



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1438049 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/454 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.10.10**

(30) Prioridade(s): **2001.10.15 EP 0120392**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.07.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
002/2007

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEBAAN 30 2340 BEERSE **BE**

(72) Inventor(es):

FRANS EDUARD JANSSENS **BE**
THEO FRANS MEERT **BE**
JOSEPH ELISABETH LEENAERTS **BE**
FRANCISCO JAVIER FERNANDEZ-GADEA **ES**
ANTONIO GOMEZ-SANCHEZ **ES**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

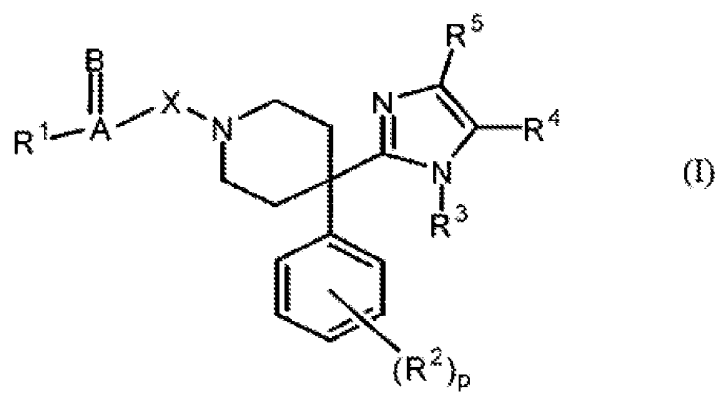
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4 - FENIL- 4 - (1H - IMIDAZOL- 2 - IL)- PIPERIDINA SUBSTITUIDO
PARA REDUÇÃO DE LESÕES ISQUEMICAS**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE 4-FENIL-4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)-PIPERIDINA SUBSTITUÍDO PARA REDUÇÃO DE LESÕES ISQUÉMICAS"

A presente invenção refere-se a um agente para a redução de lesões isquémicas num órgão, em particular no coração e cérebro, composições farmacêuticas que contêm o agente mencionado e à utilização do agente mencionado para o tratamento de doenças isquémicas no coração e cérebro. O agente inclui um derivado de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina substituído de acordo com a fórmula (I), o seu ácido farmacêuticamente aceitável ou seus sais de adição de base, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas, as suas formas N-óxido e os seus promedicamentos. Em particular são reivindicados os compostos de acordo com a fórmula (I) em que A=B é C=O ou SO₂, X é uma ligação covalente, R¹ é alquiloxi, alquiloalquilo, Ar é NR⁹R¹⁰ em que R⁹ e R¹⁰, são independentemente um do outro, hidrogénio ou Ar; ou A=B e R¹, juntos, foram um radical benzoxazolilo, p é zero, R³ é benzilo opcionalmente substituído por hidroxilo, alquilo ou alquiloilcarbonilo e R⁴ e R⁵ são cada um hidrogénio. A utilização dos agentes mencionados tem ramificações clínicas importantes no que se refere à redução de lesões isquémicas num órgão de um mamífero, em particular no coração e/ou cérebro, à prevenção de doenças das artérias coronárias num mamífero por meio da indução de um efeito cardioprotector e ao tratamento e prevenção de acidentes cerebrovasculares.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 4-FENIL-4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)-PIPERIDINA SUBSTITUÍDO PARA REDUÇÃO DE LESÕES ISQUÉMICAS"

Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se à utilização de derivados de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina para o fabrico de um medicamento para reduzir as lesões isquémicas num órgão, bem como a composições farmacêuticas que contêm os derivados de piperidina mencionados e pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou factor de crescimento angiogénico e utilização dos derivados de piperidina mencionados para o fabrico de um medicamento para a prevenção e tratamento de lesões isquémicas num órgão, em particular para reduzir lesões isquémicas cardíacas e cerebrais.

Antecedentes da invenção

No enquadramento do presente pedido de patente a isquemia é definida como a redução ou perda de fluxo sanguíneo num tecido e redução ou perda associada de p.ex. fornecimento de oxigénio a um tecido.

No enquadramento do presente pedido de patente, a lesão isquémica é definida como os efeitos adversos associados a um episódio isquémico, tal como a necrose ou enfarte isquémico. As situações metabólicas que se pensa estarem na base desta degeneração celular e morte celular incluem: falta de energia por carência de ATP; acidose celular; libertação de glutamato; influxo de iões de cálcio, estimulação da degradação da membrana de fosfolípidos e subsequente acumulação de ácidos gordos livres e geração de radicais livres.

Existe uma crescente necessidade de compostos que possam proporcionar protecção contra a isquemia e seus efeitos adversos associados.

Descobriu-se recentemente que certos agonistas muito específicos do receptor do opióide delta-2 podem proporcionar uma maior protecção isquémica induzida farmacologicamente no miocárdio por um processo semelhante ao que ocorre no pré condicionamento isquémico (IPC) (Govindaswami et al., in Proceedings of the 11th International Hibernation Symposium 2000, pp. 377-384, Springer-Verlag, Berlim, Alemanha). O pré condicionamento isquémico descreve o fenómeno em que um curto período de isquemia pré-condiciona o coração de tal forma que um subsequente período de isquemia provoca menos danos. Então, tem como resultado um menor enfarte do miocárdio e menos arritmias. Pensa-se que o mecanismo se baseie em modificações na função (abertura) do canal mitocondrial de K sensível a ATP (mitoK_{ATP}). Um agonista delta-2 conhecido é DADLE (D-Ala2-D-Leu5-encefalina) que tem revelado induzir o mesmo efeito que o pré condicionamento isquémico num órgão. Por conseguinte, o modo de acção tanto do pré condicionamento isquémico como dos compostos químicos deve ser encarado como um impulsor para activar um modo celular mais basal ou protector. Uma vez que os receptores dos opióides delta são encontrados na maioria dos tecidos, incluindo tecido cardíaco e encefálico, poderemos esperar que os compostos que exercem uma protecção isquémica no p.ex. tecido cardíaco façam o mesmo no tecido encefálico e também por exemplo no tecido pulmonar, renal ou hepático.

De momento, existem duas áreas terapêuticas principais em que a isquemia desempenha um papel importante: a isquemia cardíaca e a isquemia cerebral ou acidente vascular cerebral.

Isquemia cardíaca

A cirurgia cardíaca está sempre associada à imposição controlada de um ou vários episódios de isquemia e reperfusão. Na cirurgia cardíaca convencional, o coração é parado e arrefecido com uma solução cardioplégica para reduzir o consumo miocárdico de oxigénio de forma a ser possível impor um período de isquemia mais longo ao coração sem demasiados danos. No entanto, esta operação implica a conservação da circulação sanguínea por um sistema de circulação extra-corporal, que tem várias desvantagens importantes: Induz uma reacção corporal inflamatória significativa, provoca micro-embolias e perturba completamente a coagulação e sistema fibrinolítico do sangue. Além disso, as micro-embolias e a circulação não-pulsátil durante a cirurgia, com a circulação extra-corporal, são responsáveis pela perfusão sub óptima dos órgãos vitais, tal como o cérebro, rins e intestinos. O resultado é p.ex. um maior metabolismo anaeróbico (aumento do lactato no período pós-operatório), função renal deficiente e confusão.

Devido ao desenvolvimento de estabilizantes locais (mecânicos) ao longo dos últimos anos, de forma a evitar as desvantagens mencionadas, a cirurgia coronária tem sido realizada sem a ajuda da circulação extra-corporal. No entanto, a desvantagem reside no facto de o coração se manter normotérmico e ter de realizar trabalho mecânico enquanto se impõe a isquemia regional. De momento, por todo o mundo, mais de 30 % das cirurgias coronárias são realizadas sem utilização da circulação extra-corporal. Para esta aplicação seria extremamente útil um agente cardioprotector. Um agente assim deveria ser capaz de exercer uma acção protectora no tecido do miocárdio com um

mecanismo celular basal, prolongando assim o período de isquemia imposta.

Além disso, existe uma área de aplicação potencial na preservação de corações doados que é ainda um problema corrente visto que o período de isquemia aceitável é ainda limitado a 4 a 6 horas. E ainda, a cirurgia cardíaca implicando reconstruções complexas com longos períodos de isquemia cardíaca intra-operativa podem beneficiar de um agente cardioprotector para além da paragem com cardioplégicos actualmente utilizada.

Em geral, existe uma área de aplicação potencial em todos os procedimentos com intervenções cirúrgicas e percutâneas em que a sequência isquemia-reperusão é imposta a qualquer órgão desempenha um papel, tal como, por exemplo, cirurgia de transplante, cirurgia de aneurisma, cirurgia vascular para doenças vasculares obstrutivas e intervenções percutâneas de artérias coronária, carótica e periférica estenosadas.

Em particular, existe uma área de aplicação potencial para pacientes antes de serem submetidos a anestesia por qualquer razão, em que se aplicam as condições de fornecimento reduzido de sangue a órgãos, tal como, por exemplo, em angina estável e não estável ou estados que podem ser causados pelos efeitos hemodinâmicos da anestesia, tais como perda de pressão sanguínea, bem como para pacientes durante as primeiras horas do início de um ataque cardíaco, antes da formação definitiva de coágulos de sangue.

Isquemia cerebral

O cérebro, mais do que qualquer outro órgão no corpo, depende para a sua sobrevivência e bom funcionamento, de um fornecimento relativamente constante de sangue oxigenado.

Apesar de constituir apenas 2 % do peso do corpo, o cérebro recebe 15 % do débito de sangue do coração e consome 20 % do oxigénio utilizado pelo corpo. Para além disso, um fornecimento constante de sangue é necessário para alimentar o cérebro com glucose, o principal substrato de energia utilizado pelo cérebro para produzir fosfatos altamente energéticos, tais como ATP (consultar por exemplo a WO 96/27380 (Interneuron Pharmaceuticals, Inc.)).

No enquadramento do presente pedido de patente, a isquemia cerebral é definida como a interrupção ou redução do fluxo sanguíneo em artérias que alimentam o cérebro, normalmente em resultado de um coágulo de sangue (trombo) ou outra matéria (êmbolo), que obstrui as artérias, resultando num acidente vascular isquémico. Tal como presentemente definido, o acidente vascular isquémico é um síndrome provocado por várias etiologias, tais como doença cerebrovascular aterosclerótica, tal como, por exemplo, hipoperfusão e êmbolo arteriogénico, doença da artéria penetrante; embolia cardiogénica, tal como, sem se limitar a, fibrilhação do átrio, doenças das válvulas e trombos ventriculares, acidente vascular criptogénico e outras causas mais invulgares, tal como, por exemplo estados pró-trombóticos, dissecções, arterites, enxaqueca ou vasoespasmo e abuso de drogas (consultar por exemplo Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, editado por M. Verstraete, V. Fuster and E.J. Topol, segunda edição, Lippincot-Raven Publishers, Filadelfia, 1998).

O acidente vascular é a terceira causa de morte nos EU e cerca de 500.000 novos casos ocorrem a cada ano. A nível mundial, o acidente vascular é a principal causa de morte devido à incidência particularmente elevada de acidentes vasculares na Ásia. O acidente vascular isquémico é a forma

de acidente vascular mais comum e é responsável por cerca de 85 % de todos os acidentes vasculares.

Existe uma área de aplicação potencial no caso da prevenção do acidente vascular em certos casos, p.ex. durante a cirurgia em que existe um risco de um episódio isquémico, na redução de lesões isquémicas no caso de um acidente vascular, na redução da extensão do enfarte cerebral subsequente à isquemia cerebral e no tratamento do acidente vascular isquémico, em particular no tratamento agudo do acidente vascular depois de um episódio isquémico.

Técnica anterior

WO 99/04795 (Toray Industries Inc.) apresenta certos derivados de piridina e pirazina tetracíclicos com o perfil farmacológico de um agonista do receptor opióide delta e sua utilização para reduzir lesões isquémicas num órgão. Os compostos apresentados não estão estruturalmente relacionados com os compostos da presente invenção.

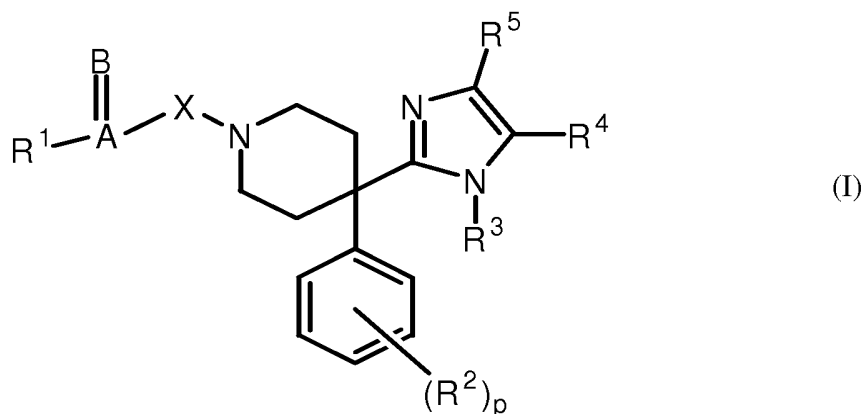
A WO 00/37470 (Jansen Pharmaceutical N.V.) apresenta vários derivados de derivados de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina, no entanto não fazem parte do âmbito da presente invenção e são utilizados como intermediários para a síntese de compostos anti-histamínicos.

