil)-N-benzil-N-(1-fenilciclopentil)metilureia.



- 19ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N-benzil-N-[1-(1-fenilciclopentil)metil]ureia.

- 20ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,6-dimetil)fenil]-N-benzil-N-[1-(1-fenil-ciclopentil)metil]ureia.

- 21ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N-heptil-N-[1-(1-fenilciclopentil)-metil]ureia.

- 22ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-[2,6-dimetil)fenil]-N-heptil-N-[1-(1-fenilciclopentil)metil]ureia.

- 23ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter nomeadamente a N'-(2,4-difluorofenil)-N-heptil-N-[1-(1-fenil-ciclopentil)metil]ureia.

- 24ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a regulação do colesterol carac-

terizado por se incorporar uma quantidade eficaz inibidora de ACAT de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 17 de Fevereiro de 1989, sob o número de Série 312,857.

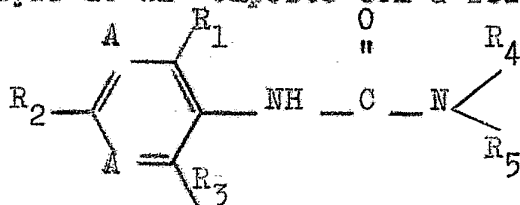
Lisboa, 15 de Fevereiro de 1990
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the typed text of the official's name.

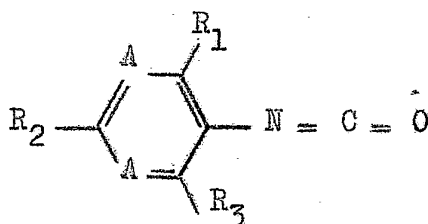
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE UREIA TRISSUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

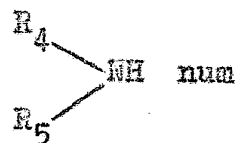
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula



ou de um seu sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável, que compreende fazer-se reagir um composto com a fórmula



com uma amina di-substituída com a fórmula



solvente aprótico polar à temperatura ambiente e se desejado, converter-se o produto obtido num seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.