A EP-A-1 083 872 (Pfizer Prod. Inc) apresenta derivados de 4-fenil-4-heteroarilpiperidina para utilização como ligandos do receptor opióide; estes compostos diferem dos presentes compostos no padrão de substituição na fracção imidazolilo e na sua função farmacológica, que não é especificada como sendo naturalmente agonista nem selectiva de mu.

Descrição da presente invenção

Neste pedido de patente é descrita a utilização de um grupo de compostos, baseados num derivado de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina substituído que tem ramificações clínicas importantes, no que se refere à redução de lesões isquémicas num órgão de um mamífero, em particular no tecido cardíaco e encefálico, em particular para a prevenção de complicações e consequências de doenças as artérias coronárias em mamíferos por meio da indução de um efeito cardioprotector.

Os compostos per se são reivindicados no nosso pedido de patente pendente WO 03/033486 A Janssen Pharmaceutica N.V. O objectivo da presente invenção consiste na utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas num órgão de um mamífero, composto esse que é um derivado de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina substituído de acordo com a fórmula geral (I)



Os seus sais de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido em que:

A=B é seleccionado do grupo de C=O, CON-R⁶ em que R⁶ é hidrogénio ou ciano, C=S, S=O, SO₂ e C=CR⁷R⁸ em que R⁷ e R⁸, cada um independentemente do outro, são hidrogénio, nitro ou alquilo;

X é uma ligação covalente, -CH₂- ou -CH₂CH₂-;

R¹ é hidrogénio, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio ou NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente do outro são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo ou alquiloxicarbonilalquilo ; ou A=B e R¹ juntos formam um radical Het2 ou Het3 carbocíclico ou heterocíclico aromático ou semi-aromático opcionalmente substituído;

R² é hidroxi, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, monoalquil-amino ou dialquil-amino, tio ou alquiltio ;

R³ é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, Ar-carbonilo, Het, Het-alquilo, Het-alcenilo ou Het-carbonilo;

R⁴, R⁵ cada um independentemente do outro, é hidrogénio, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, halogénio ou hidroxialquilo;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

No enquadramento do presente pedido de patente, o alquilo é um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico (cicloalquilo), com 3 a 7

átomos de carbono ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico, com 3 a 7 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por amino, nitro, tio, hidroxil, oxo, ciano, formilo ou carboxi. De preferência alquilo é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo/hexilo, ciclohexilmetilo e ciclo-hexiletilo.

No enquadramento do presente pedido de patente, alcenilo é um radical alquilo, tal como anteriormente definido, com uma ou várias ligações duplas. De preferência alcenilo é etenilo e propenilo.

No enquadramento do presente pedido de patente, Ar é um homociclo seleccionado do grupo do fenilo e naftilo, cada um opcionalmente substituído por um ou vários substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente do grupo do hidroxil, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, poli-alcoxi halogénio, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilcarbonilo ou dialquilcarbonilo, fenilalquilo, fenilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, tio, alquiltio ou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$. De preferência, Ar é naftilo ou fenilo, cada um opcionalmente substituído por hidroxil, metiloxil, etiloxil, feniloxil, tri-halometiloxil, halo, metil, trifluorometil, cloroformilo, carboxi, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilo, nitro, metiltio, trifluorometiloxil ou $\text{SO}_2\text{-alquil-C}_{1-3}$.

No enquadramento do presente pedido de patente, halogénio é um substituinte seleccionado do grupo do flúor, cloro, bromo e iodo e poli-haloalquilo é um radical

hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico com 3 a 7 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um ou mais átomos de halogénio. De preferência, halogénio é bromo, flúor ou cloro e de preferência poli-haloalquilo é trifluorometilo.

No enquadramento do presente pedido de patente, Het é um radical heterocíclico, seleccionado do grupo constituído por Het¹, Het² e Het³. Het¹ é um radical alifático, monocíclico e heterocíclico seleccionado do grupo do pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofuranilo. Het² é um radical semi-aromático, monocíclico heterocíclico, seleccionado do grupo do 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirrazolinilo. Het³ é um radical aromático, monocíclico, heterocíclico seleccionado do grupo do pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ou triazinilo; ou um radical aromático, bicíclico, heterocíclico seleccionado do grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo, cada radical monocíclico e bicíclico heterocíclico pode opcionalmente ser substituído num átomo de carbono e/ou um heteroátomo com halogénio, hidroxilo, alquilo, Ar, Ar-alquilo ou piridinilo.

Um grupo interessante de compostos é constituído pelos compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis, as suas formas estereoisoméricas, as suas formas

tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que R^1 é seleccionado do grupo do alquiloxi, Ar-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazinilo, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidinilo e NR^9R^{10} em que R^9 e R^{10} são, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo ou alquiloxicarbonilalquilo.

Outro grupo interessante de compostos é o dos compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que A=B e R^1 juntos formam um radical seleccionado do grupo de Het² e Het³. Mais preferivelmente, A=B e R^1 juntos formam um radical seleccionado do grupo constituído por benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo e pirimidinilo.

Mais um outro grupo interessante de compostos é o dos compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que X é uma ligação covalente ou uma fracção $-CH_2-$. De preferência, X é uma ligação covalente.

Mais um outro grupo interessante de compostos é o dos compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que R^2 é um alquiloxi ou halogénio.

Mais um outro grupo interessante de compostos é o dos compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas

tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que R^3 é seleccionado do grupo constituído por fenilalquilo e naftilo, cada um substituído independentemente por pelo menos um substituinte seleccionado do grupo constituído por halogénio, alquilocarbonilo, hidroxil, alquiloxi e dialquilaminocarbonilo.

Quando R^3 é alquilo, então de preferência alquilo é ciclo-hexilmetilo.

Mais um grupo interessante de compostos são os compostos de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que $A=B$ é $C=O$ ou SO_2 , R^1 é alquiloxi, alquiloalquilo, Ar ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} , independentemente um do outro, são hidrogénio ou Ar ou $A=B$ e R^1 juntos formam um radical benzoxazolilo; p é zero, R^3 é benzilo opcionalmente substituído por hidroxil, alquilo ou alquilocarbonilo e R^4 e R^5 , cada um, são hidrogénio.

Mais especificamente, os seguintes compostos são os compostos mais preferidos:

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[[4-(metoxicarbonil)fenil]-metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[1-[4-(etoxicarbonil)fenil]-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinasulfonamida e

ácido [4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidin-1-il]-acético.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são definidos para incluir as formas de sais de adição de ácido não tóxicas, terapeuticamente activas, que sejam possíveis de formar com os compostos da fórmula (I). Os sais de adição de ácido mencionados podem ser obtidos por meio do tratamento da forma básica dos compostos de acordo com a fórmula (I) com os ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo ácido halogenídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico, ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-

toluenossulfónico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamóico.

Os compostos da fórmula (I) que contêm protões ácidos podem também ser convertidos nas suas formas de sal de adição de base não-tóxica, terapeuticamente activa por meio de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Os sais de bases apropriados incluem, por exemplo, os sais de amónio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular sais de lítio, de sódio, de potássio, de magnésio, e de cálcio, sais com bases orgânicas, p.ex. sais de benzatina, N-metil-D-glucamina, sais de hidrabamina e sais com aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina e lisina.

Reciprocamente as formas de sais de adição de ácido ou base mencionadas podem ser convertidas nas formas livres por meio de tratamento com uma base ou ácido apropriado.

A expressão sal de adição, tal como utilizada no enquadramento do presente pedido de patente, designa também os solvatos que os compostos de acordo com a fórmula (I), bem como os seus sais, puderem formar. Estes solvatos são hidratos e alcoolatos.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas", tal como utilizado presentemente, define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos da fórmula (I) possam assumir. Excepto quando for mencionado ou indicado o contrário, a designação química dos compostos denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, contendo as ditas misturas todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais particularmente, os centros estereogénicos podem ter a configuração R ou S, os substituintes em radicais (parcialmente) saturados, cíclicos, bivalentes tanto podem ter a configuração cis como trans. Obviamente,

pretende-se incluir as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da fórmula (I) no âmbito da presente invenção.

Segundo as convenções da nomenclatura CAS, quando dois centros estereogénicos de configuração absoluta conhecida estão presentes numa molécula, é atribuído um descritor R ou S (baseado na regra da sequência Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral com a menor numeração, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogénico é indicada utilizando descritores relativos $[R^*,R^*]$ ou $[R^*,S^*]$, em que R^* é sempre especificado como o centro de referência e $[R^*,R^*]$ indica centros com a mesma quiralidade e $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidade dissemelhante. Por exemplo, se o centro quiral com a menor numeração na molécula tiver uma configuração S e o segundo centro for R, o descritor estéreo seria especificado como S- $[R^*,S^*]$. Se forem utilizados "α" e "β": a posição do substituinte com maior prioridade no átomo de carbono assimétrico, no sistema de anel com o número de anel menor, é arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte com maior prioridade no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel, relativa à posição do substituinte com maior prioridade no átomo de referência é denominada "α" se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel ou "β" se estiver do outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Notamos que o átomo de carbono substituído na posição 4, na fracção piperidinilo é um átomo aquiral, por conseguinte, os compostos da fórmula (I) podem só ter pelo menos um centro estereogénico na sua estrutura devido a um substituinte quiral R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ou R^5 .

Pretende-se que as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) incluem os compostos da fórmula (I) em que p.ex. um grupo enol é convertido num grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

Pretende-se que as formas N-óxido dos compostos de acordo com a fórmula (I) incluem os compostos da fórmula (I) em que um ou vários átomos de azoto são oxidados no chamado N-óxido, particularmente os N-óxidos em que o azoto da fracção piperidinilo e/ou a fracção imidazolilo é oxidada.

Os compostos da fórmula (I), conforme a preparação segundo os processos descritos em seguida, podem ser sintetizados sob a forma de misturas racémicas de enantiómeros, que podem ser separados uns dos outros por procedimentos conhecidos da arte. Os compostos racémicos da fórmula (I) podem ser convertidos nas formas salinas diastereoméricas correspondentes por meio de reacção com um ácido quirral adequado. As ditas formas salinas diastereoméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo por meio de cristalização selectiva ou fraccional e os enantiómeros são libertados por alcali. Uma forma alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos da fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando uma fase estacionária quirral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra estereoespecificamente. De preferência, caso se deseje um estereoisómero específico o dito composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos irão empregar de modo vantajoso materiais de partida puros do ponto de vista enantiomérico.

De preferência, o órgão é um coração, um cérebro, um fígado, um pulmão ou um rim e o mamífero é um ser humano.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se à utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas no coração de um mamífero, que é um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido. De preferência o mamífero é um ser humano.

As condições relacionadas com as lesões isquémicas do coração são, por exemplo, síndrome isquémico coronário, angina de peito, angina de peito instável, angina de peito depois do enfarte do miocárdio, enfarte do miocárdio, enfarte agudo do miocárdio, cardioprotecção na cirurgia de bypass cardiopulmonar (BCP) tradicional, bem como cirurgia cardíaca sem bypass, em cirurgia não cardíaca em seres humanos em risco de ou com doença conhecida das artérias coronárias (DAC) e restenose coronária depois de PTCA. No enquadramento do presente pedido de patente, a lesão isquémica será interpretada como qualquer lesão em qualquer parte do coração, incluindo as coronárias e incluindo lesões celulares directas devido a p.ex. falta de oxigénio, bem como lesões indirectas.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se à utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas no cérebro de um mamífero, que é um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas

e as suas formas N-óxido. De preferência o mamífero é um ser humano.

As condições relativas ao acidente vascular são, por exemplo, doença arteroesclerótica cerebrovascular, tal como tais como hipoperfusão e êmbolos arteriogénicos; doença da artéria penetrante, embolia cardiogénica, tal como fibrilhação do átrio, doença das válvulas e trombos ventriculares; acidente vascular criptogénico e outras causas mais invulgares, tais como por exemplo estados pró-trombóticos, dissecções, arterites, enxaqueca ou vasoespasma e abuso de drogas. A lesão isquémica é interpretada como sendo qualquer lesão em qualquer parte do cérebro, incluindo lesões celulares directas devido a p.ex. falta de oxigénio e lesões indirectas, p.ex. o aumento da pressão intracraniana.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se à utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para induzir um efeito cardioprotector num mamífero, que é um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido. Por efeito cardioprotector designa-se o efeito em que o tecido cardíaco está mais protegido contra a isquemia do que o tecido cardíaco não protegido.

Noutras concretizações preferidas o órgão é um pulmão, um fígado ou um rim.

A presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica para reduzir as lesões isquémicas num órgão num mamífero, incluindo um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade com eficácia terapêutica de um composto de acordo com a fórmula

(I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico.

De preferência, o órgão é um coração, um cérebro, um fígado, um pulmão ou um rim e o mamífero é um ser humano.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica para reduzir as lesões isquémicas no coração de um mamífero, um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade com eficácia terapêutica de um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico. De preferência o mamífero é um ser humano.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica para reduzir as lesões isquémicas no cérebro de um mamífero, um veículo farmacêuticamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade com eficácia terapêutica de um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico. De preferência o mamífero é um ser humano.

Outra concretização preferida da presente invenção

refere-se a uma composição farmacêutica para um efeito cardioprotector num mamífero, incluindo um veículo farmacologicamente aceitável e, como ingrediente activo, uma quantidade com eficácia terapêutica de um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico. De preferência o mamífero é um ser humano.

Outra concretização preferida da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de uma solução cardioplégica contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido pelo menos um segundo agente terapêutico contendo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico e um veículo adequado.

Numa concretização preferida, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados em combinação, seja simultaneamente como sequencialmente, com um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico. Como agente antitrombótico poderia ser escolhido qualquer agente conhecido por exercer um efeito destes, por exemplo um antagonista da glicoproteína IIb/IXa, um inibidor de trombina, um inibidor do factor Xa, um inibidor da via do factor tecidual, um antagonista do receptor de trombina ou uma heparina de baixo peso molecular. Como factor de crescimento angiogénico poderia ser escolhido um factor de crescimento endotelial vascular (FCEV), tal como os divulgados na GB-2332 373 A (Merck &

Co. Inc.) ou por exemplo é divulgado na WO 98/07832 (Ludwig Institute for Cancer research) ou WO 98/49300 (Collateral Therapeutics). A concretização anterior tem a vantagem de reduzir o risco de síndrome isquémico coronário agudo em pacientes em risco do dito síndrome. Os pacientes em risco incluem os que sofrem de sintomas do síndrome isquémico coronário iniciais e que, por conseguinte, têm mais probabilidades do que os outros que não têm sofrido desses sintomas, de chegar à trombose e lesões isquémicas do tecido. Em especial, destina-se aos pacientes que sofreram um enfarte coronário e recebem a composição farmacêutica de acordo com a concretização anterior no espaço de 6 horas depois do início do enfarte e antes que se instale a formação definitiva do coágulo sanguíneo. A concretização anterior oferece então ao paciente uma probabilidade reduzida de mais formação de coágulos enquanto reduz as lesões dos tecidos e intensifica a reparação dos tecidos. Destina-se também a pacientes em tratamento trombolítico para obstrução arterial periférica ou em geral para tratamento de trombose causada pela libertação de um trombo e obstrução de um vaso sanguíneo craniano.

Portanto, a presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica para o tratamento de um mamífero que sofreu um episódio isquémico, contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção e e pelo menos um segundo agente terapêutico, incluindo um agente antitrombótico e/ou factor de crescimento angiogénico ou os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido e um veículo adequado, bem como à utilização de um composto de acordo com a presente invenção para a medicamento de um medicamento destinado a reduzir

lesões isquémicas cardíacas, incluindo o composto de acordo com a presente invenção e pelo menos um segundo agente terapêutico, incluindo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico.

Especificamente, o composto de acordo com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido e as suas composições podem também ter um elevado potencial na preservação de órgãos doados.

Os compostos para reduzir as lesões isquémicas num órgão de um mamífero de acordo com a presente invenção podem ser administrados per se. No entanto, podem normalmente ser administrados em várias formas farmacêuticas destinadas a serem administradas. Podem-se citar como composições adequadas todas as composições normalmente empregues para medicamentos de administração sistémica. Para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção combina-se uma porção eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sais de adição como ingrediente activo, em mistura íntima com um veículo farmacologicamente aceitável, veículo esse que pode assumir uma vasta variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de unidades adequadas em particular para administração por injeção parentérica ou perfusão. Por exemplo, na preparação das composições, pode-se empregar qualquer um dos meios farmacêuticos habituais. Para composições parentéricas o veículo incluirá normalmente água esterilizada, pelo menos na maior parte apesar de se poderem incluir outros ingredientes, por exemplo para auxiliar a solubilidade. As soluções injectáveis, por exemplo, podem ser preparadas de forma a

que o veículo inclua soro fisiológico, solução de glicose ou uma mistura de soro fisiológico e de solução de glicose. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis, neste caso podem ser empregues veículos líquidos adequados, agentes de suspensão e semelhantes. São também incluídas formas de preparação sólida destinadas a ser convertidas, imediatamente antes da utilização em preparações de forma líquida.

Conforme o modo de administração, a composição farmacêutica incluirá de preferência entre 0,05 e 99 % em peso, mais preferivelmente entre 0,1 e 70 % em peso de um ingrediente activo e entre 1 e 99,95 % em peso, mais preferivelmente entre 30 e 99,9 % em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo todas as percentagens baseadas na composição total.

As doses são escolhidas adequadamente, conforme factores tais como sintomas, idade, peso corporal e métodos de administração, mas no caso de administração por via parentérica, tais como injeções para adultos, 0,01 mg a 1,0 g do composto de acordo com a presente invenção poderão ser administrados por dia, seja de uma só vez seja distribuído por várias administrações. No caso de administração por via oral para adultos, 0,1 mg a 3 g do composto de acordo com a presente invenção podem ser administrados por dia, seja uma só vez seja distribuído por várias administrações.

A composição farmacêutica pode conter adicionalmente vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um agente estabilizante, agente tampão, agente emulsionante, agente regulador da viscosidade, surfactante ou conservante.

De preferência, a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa, por exemplo por meio de

perfusão (administração intravenosa contínua) ou administração em bolus.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se à utilização do composto da fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, bem como qualquer uma das composições farmacêuticas anteriormente mencionadas para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas no coração de um mamífero, de preferência um ser humano.

Mais especificamente, uma concretização preferida da presente invenção refere-se à utilização do composto da fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, bem como qualquer uma das composições farmacêuticas anteriormente mencionadas para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas no cérebro de um mamífero, de preferência um ser humano.

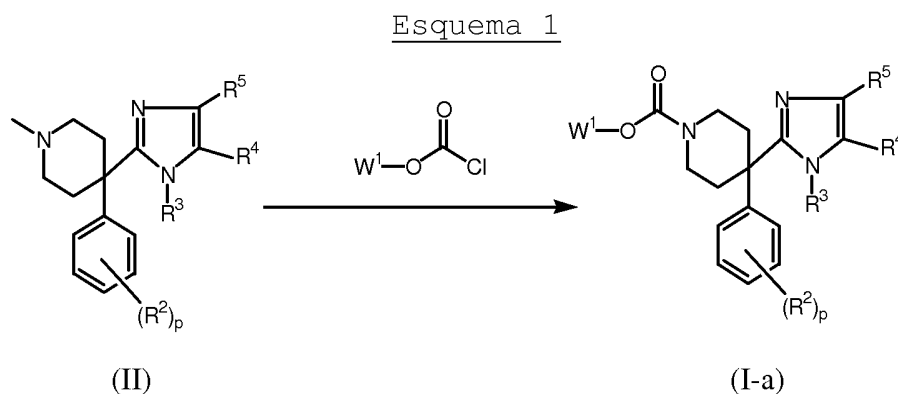
Além disso, a presente invenção refere-se também à utilização do composto da fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, bem como qualquer uma das composições farmacêuticas anteriormente mencionadas para o fabrico de um medicamento para induzir um efeito cardioprotector num mamífero, de preferência um ser humano.

Além disso, a presente invenção refere-se também à utilização de um composto da fórmula (1), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, bem como a qualquer

uma das suas composições farmacêuticas anteriormente mencionadas para o fabrico de um medicamento para o tratamento de um mamífero que tenha sofrido um episódio isquémico, incluindo a administração de quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção e pelo menos um segundo agente terapêutico, incluindo um agente antitrombótico e/ou um factor de crescimento angiogénico ou os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido respectivos e um veículo adequado.

Além disso, a presente invenção refere-se também à utilização do composto da fórmula (I), os seus sais de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, bem como qualquer uma das composições farmacêuticas anteriormente mencionadas para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de um episódio isquémico cardíaco ou cerebral num mamífero.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser geralmente preparados por uma sucessão de etapas, sendo cada das quais conhecida do especialista na técnica. Em particular, os compostos de acordo com a fórmula (I-a) podem ser preparados por meio de reacção de um intermediário da fórmula (II), de acordo com o esquema reaccional (1), reacção que é executada num solvente adequado inerte à reacção, tal como tolueno, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina. No esquema reaccional (1) todas as variáveis são definidas como na fórmula (I) e W^1 em conjunto com a fracção a que está ligado é igual a R^1 , exemplos de W^1 são alquilo, Ar ou Het. Um exemplo de $W^1OC(=O)Cl$ é o cloroformiato.



Os compostos de acordo com as fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h) podem também ser preparados por meio da reacção de um intermediário da fórmula (III) de acordo com qualquer uma das reacções indicadas no esquema reaccional (2). Nas reacções mencionadas todas as variáveis são definidas tal como na fórmula (I) e W^1 em conjunto com a fracção a que está ligado é igual a R^1 ;

exemplos de W^1 são o alquilo, Ar ou Het.

A reacção (a) é realizada num solvente adequado tal como dicloroetano e com BOC_2O . A reacção é efectuada convenientemente durante várias horas sob refluxo.

A reacção (b) é realizada num solvente adequado tal como THF. A reacção é efectuada convenientemente durante várias horas à temperatura ambiente.

A reacção (c) é realizada num solvente adequado tal como diclorometano, na presença de uma base adequada, tal como Et_3N à temperatura ambiente durante uma hora.

A reacção (d) é realizada num solvente adequado, tal como THF ou DMF à temperatura ambiente durante várias horas, sem necessidade de uma base.

A reacção (e) é realizada tanto em acetona sob refluxo ou em DMF na presença de uma base adequada, tal como carbonato de potássio e pode ser convenientemente realizada a 80 °C.

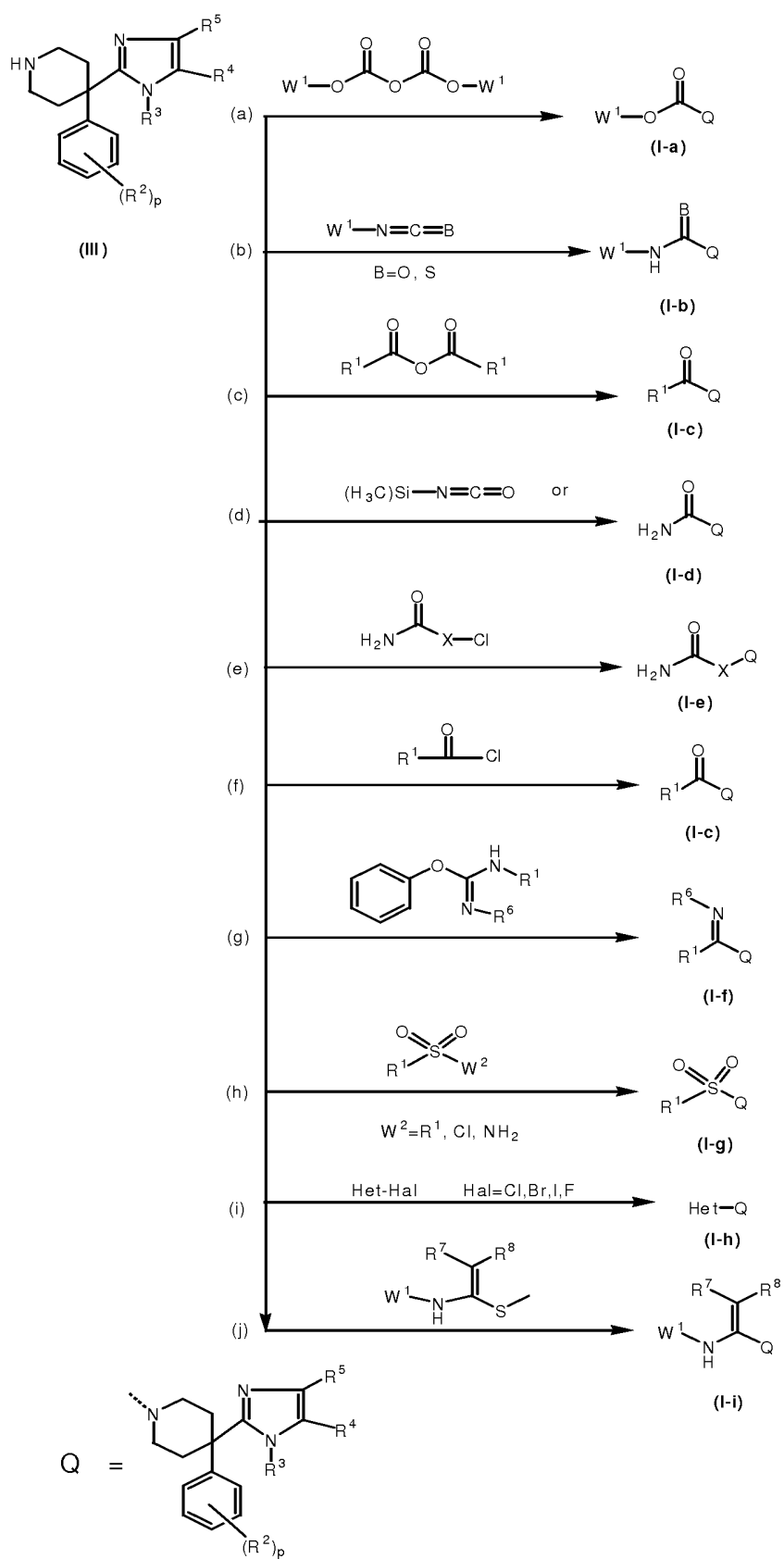
A reacção (f) é realizada num solvente adequado tal como diclorometano, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina à temperatura ambiente durante cerca de 30 a 120 minutos.

A reacção (g) é realizada num solvente adequado tal como acetonitrilo sob refluxo durante 24 horas.

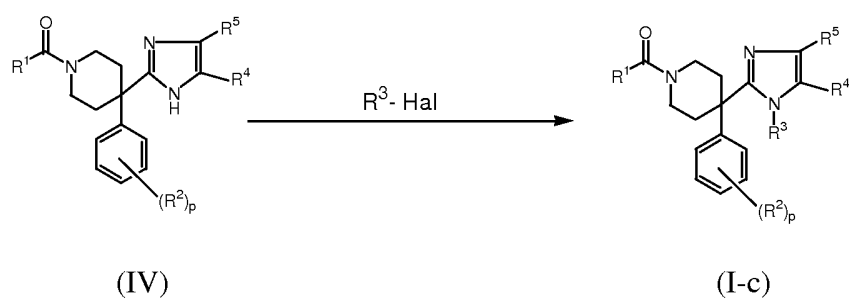
A reacção (h) é realizada sob diferentes condições conforme o R^1 ; por exemplo se $R^1=CF_3$ a reacção é realizada na presença de trietilamina em diclorometano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Para $R^1=NH_2$, a reacção é conduzida em dioxano durante 12 horas à temperatura de refluxo. Para $R^1=CH_3$ a reacção é conduzida em diclorometano à temperatura ambiente durante 3 horas na presença de trietilamina. A reacção (i) é realizada num solvente adequado tal como isopropanol sob temperatura de refluxo durante 12 a 36 horas.

A reacção (j) é realizada num solvente adequado tal como acetonitrilo à temperatura de refluxo durante 24 horas.

Esquema 2



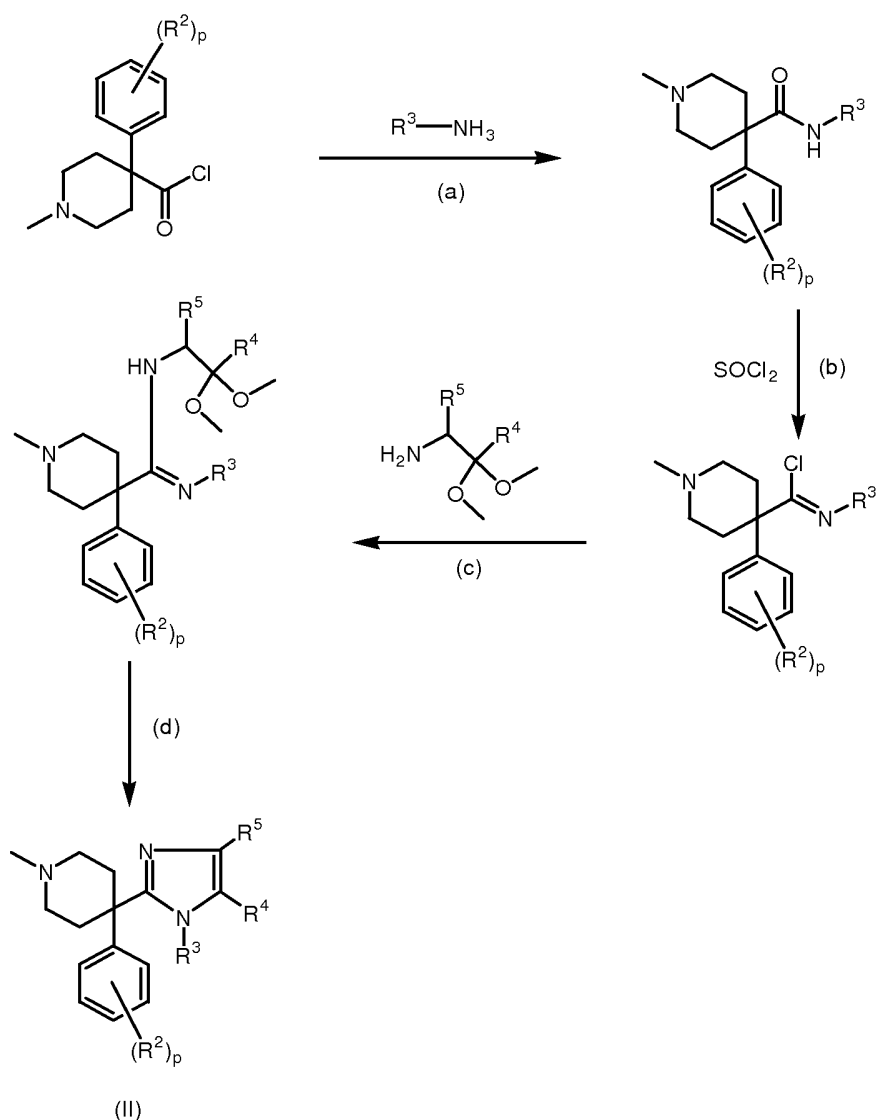
Os compostos de acordo com as fórmulas (I-c) podem também ser preparados por meio de reacção de um intermediário da fórmula (IV) com um haleto. Na reacção mencionada, todas as variáveis são definidas tal como na fórmula (I). A reacção é realizada com uma base, tal como NaH (60 % em óleo mineral) e num solvente inerte à reacção, tal como DMF ou THF.



O material de partida e os compostos intermediários de acordo com as fórmulas (II), (III) e (IV) são compostos que ou estão disponíveis no comércio ou podem ser preparados de acordo com os processos de reacção convencionais, geralmente conhecidos na técnica.

Os compostos intermediários da fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o esquema de reacção seguinte (4), em que todas as variáveis são tal como definido na fórmula (I):

Esquema 4

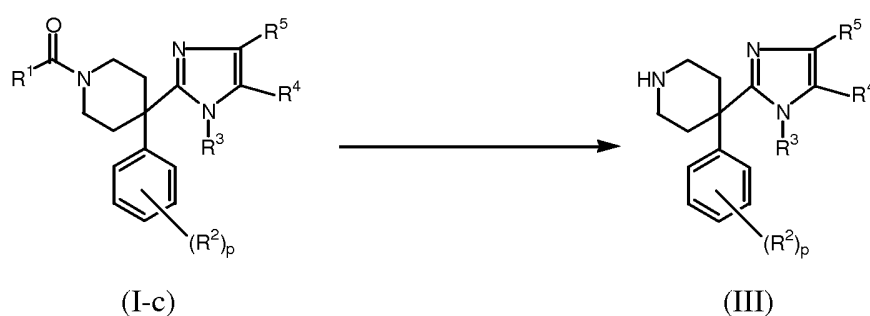


O esquema da reacção 4 inclui uma etapa (a) em que um cloreto de acilo, do tipo apresentado, é feito reagir com uma amina primária substituída, p.ex. benzilamina, na presença de uma base adequada, tal como Et_3N e num solvente adequado inerte à reacção, tal como diclorometano. A reacção pode ser adequadamente realizada à temperatura ambiente.

Numa etapa seguinte (b), o aducto obtido na etapa (a) é aquecido sob refluxo com $SOCl_2$, após o que o produto obtido é feito reagir com 2,2-dimetoxietilamina adequadamente

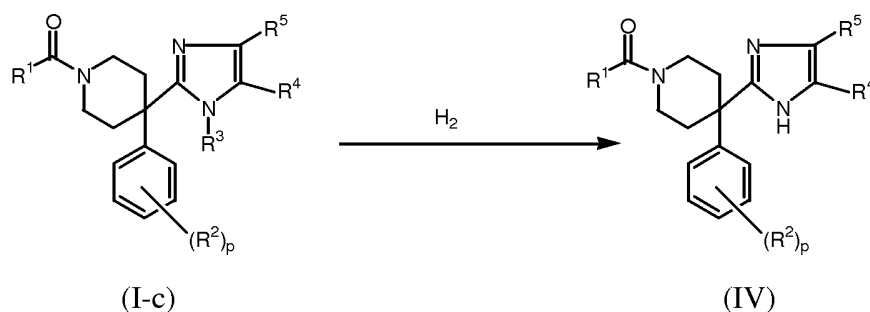
substituída, num solvente inerte à reacção, tal como DMF, por exemplo à temperatura ambiente (etapa c). Na etapa (d) o aducto obtido na etapa (c) é ciclicizado em HC para se obter a fracção imidazolilo substituída.

Os compostos intermediário da fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos de acordo com a fórmula (I-c) reduzindo selectivamente a fracção alquiloxycarbonilo da fracção piperidinilo, de acordo com a seguinte reacção:



A reacção é realizada na presença de uma base adequada, tal como KOH, hum solvente inerte à reacção adequado, tal como 2-propanol e à temperatura de refluxo.

Os compostos intermediários de acordo com a fórmula (IV) podem ser preparados por meio da hidrogenação de compostos de acordo com a fórmula (I-c) de acordo com a seguinte reacção:



em que todas as variáveis são definidas tal como na fórmula (I). A reacção é realizada na presença de um catalisador,

tal como Pd/C (10 %), em metanol a uma temperatura moderadamente elevada.

É evidente que nas reacções anteriores e seguintes, os produtos da reacção podem ser isolados a partir do meio de reacção e, em caso de necessidade, podem ser purificados em maior grau de acordo com as metodologias conhecidas em geral na técnica, tais como extracção, cristalização e cromatografia. É também evidente que os produtos da reacção que se encontram em mais do que uma forma enantiomérica podem ser isolados a partir da sua mistura por meio de técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativo.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a presente invenção.

Parte experimental

No caso de alguns compostos, a configuração estereoquímica absoluta do(s) seu(s) átomo(s) de carbono estereogénico(s) não foi determinada experimentalmente. Nesses casos, a forma estereoquimicamente isomérica isolada em primeiro lugar é designada como "A" e a segunda como "B" sem se fazer mais referências à configuração estereoquímica real. No entanto, as formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas sem ambiguidades por um especialista na técnica, recorrendo a métodos conhecidos na técnica tal como, por exemplo difracção por raios X. O método de isolamento é descrito de forma pormenorizada em seguida.

Doravante "DMF" é definido como N,N-dimetilformamida, "THF" é definido como tetra-hidrofurano e "DIPE" é definido como éter diisopropílico.

A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

Cloreto de 1-metil-4-fenil-4-piperidinacarbonilo (0,49 mol) foi adicionado por porções à temperatura ambiente a uma mistura sob agitação de benzenometanamina (0,49 mol) e N,N-dietiletanamina (1,223 mol) em CH_2Cl_2 (2,500 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionaram-se K_2CO_3 (150 g) e H_2O . A mistura foi agitada e separada nas suas camadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 144 g (95 %) de 1-metil-4-fenil-N-(fenilmetil)-4-piperidina-carboxamida (interm. 1).

Exemplo A2

Uma mistura do intermediário 1 (0,47 mol) em SOCl_2 (750 ml) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 1 hora. O solvente foi evaporado. Adicionou-se tolueno por duas vezes e evaporou-se novamente. Rendimento: 190 g (100 %) de monocloridrato de N-[cloro(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)metileno]-benzenometanamina (interm. 2).

Exemplo A3

Uma mistura de intermediário 2 (0,47 mol) em DMF (750 ml) foi arrefecida num banho de gelo. 2,2-dimetoxietanamina (0,54 mol) dissolvido em DMF foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada durante à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado. Rendimento: 210 g (100 %) de dicloridrato de N-(2,2-dimetoxietil)-1-metil-4-fenil-N'-(fenilmetil)-4-piperidinecarboximidamida (interm. 3).

Exemplo A4

Uma mistura do intermediário 3 (0,47 mol) em HCl 6N (1.500 ml) foi agitada até se obter uma solução enevoadada, depois foi lavada com CH₂Cl₂ (900 ml), agitada a 80 °C durante 1 hora, arrefecida, alcalizada com uma solução de NaOH 50% e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. O precipitado foi removido por precipitação e seco. Rendimento: 38,3 g (25 %) de 1-metil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]piperidina (interm. 4).

Exemplo A5

Uma mistura do composto I (0,089 mol) em metanol (250ml) foi hidrogenada a 50°C com Pd/C 10% (3g) como catalisador. Após absorção de hidrogénio (1 equivalente) o catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH₃CN. O precipitado foi removido por precipitação e seco. Rendimento: 23,89g (90%) de 4-fenil-4-(1H-imidazol-2-il)-1-piperidinecarboxilato de etilo (interm. 5).

Exemplo A6

Uma mistura do intermediário 5 (0,026 mol) e KOH (0,26 mol) em 2-propanol (150ml) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 10 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi recolhido com H₂O e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 9,4 g de 4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]piperidina (interm. 6).

Exemplo A7

Reacção sob atmosfera de N_2 . A mistura do intermediário 5 (0,0033 mol) em DMF (5 ml) e THF (5 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de NaH, 60% em óleo mineral (0,004 mol) em THF (10 ml), agitada à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Depois, uma solução de 4-(acetiloxi)benzeno-metanol (0,004 mol) em THF foi adicionada gota a gota e a mistura reaccional resultante foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia curta em coluna aberta sobre gel de sílica (eluente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 95/5). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 1,33 g de 4-fenil-4-[1-((4-metilcarboxi)fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinecarboxilato de etilo (interm. 7).

B. Preparação dos compostos finais

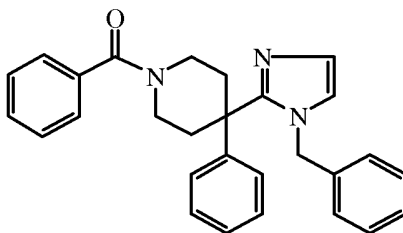
Exemplo B1

Uma mistura do intermediário 4 (0,05 mol) e *N,N*-dietiletanamina (0,15 mol) em tolueno (750 ml) foi agitada a 100 °C. Foi adicionado cloroformato de etilo (0,25 mol) gota a gota e a mistura reaccional foi agitada e aquecida sob refluxo durante 1 hora e depois arrefecida. A mistura foi vertida para uma solução aquosa de K_2CO_3 (35 g de K_2CO_3). As fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica num filtro de vidro (eluente: CH_2Cl_2/C_2H_5OH 98/2). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH_3CN , separado por filtração e seco. Rendimento: 16,7 g (86%) de 4-fenil-4-[1-

(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de etilo (composto 1).

Exemplo B2

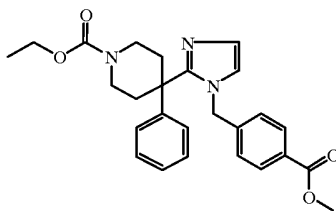
A preparação do composto 2



cloreto de benzoílo (0,0023 mol) foi adicionada a uma mistura do intermediário 6 (0,0019 mol) e *N,N*-dietiletanamina (0,0024 mol) em CH_2Cl_2 (15 ml), agitada à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada durante 30 min. à temperatura ambiente. Adicionou-se água. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia curta em coluna aberta sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). As fracções puras foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado a partir de *n*-hexano, separado por filtração e seco. Rendimento: 0,42 g (52%) do composto 2; p.f. 122,7°C.

Exemplo B3

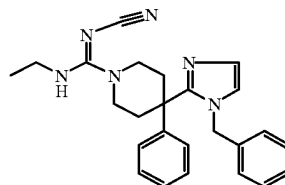
A preparação do composto 3



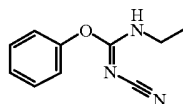
Reacção sob atmosfera de N_2 . Uma solução do intermediário 5 (0,0054 mol) em DMF (10 ml) e THF (10 ml) foi adicionada gota a gota a NaH (0,00624 mol) em THF (30 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois, 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,00624 mol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota e a mistura reaccional foi agitada a 60 °C durante 3 horas. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia curta em coluna aberta sobre gel de sílica (eluente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 98/2). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, separado por filtração e seco. Rendimento: 1,7 g (70%) do composto 3; p.f. 149,1 °C.

Exemplo B4

A preparação do composto 4



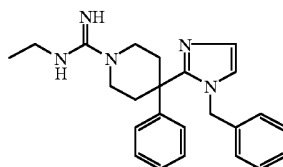
Uma mistura do intermediário 6 (0,0059 mol) e



(0,0059 mol) em CH_3CN (70 ml) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 24 horas. O solvente foi evaporado. Adicionou-se água. Esta mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4 , anidro), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, separado por filtração e recristalizado a partir de CH_3CN , separado por filtração e seco. Rendimento: 0,33 g do composto 4; pf. 84,2 °C.

Exemplo B5

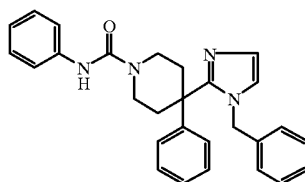
A preparação do composto 5



Uma mistura do composto 4 (0,0001 mol) em HCl 6N (22,8 ml) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 4 horas. A mistura reaccional foi alcalizada, depois foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (Na₂SO₄, anidro), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado a partir de DIPE, separado por filtração e seco. Rendimento: 0,24 g (62%) do composto 5.

Exemplo B6

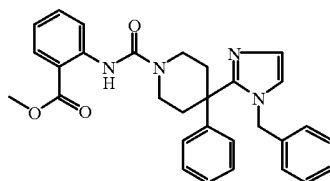
A preparação do composto 6



Isocianatobenzeno (0,0094 mol) foi adicionado gota a gota ao intermediário 6 (0,0094 mol) em THF (50 ml) e a mistura reaccional foi agitada durante 30 min. à temperatura ambiente. Adicionou-se água e esta mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo sólido foi lavado com 2-propanona, separado por filtração e seco. Rendimento: 2,7 g (68%) do composto 6.

Exemplo B7

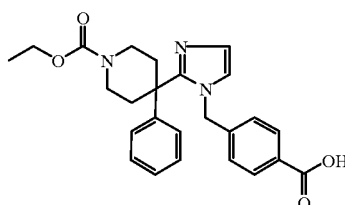
A preparação do composto 7



2-isocianatobenzeno de metilo (0,0007 mol) foi adicionado ao intermediário 6 (0,0007 mol) em THF (10 ml) e a mistura reaccional foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água e esta mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,4 g) foi purificado por HPLC sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,2 g (66%) do composto 7.

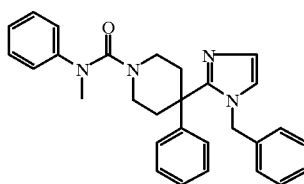
Exemplo B8

a) A preparação do composto 8



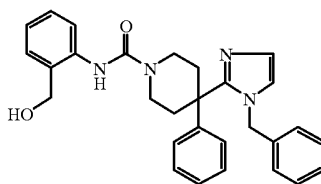
Uma mistura do composto 3 (0,002 mol) e LiOH (0,02 mol) em THF (11 ml) e H_2O (11 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se H_2O . Ajustou-se o pH da mistura a 6 e depois extraiu-se com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 . Rendimento: 0,72g (83%) do composto 8; p.f. $251,6^\circ\text{C}$.

b) A preparação do composto 9



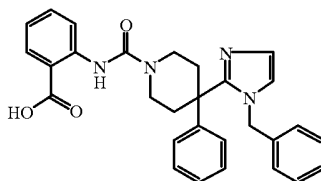
Reacção sob atmosfera de N_2 . Uma solução de NaH a 60% (0,000642 mol) em DMF (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente. Uma solução do composto 6 (0,000642 mol) em DMF (8 ml) foi adicionada gota a gota e a mistura reaccional foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. CH_3I (0,001284 mol) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada a $60^\circ C$ num recipiente de pressão de Parr durante 2 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de elevado rendimento sobre gel de sílica (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,14 g (49%) do composto 9.

c) A preparação do composto 10



$LiAlH_4$ 1M em THF (0,000444 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução do composto 7 (0,000404 mol) em THF (5 ml), agitada a $0^\circ C$. A mistura reaccional foi agitada durante 30 min a $0^\circ C$. A mistura foi tratada com solução de NH_4Cl aquosa a 10% e extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por CC-TLC num Chromatotron (eluente: CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4). As fracções desejadas foram recolhidas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de CH_3OH/H_2O , separado por filtração e seco. Rendimento: 0,020 g (10%) do composto 10.

d) A preparação do composto 11



LiOH (0,001423 mol) foi adicionado por porções a uma solução do composto 7 (0,0006469 mol) em dioxano/H₂O 1/1 (6 ml). A suspensão resultante foi agitada durante 18 hora à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em água, depois foi extraído com uma mistura de EtOAc e 1-butanol. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recolhido em 1 N HCl, depois foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de Et₂O/CH₂Cl₂, separado por filtração e seco. Rendimento: 0,16 g (51 %) do composto 11.

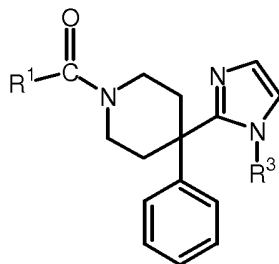
Exemplo B9

LiOH (0,018 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 7 (0,0018 mol) em THF (10 ml) e H₂O (10 ml). A mistura reaccional foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água. Adicionou-se CH₂Cl₂. A mistura reaccional foi extraída. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo branco, sólido foi lavado com metanol e CH₂Cl₂, depois foi seco. Rendimento: 0,54 g de 4-fenil-4-[1-(4-hidroxifenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de etilo (composto 12).

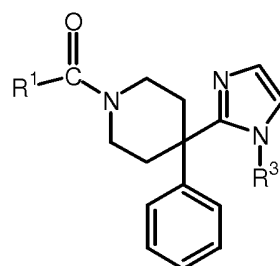
Foram preparados os compostos apresentados em seguida, listados nos quadros 1 a 5:

(Todos os pontos de fusão (p.f.) estão em °C)

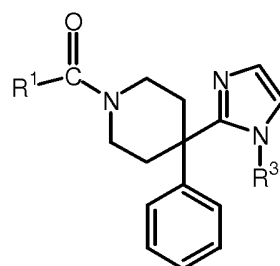
Quadro 1:



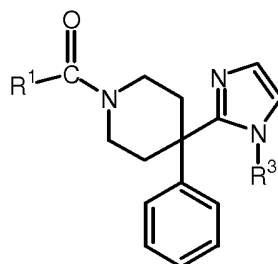
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
110	B2	---H		
13	B1			
14	B3			p.f.=137
1	B1			
12	B9			
15	B3			
16	B3			p.f.=117
17	B3			p.f.=127
18	B3			p.f.=125



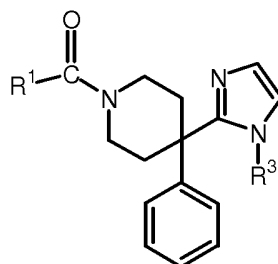
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
8	B6			p.f.=252
3	B3			p.f.=149
19	B3			
20	B3			
21	B3			
22	B3			
23	B3			p.f.=199
112	B3			p.f.=128
24	B1			p.f.=130



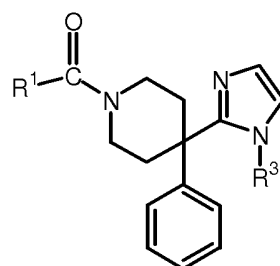
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
25	B1			p.f.=160
26	B2			p.f.=133
27	B1			p.f.=80
28	B1			p.f.=215
29	B2			p.f.=111
30	B3			
31	B3			
32	B1			
33	B2	CH ₃ ---		p.f.=183
34	B2	CH ₃ CH ₂ ---		p.f.=133
35	B2	Isopropilo---		p.f.=107



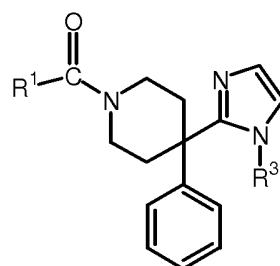
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
36	B2			p.f.=111
37	B2	Terc-butilo---		p.f.=165
2	B2			p.f.=123
38	B3			
39	B3			
40	B3			
41	B3			
42	B2			p.f.=151
43	B2			p.f.=79



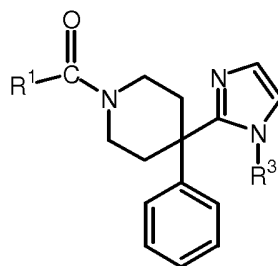
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
44	B2			p.f.=149
45	B2			
46	B2	NH ₂ ---		p.f.=208
47	B2			p.f.=144
48	B2			
49	B2			
50	B2			
51	B2			
6	B6			
52	B3			



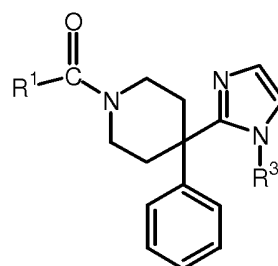
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
53	B3			
54	B3			
55	B3			
56	B3			
57	B3			
58	B3			
59	B3			
60	B3			
61	B3			
62	B3			



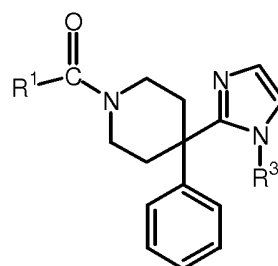
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
63	B3			
64	B2			
65	B2			
66	B2			
67	B2			
68	B2			
7	B7			
69	B2			
7	B2			



Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
70	B2			
71	B2			
72	B2			
73	B2			
74	B2			
10	B6			
75	B2			
76	B2			

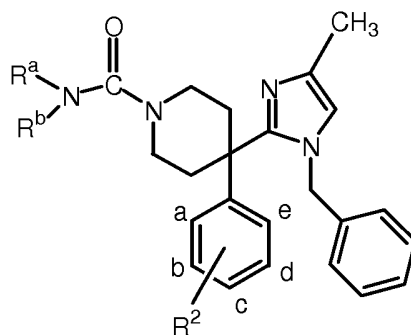


Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
77	B2			
11	B6			
78	B2			
79	B2			
9	B6			
80	B2			
81	B2			
113	B2			
82	B2			



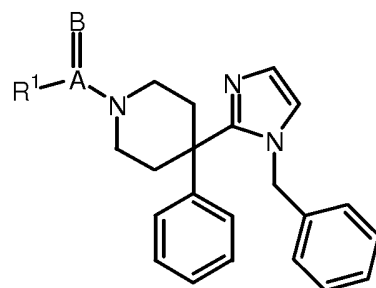
Comp.n°.	Exp.n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. Fis.
83	B2			p.f.=74
84	B2			
85	B2			p.f.=165
86	B2			
87	B2			

Quadro 2:



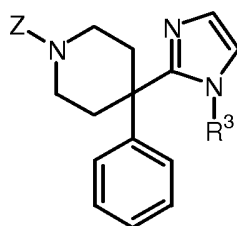
Comp. n°.	Exp. N°.	R ^a ---	R ^b ---	R ² ---	Posição de R ²	Dados Fis.
88	B3		H		c	
89	B3		H	---F	c	
90	B3		H	---F	a	
114	B3			-	-	
115	B3		H	-	-	

Quadro 3:



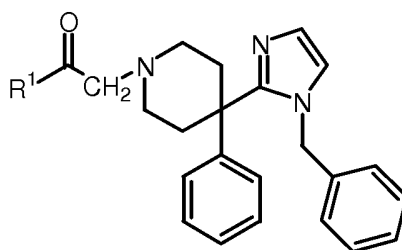
Comp. n°.	Exp. N°.	A=B	R ¹ -----	Dados Fis.
5	B5	C=NH		
91	B5	C=N-H		
4	B4	C=N-CN		p.f.=84
92	B4	C=N-CN		
93	B4	C=C-NO ₂		
95	B2	C=S		p.f.=172
96	B2	C=S		
94	B2	SO ₂	---CH ₃	p.f.=167
97	B2	SO ₂	---NH ₂	p.f.=212
111	B2	SO ₂	---CF ₃	p.f.=104
98	B2	SO ₂		

Quadro 4



Comp. N°.	Exp. N°.	Z (A=B e R ¹ juntos)	R ³ ----	Dados Fis.
99	B3			
100	B3			
101	B3			
102	B3			
103	B2			p.f.=204
104	B2			p.f.=181
105	B2			p.f.=190
106	B2			p.f.=107

Quadro 5:



Comp. n°.	Exp. N°.	R ¹ -----	Dados Fis.
107	B3	---OH	
108	B2		p.f.=105
109	B2	---NH ₂	P.f.=136

C. Exemplos farmacológicos

As propriedades farmacológicas foram examinadas em busca de ligação por radioligandos bem como análises de ligação GTPγS dos compostos seleccionados nos receptores de opióides δ, κ e μ humanos clonados, expressos em linhas de células de mamífero. Uma segunda sinalização mensageira foi medida em preparações de membrana via estimulação da ligação [³⁵S]GTPγS. Nesta análise funcional foram investigadas as propriedades agonista e antagonista dos compostos.

Utilizou-se DPDPE ((D-pen^{2,5})encefalina) como o agonista de referência e naltrindole como o antagonista de referência para o receptor opióide δ (Malatynska E., Wang Y., Knapp R.J., Santoro G., Li X, Waite S., Roeske W.R., Yamamura H.I.: Human δ opioid receptor: a stable cell line for functional studies of opioids. NeuroReport 6, 613-616, 1995) e (Portoghese P.S, Sultana M, Takemori A.E.: Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide δ

opioid receptor antagonist. Eur. J. Pharmacol. 146, 185-186, 1988) e U69593 e nor-binaltorfimina (nor-BNI) foram utilizados para o receptor opióide κ como o agonista e antagonista de referência, respectivamente. Para o receptor opióide μ , utilizou-se morfina como o agonista de referência e naloxona como o antagonista de referência (Alt A., Mansour A., Akil H, Medzihradsky F., Traynor J.R., Woods J.H.: Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio)triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned Mu receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 282-288, 1998) e (Smart D., Hirst R.A., Hirota K., Grandy D. K, Lambert D.G.: The effects of recombinant rat μ -opioid receptor activation in CHO cells on phospholipase C, [Ca²⁺]I and adenylyl cyclase. Br. J Pharmacol. 120, 1165-1171, 1997).

C.1. Materiais e métodos

Cultura de células

Células CHO, transfectadas permanentemente com o receptor opióide κ ou μ foram cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)/mistura de nutrientes Ham's F12 (proporção 1:1) suplementado com 10 % de soro fetal de bovino inativado com calor e uma solução de antibióticos contendo 100 IU/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de sulfato de estreptomicina, 110 μ g/ml de ácido pirúvico e 300 μ g/ml de L-glutamina. Células glioma C6, transfectadas permanentemente com o receptor opióide δ , necessitaram de um meio DMEM enriquecido com 10% de soro fetal de vitela inativado termicamente e a solução de antibióticos descrita anteriormente.

Preparação de membrana

As membranas são preparadas como fracções particuladas totais. Todas as linhas de células foram cultivadas até 90% de confluência em placas de Petri de 145 mm e foram tratadas com butirato de sódio 5 mM, 24 horas antes da recolha. O meio de cultura foi removido e as células foram lavadas com soro fisiológico com tampão de fosfato gelado (PBS p/o Ca^{2+} e Mg^{2+}), foram raspadas das placas em tampão de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 e recolhidas por meio de centrifugação (10 minutos a 16,000 rpm a 4°C). O aglomerado de células foi ressuspensão em tampão hipotónico de Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 e re-homogeneizado com um homogeneizador Ultra Turrax. O homogeneizado foi centrifugado a 18000 rpm durante 20 minutos a 4°C. O aglomerado final foi ressuspensão em tampão de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 e guardado em aliquotas a -70 °C.

Realizou-se uma determinação de proteínas com uma análise de proteínas Biorad (Bradford) com albumina de soro de bovino (BSA) como padrão (Bradford, M.M.: A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochem. 72: 248-254, 1976).

C.2. Ligação do radioligando

Foram realizadas experiências de ligação do radioligando preliminares para revelar as condições óptimas de análise para estes subtipos do receptor de opióides nas suas membranas correspondentes de células de mamífero.

A inibição competitiva de [^3H]DPDPE pelos compostos foi realizada com uma concentração do radioligando de 2 nM ($K_d = 1,7$ nM) e várias concentrações em singleto dos compostos,

estendendo pelo menos 3 ordens de magnitude em torno do valor pIC_{50} . Para ligação de competição no receptor κ e μ [3H]U69593 ($K_d = 0,4$ nM) e [3H]DAMGO ($K_d = 0,6$ nM) foram utilizados respectivamente a uma concentração de 1 nM. As membranas foram descongeladas em gelo e diluídas num tampão Tris-HCl de 50 mM, pH 7,4. Para o receptor opióide δ , este tampão de incubação foi suplementado com 2 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA e 0,1% de BSA. Ligação não específica foi definida na presença de 1 μ M de naltrindole, spiradoline e dextromoramida para o receptor opióide δ , κ e μ , respectivamente. Constatou-se que uma incubação de 1 hora a 25°C era óptima para as análises de ligação competitiva para todos os três subtipos de receptor. As análises foram realizadas num volume final de 500 μ l. A reacção foi concluída por meio de filtração rápida num UniFilterTM-96, GF/BTM sob pressão reduzida, com um Filtermate 196 (Packard). A quantidade de radioactividade ligada na unidade de filtração foi determinada depois da secagem do filtro e adição de agente cintilante (Microscint-O; Packard) por meio de contagem da cintilação em líquido.

C.3. Ligação [^{35}S]GTP γ S

A determinação da ligação [^{35}S]GTP γ S às proteínas G foi efectuada com um procedimento de Lazareno modificado (Lazareno S.: Measurement of agonist-stimulated [^{35}S]GTP γ S binding to cell membranes. Meth. Molec. Biol. 106, 231-243, 1999).

Em experiências de ligação de [^{35}S]GTP γ S preliminares, as condições de análise foram optimizadas o que resultou na escolha dos seguintes tampões: 20 mM Hepes com 100 mM NaCl, contendo 3 μ M GDP e 1 mM $MgCl_2$ para o receptor opióide μ membranas CHO, contendo 10 μ M GDP e 1 mM $MgCl_2$ para o

receptor opióide δ membranas celulares glioma C6 e 10 μ M GDP e 0,3 mM $MgCl_2$ para o receptor opióide κ membranas CHO. As misturas de análise continham 10 μ g de proteína de membrana. Adicionou-se mais 10 μ g/ml de saponina às membranas diluídas como detergente para maximizar a penetração de [35 S]GTP γ S através das membranas.

Para testar a actividade agonista, 175 μ l de membranas diluídas foram pré-incubadas no tampão descrito anteriormente juntamente com 25 μ l de tampão e 25 μ l de concentrações variadas dos compostos num volume total de 225 μ l. Para as actividades antagonistas, os 25 μ l da adição de tampão foram substituídos pelo agonista de referência para estimulação dos níveis basais. Para todas as três linhas de células, a concentração de 300 nM de DPDPE, U69593 e morfina foram utilizados para os seus subtipos correspondentes de receptor. Passado um período de pré incubação de 20 minutos a 37°C, adicionaram-se 25 μ l de [35 S]GTP γ S até atingir uma concentração final de 0,25 nM e as misturas de análise foram ainda incubadas durante 20 minutos a 37°C. Os [35 S]GTP γ S ligados e livres foram separados por meio de filtração rápida num UniFilterTM-96, GF/BTM sob pressão reduzida, com um Filtermate 196 (Packard). A quantidade de radioactividade ligada na unidade de filtração foi determinada depois da secagem do filtro e adição de agente cintilante (Microscint-O; Packard) por meio de contagem da cintilação em líquido.

A ligação basal [35 S]GTP γ S foi medida na ausência de compostos. A estimulação por agonista foi calculada como aumento da percentagem acima dos níveis basais. As curvas de resposta da concentração do agonista sigmóide para aumentos nas curvas de ligação [35 S]GTP γ S e inibição antagonista, para a inibição da ligação estimulada pelo

agonista de referência [³⁵S]GTPγS foram analisadas por regressão não linear com um programa GraphPad Prism. Os dados foram recolhidos de experiências independentes e os diferentes pontos de concentração foram calculados em duplicado.

C.4. Resultados

Todos os compostos de acordo com a presente invenção apresentaram um valor pIC₅₀ de pelo menos 6 para o receptor opióide delta e um valor pIC₅₀ de 6 ou inferior tanto para o receptor mu como kappa.

Os compostos listados no quadro 6 apresentaram um valor pIC₅₀ entre 7 e 8 para o receptor opióide delta e um valor pIC₅₀ de 6 ou inferior tanto para o receptor mu como kappa.

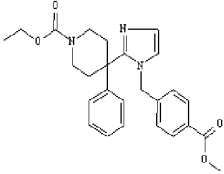
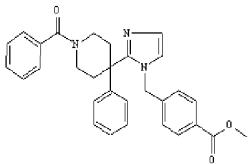
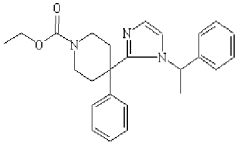
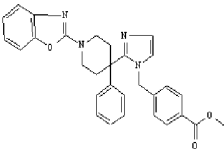
Os compostos listados no quadro 7 apresentaram um valor pIC₅₀ maior que 8 para o receptor opióide delta e um valor pIC₅₀ de 6 ou inferior tanto para o receptor mu como kappa. A selectividade do receptor opióide delta em comparação com o receptor opióide mu chega até 600.

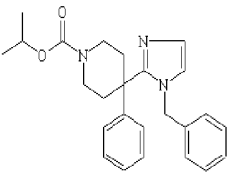
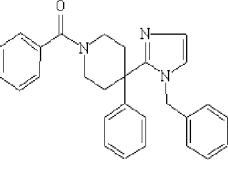
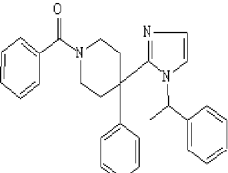
Quadro 6: Os valores pIC₅₀ para o ensaio do agonista do receptor opióide delta.

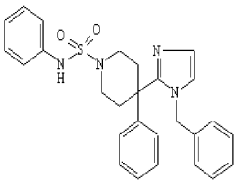
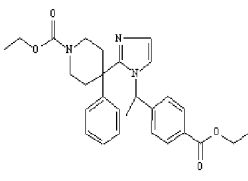
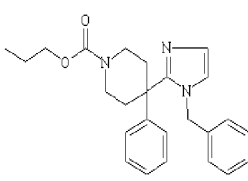
Comp. N°.	pIC ₅₀	Comp. N°.	pIC ₅₀
43	7,9	22	7,3
17	7,9	87	7,3
30	7,9	45	7,3
105	7,9	51	7,3

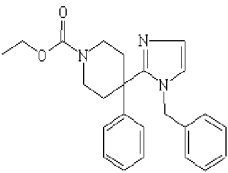
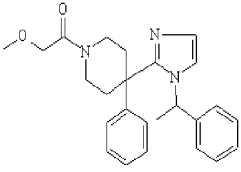
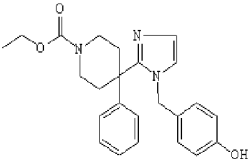
78	7,9	4	7,3
101	7,8	55	7,3
28	7,8	71	7,3
11	7,8	99	7,3
29	7,8	34	7,2
67	7,8	72	7,2
7	7,7	81	7,2
9	7,7	64	7,2
52	7,7	18	7,2
103	7,7	42	7,2
26	7,7	10	7,2
27	7,7	33	7,1
15	7,6	37	7,1
69	7,6	80	7,1
50	7,6	90	7,1
32	7,6	56	7,1
93	7,5	47	7,1
65	7,5	43	7,1
84	7,5	48	7,1
66	7,5	79	7,0
75	7,4	111	7,0
13	7,4	7	7,0
76	7,4	68	7,0
96	7,4	95	7,0
94	7,4	92	7,0
70	7,4	49	7,0
36	7,3	74	7,0

Quadro 7: Resultados do ensaio da ligação do receptor agonista (pIC_{50}) e ligação de transporte do sinal (pIC_{50}).
N.d.: não determinado

Comp. N°.	Fórmula	Ligação do receptor agonista (pIC_{50})			Ligação do transporte de sinal (pIC_{50})	
		delta	mu	kappa	Agonista delta	Antag. delta
3		8,8	6	n.d.	7,3	5
38		8,7	6	n.d.	n.d.	n.d.
20		8,6	6	n.d.	7	5
102		8,5	6	n.d.	n.d.	n.d.

Comp. N°.	Fórmula	Ligação do receptor agonista (pIC ₅₀)			Ligação do transporte de sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Agonista delta	Antag. delta
25		8,4	6	n.d.	6,9	5
2		8,3	6	n.d.	6,8	5
41		8,3	6	n.d.	n.d.	n.d.

Comp. N°.	Fórmula	Ligação do receptor agonista (pIC ₅₀)			Ligação do transporte de sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Agonista delta	Antag. delta
98		8,2	5,6	5,8	6,1	5
19		8,2	6	n.d.	6,5	5
24		8,2	6	n.d.	6,9	5

Comp. N°.	Fórmula	Ligação do receptor agonista (pIC ₅₀)			Ligação do transporte de sinal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Agonista delta	Antag. delta
1		8,1	5	6,3	n.d.	5
31		8,1	6	n.d.	n.d.	n.d.
12		8,0	6	n.d.	7	5

D. Experiências Clínicas: Isquemia cardíaca

D.1. Modelo rato-Langendorff

Composto testados

Os compostos 1, 24 e 25 foram testados.

Modelo

Um coração de rato é dissecado rapidamente, preso pela aorta a uma cânula e perfundido com um tampão fisiológico (tampão de Krebs-Henseleit modificado: NaCl 118 mmol/l, KCl 4,7 mmol/l, MgSO₄ 1,2 mmol/l, KH₂PO₄ 1,2 mmol/l, CaCl₂ 1,8 mmol/l, NaHCO₃ 23 mmol/l, glucose 11 mmol/l) sem sangue sob 80 mmHg de pressão de perfusão. O oxigénio é dissolvido no tampão fisiológico. O átrio do coração é estimulado a 350 batimentos por minuto. Um balão que pode ser opcionalmente cheio (carga prévia de ajuste) é inserido no ventrículo esquerdo. A pressão diastólica e a pressão desenvolvida são medidos bem como a taxa máxima de desenvolvimento de pressão como escala da contractilidade (inotropismo) e a taxa mínima de queda da pressão como escala da descontração. As vantagens do modelo são: o coração é isolado e estudado em circunstâncias controladas, sem interacção com outros órgãos e o método é razoavelmente rápido e barato. As desvantagens são: não há perfusão do sangue só com oxigénio dissolvido, por conseguinte maiores caudais coronários com considerável vasodilatação do sistema coronário, um sistema sem metabolismo e sem interacção com outros órgãos e um modelo animal pequeno, relativamente afastado da realidade clínica.

Protocolo

O período de estudo da isquemia é de 20 minutos. As medições depois do período de estudo da isquemia (fase de reperfusão) duram sempre 40 minutos. As medições feitas antes os período de estudo da isquemia duram 30 minutos e são realizados depois da estabilização. No grupo de pré condicionamento isquémico mediram-se os seguintes parâmetros durante estes 30 minutos: 10 minutos base de

referência, 5 minutos isquemia, 5 minutos reperfusão, 5 minutos isquemia e 5 minutos reperfusão. No grupo dos compostos de acordo com a presente invenção (4 μg /500 ml de solução tampão) existe uma primeira base de referência de 15 minutos seguida de 15 minutos de tratamento. Consequentemente, tudo é sincronizado.

Resultados

A recuperação da função contráctil dos corações isolados tratados com os compostos de acordo com a presente invenção é pelo menos tão boa quanto no grupo do pré condicionamento isquémico. Deve-se realçar, porém, que a administração dos compostos de acordo com a presente invenção produz efeitos inotrópicos negativos tal como é revelado pelo aumento da pressão diastólica final no ventrículo esquerdo e diminuição na pressão desenvolvida e dP/dt_{max} . Este facto pode estar relacionado com o solvente ciclodextrina, uma vez que o mesmo efeito foi observado em 2 experiências em que a mesma concentração de ciclodextrina foi administrada. No entanto, a recuperação funcional depois do período de estudo da isquemia não foi melhor em comparação com o grupo de controlo. Este facto demonstra que não é o efeito inotrópico negativo antes da isquemia que é cardioprotector.

A análise estatística revela uma alteração significativa entre o grupo de controlo e o grupo tratado com compostos de acordo com a presente invenção no que se refere à pressão desenvolvida, pressão diastólica final, dP/dt_{max} e dP/dt_{min} com $p < 0,000001$ (ver figura 1 e figura 2).

Ocorreu fibrilhação ventricular durante a reperfusão num número significativamente menor de ratos no grupo tratado

com os compostos de acordo com a presente invenção em comparação com o grupo de controlo e também em comparação com o grupo de pré condicionamento isquémico. Além disso, o número de episódios de fibrilhação ventricular foi menor no grupo tratado com os compostos de acordo com a presente invenção em comparação com os outros grupos (quadro 8).

Quadro 8: Resultados das experiências com ratos Langendorff

- CI: contractura isquémica (mmHg)
- V_{fib} : Número de fibrilhações ventriculares durante a reperfusão
- EDP: Grau da normalização de EDP durante a reperfusão: 0 = recuperação até à base de referência da EDP; +... mmHg = quantidade de mmHg acima da base de referência da EDP
- Recup: % de recuperação em pressão desenvolvida no fim da reperfusão.

Compound N°.	Rato No.	CI	V_{fib}	EDP	Recup
24	X1	10	0	0	91%
	X2	5	1 (curto)	+5	85%
	X3	7	0	+7	87%
25	Y1	7	2 (curto)	+10	75%
	Y2	5	0	+6	79%
	Y3	7	1 (curto)	+6	85%
1	Z1	4	0	0	92%
	Z2	6	0	+7	85%
	Z3	8	1 (curto)	+8	82%
Controlo	C	21	4	+26	48%

D.2 Modelo ovino

Para lidar com as fraquezas do modelo anterior utilizou-se um modelo *in vivo* complexo em ovinos, em que mesmo assim existiu um bom controlo sobre os efeitos cardíacos.

Compostos testados

Foi testado o composto 1.

Modelo

O modelo é um carneiro anestesiado com cetamina e isoflurano. A circulação extra corporal está ligada por canulação venosa de ambas as veias cavas e canulação arterial pela carótida. Uma cânula adicional com fluxómetro no ventrículo direito indica o caudal pelas artérias coronárias. Para além das medições da frequência cardíaca e pressão do sangue arterial, a pressão instantânea do ventrículo esquerdo é medida bem como os volumes do ventrículo esquerdo por um cateter conductância. Existe também uma canalização lateral na cânula arterial do coração artificial, conduzindo à artéria pulmonar. Por esta via é possível modular a carga prévia do ventrículo esquerdo de uma forma perfeitamente controlada, de forma a obter medições, independentes da carga, da contractilidade do ventrículo esquerdo antes e depois do período de estudo da isquemia. O consumo de oxigénio cardíaco foi também medido, bem como a perfusão regional com auxílio de microesferas coloridas.

A vantagem deste modelo reside em ser um modelo com um animal grande, utilizando circulação extra corporal num modelo metabolicamente activo, possivelmente com a presença de outros efeitos não cardíacos, em circunstâncias cardíacas bem controladas em que o coração é perfundido com

sangue. A natureza tecnicamente difícil do modelo é considerada como uma desvantagem.

Protocolo

O período de estudo da isquemia foi de 30 minutos enquanto que o coração se manteve normotérmico e foi totalmente descarregado pela circulação extra corporal e descarga dos ventrículos. O grupo de controlo foi cronometrado com os outros grupos. O grupo do pré condicionamento isquémico foi sujeito a 3 vezes 5 minutos de isquemia de pré condicionamento com intervalos de 5 minutos de reperfusão. Nos três grupos a circulação extra corporal foi iniciada 30 minutos antes de se impor o período de estudo da isquemia. A circulação extra corporal foi parada 40 minutos depois do fim do período de estudo da isquemia. O composto 1 (78 mg/20 ml) foi administrado 15 minutos antes do início do período de estudo da isquemia em cinco experiências tecnicamente com êxito, tendo-se administrado 10 ml da solução numa experiência e 100 ml nas quatro outras. Só estas quatro serão processadas neste estudo. Nos outros grupos, são sempre processadas 7 experiências. Antes de cada medição das proporções pressão-volume no ventrículo esquerdo o sistema foi trocado para o modelo de bypass do coração direito, em que o fluxo venoso é desviado para a circulação extra corporal pelas veias cavas e o sangue é devolvido ao carneiro pela artéria pulmonar. Esta operação foi sempre feita durante a base de referência, imediatamente depois do pré condicionamento isquémico ou a administração do composto 1, imediatamente antes de ser imposto o período de estudo da isquemia e 40, 70 e 100 minutos depois do fim do período de estudo da isquemia.

Resultados

Parâmetros convencionais

Não se distinguiram diferenças significativas na pressão média do sangue entre os grupos. A administração do composto 1 também não teve como resultado uma alteração significativa da pressão sanguínea. Deve-se sublinhar que o composto 1 foi administrado no período de circulação extra corporal, que obviamente afecta a pressão sanguínea.

Não foram observadas diferenças significativas na pressão atrial esquerda apesar de haver uma tendência para a pressão atrial esquerda ser ligeiramente superior no grupo de controlo em comparação com os outros dois.

O mesmo aplica-se ao fluxo cardíaco depois da reperfusão, com uma tendência para o fluxo cardíaco ser superior no grupo de pré condicionamento isquémico e no grupo tratado com o composto 1.

Relações pressão-volume

As relações pressão-volume no ventrículo esquerdo foram estudadas no grupo de controlo, no grupo de pré condicionamento isquémico e no grupo tratado com o composto 1.

No que se refere aos parâmetros independentes da carga estudou-se o preload recruitable stroke work - trabalho ventricular pré carga mobilizável (PRSW, M_{SW}) cujos resultados são apresentados na figura 3. O PRSW indica a proporção entre o "trabalho ventricular" e o volume diastólico final. O trabalho ventricular é o trabalho mecânico real realizado pelo coração para ejectar o sangue. O PRSW é maior quando o mesmo trabalho mecânico externo é realizado a um volume diastólico final inferior (por

consequente comprimento do sarcómero menor) que é a definição do estado contráctil.

O PRSW é significativamente melhor no grupo do pré condicionamento isquémico e no grupo tratado com o composto 1, em comparação com o grupo de controlo passados 70 a 100 minutos de reperfusão e quase chega ao valor da base de referência. Por conseguinte, o pré condicionamento isquémico e administração do composto 1 tem como resultado a recuperação do estado contráctil do coração passados 30 minutos de isquemia em condições normotérmicas, durante as quais o ventrículo é descarregado.

Tau é a escala da descontração ventricular. Quanto menor o valor de tau mais cedo ocorre a descontração ventricular. Esta escala é importante porque se sabe que a função diastólica do ventrículo é ainda mais sensível à isquemia do que a função sistólica. O Tau é significativamente menor no grupo tratado com o composto 1 em comparação com o grupo de controlo 70 e 100 minutos depois do fim do período de estudo da isquemia e também significativamente inferior no grupo de pré condicionamento isquémico em comparação com o grupo de controlo depois de 100 minutos de reperfusão (figura 4).

O parâmetro SW/PVA é uma escala da eficácia com que o trabalho mecânico cardíaco é utilizado. O trabalho ventricular é o trabalho mecânico externo e PVA é a energia mecânica produzida pelo coração em trabalho ventricular mas também como a energia potencial necessária para atingir o aumento de pressão a um volume específico. Então, este PVA (pressure volume-area - área pressão volume) é o parâmetro mecânico com a melhor correlação com o consumo de oxigénio.

Quanto maior a razão SW/PVA mais trabalho ventricular é utilizado como trabalho externo para bombear o sangue. O grupo de controlo tem uma razão SW/PVA significativamente inferior, em comparação tanto com o grupo de pré condicionamento isquémico como com o grupo tratado com o composto 1 40, 70 e 100 minutos depois do fim do período de estudo da isquemia (figura 5).

A eficácia contráctil, que é uma escala da eficácia com que o consumo de O_2 é convertido em PVA ou energia mecânica, é significativamente maior no grupo do pré condicionamento isquémico (44,5%) e o grupo tratado com o composto 1 (46,7%) em comparação com o grupo de controlo (32,8%, $p < 0,001$).

Como vantagem adicional dos compostos de acordo com a presente invenção deve-se mencionar que o coração é mais macio ao toque no grupo tratado com o composto 1 em comparação tanto com o grupo de controlo como com o grupo de pré condicionamento isquémico.

Em resumo, os compostos de acordo com a presente invenção são pelo menos tão eficazes quanto o pré condicionamento isquémico convencional como mecanismo cardioprotector durante 30 minutos de isquemia miocárdica normotérmica durante a circulação extra corporal. Intensifica a contractilidade e a função diastólica cardíaca. A eficácia energética cardíaca, tanto o consumo de O_2 para o desenvolvimento de PVA e a conversão de PVA em trabalho externo SW é também maior. A protecção farmacológica com os compostos de acordo com a presente invenção é preferível, em relação ao pré condicionamento isquémico uma vez que oferecem a mesma eficácia que o pré condicionamento isquémico, envolve menos riscos (pinçagem cruzada da aorta,

atordoamento fraco) e ocupa menos tempo. Além disso, em comparação com as concentrações de DADLE utilizadas em experiências semelhantes, os compostos de acordo com a presente invenção são administrados em concentrações menores em pelo menos um factor de 10.

D. Experiências Clínicas: Isquemia cerebral

A redução da isquemia cerebral ou a acção cerebroprotectora dos compostos de acordo com a presente invenção pôde ser determinada com um modelo de isquemia do prosencéfalo temporária no rato, em que o tamanho do enfarte é determinado depois da oclusão da artéria cerebral média (MCA), p.ex. por meio de sutura. Este modelo é descrito na WO 96/27380. Além disso, para determinar o resultado funcional depois da isquemia, foi possível realizar uma série de ensaios comportamentais tal como apresentado na WO 96/27380.

Descrição das figuras









Figura 1: Pressão diastólica final (EDP) e pressão sistólica máxima (PSP) dos 3 grupos. : EDP do grupo de controlo; : EDP do grupo de pré condicionamento isquémico; : EDP do grupo tratado com o composto 1; : PSP do grupo de controlo; : PSP do grupo de pré condicionamento isquémico; : PSP do grupo tratado com o composto 1.

Figura 2: dp/dt_{max} nos três grupos. : grupo de controlo; : grupo de pré


condicionamento isquémico; : grupo tratado com o composto 1.

Figura 3: Relações pressão-volume no ventrículo esquerdo para estes 3 grupos. O parâmetro estudado é o trabalho ventricular mobilizável pré carga (MSW). A: grupo de controlo; B: grupo de pré condicionamento isquémico; C : grupo tratado com o composto 1.

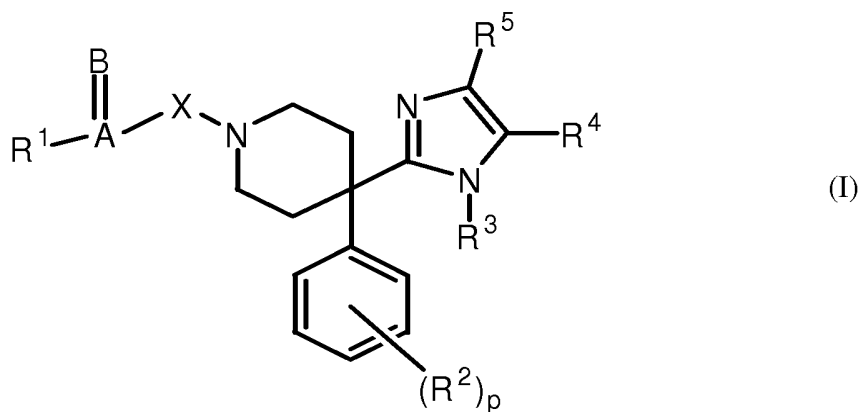
Figura 4: Descontracção ventricular para os 3 grupos. O parâmetro estudado é Tau. A: grupo de controlo; B: grupo de pré condicionamento isquémico; C : grupo tratado com o composto 1.

Figura 5: SW/PVA para os 3 grupos. A: grupo de controlo; B: grupo de pré condicionamento isquémico; C : grupo tratado com o composto 1.

Lisboa, 15 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto da fórmula (I), um seu sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável, uma forma estereoquimicamente isomérica, uma sua forma tautoméricas e a sua forma N-óxido para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas num órgão num mamífero,



em que:

A=B é seleccionado do grupo de C=O, CON-R⁶ em que R⁶ é hidrogénio ou ciano, C=S, S=O, SO₂ e C=CR⁷R⁸ em que R⁷ e R⁸, cada um independentemente do outro, são hidrogénio, nitro ou alquilo;

X é uma ligação covalente, -CH₂- ou -CH₂CH₂-;

R¹ é hidrogénio, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio ou NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente do outro são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo ou alquiloxicarbonilalquilo;

ou A=B e R¹ juntos formam um radical Het2 ou Het3 carbocíclico ou heterocíclico aromático ou semi-aromático, opcionalmente substituído;

R² é hidroxí, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, monoalquil-amino ou dialquil-amino, tio ou alquiltio;

R³ é alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alcenilo, Ar-carbonilo, Het, Het-alquilo, Het-alcenilo ou Het-carbonilo;

R⁴ e R⁵, cada um independentemente do outro, é hidrogénio, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquiloalcarbonilo, halo ou hidroxialquilo;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

alquilo é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico (cicloalquilo), com 3 a 7 átomos de carbono ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico, com 3 a 7 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono pode ser opcionalmente substituído por amino, nitro, tio, hidroxí, oxo, ciano, formilo ou carboxi.

alcenilo é um radical alquilo com uma ou várias ligações duplas;

Ar é um homociclo seleccionado do grupo do fenilo e naftilo, cada um opcionalmente substituído por um ou vários substituintes, sendo cada substituinte seleccionado independentemente do grupo do hidroxí, alquiloxi, feniloxi, alquilcarboniloxi,

fenilcarboniloxi, poli-haloalcoxi, halogénio, ciano, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalcoxi, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, fenilalquilo, fenilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, tio, alquiltio ou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$.

Halo é um substituinte seleccionado do grupo do flúor, cloro, bromo e iodo;

Poli-haloalquilo é um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto cíclico saturado com 3 a 7 átomos de carbono, em que um ou vários átomos de carbono são substituídos por um ou vários átomos de halogénio;

Het é um radical heterocíclico, seleccionado do grupo constituído por Het^1 , Het^2 e Het^3 .

Het^1 é um radical alifático, monocíclico e heterocíclico seleccionado do grupo do pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e tetra-hidrofuranilo.

Het^2 é um radical semi-aromático, monocíclico heterocíclico, seleccionado do grupo do 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo e pirrazolinilo.

Het^3 é um radical aromático, monocíclico, heterocíclico seleccionado do grupo do pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ou triazinilo; ou um radical aromático, bicíclico, heterocíclico seleccionado do grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo,

benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo e benzotienilo, cada radical monocíclico e bicíclico heterocíclico Het¹, Het² e Het³ pode opcionalmente ser substituído num átomo de carbono e/ou um heteroátomo com halogénio, hidroxí, alquiloxi, alquilo, Ar, Ar-alquilo ou piridinilo.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por R¹ ser seleccionado do grupo do alquiloxi, Ar-alquiloxi, alquilo, poli-haloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazinilo, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidinilo e NR⁹R¹⁰, em que R⁹ e R¹⁰, cada um independentemente do outro são hidrogénio, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo ou alquiloxicarbonilalquilo.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por A=B e R¹ juntos formarem um radical seleccionado do grupo do Het² e Het³.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por A=B e R¹ juntos formarem um radical seleccionado do grupo do benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo e pirimidinilo.
5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por X ser uma ligação covalente.
6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por R² ser alquiloxi ou halo.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por R^3 ser seleccionado do grupo fenilalquilo e naftilo, cada um substituído independentemente por pelo menos um substituinte seleccionado do grupo do halogénio, alquiloxicarbonilo, hidroxi, alquiloxi e dialquilaminocarbonilo.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que $A=B$ é $C=O$ ou SO_2 , R^1 é alquiloxi, alquiloxialquilo, Ar é NR^9R^{10} em que R^9 e R^{10} , são independentemente um do outro, hidrogénio ou Ar; ou $A=B$ e R^1 , juntos, formam um radical benzoxazolilo, p é zero, R^3 é benzilo opcionalmente substituído por hidroxi, alquilo ou alquiloxicarbonilo e R^4 e R^5 são cada um hidrogénio.
9. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o composto de acordo com a fórmula (I) ser seleccionado do grupo:
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletal)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[[4-(metoxicarbonil)-fenil]metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;
4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;
1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[1-[4-(etoxicarbonil)-fenil]etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina; e
N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinasulfonamida e ácido [4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidin-1-il]-acético.

10. Utilização de derivados de ácido [4-benzil(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidina-1-il]acético, um seu sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável, uma sua forma estereoquimicamente isomérica, uma sua forma tautomérica e uma sua forma N-óxido para o fabrico de um medicamento para reduzir lesões isquémicas num órgão num mamífero.
11. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada por o órgão ser um coração, um cérebro, um fígado, um pulmão ou um rim e o mamífero ser um ser humano.
12. Utilização de um composto tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para o fabrico de um medicamento destinado a induzir um efeito cardioprotector num mamífero.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o mamífero ser um ser humano.
14. Composição farmacêutica incluindo uma quantidade eficaz de um composto tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 e pelo menos um segundo agente terapêutico, incluindo um agente antitrombótico e/ou factor de crescimento angiogénico.
15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 em que o agente antitrombótico é um antagonista da glicoproteína IIb/IXia, um inibidor da trombina, um inibidor do factor Xa, um inibidor da via do factor tecidular, um antagonista do receptor trombina ou uma heparina de baixo peso molecular.
16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que o factor de crescimento angiogénico é um factor de crescimento endotelial vascular (VEGF).
17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, em que a composição se encontra sob a forma de uma solução cardioplégica.
18. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17 para o fabrico de um medicamento destinado a reduzir lesões isquémicas num órgão num mamífero.
19. Utilização de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por o órgão ser um coração, um cérebro, um fígado, um pulmão ou um rim e o mamífero ser um ser humano.

20. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17 para o fabrico de um medicamento destinado a induzir um efeito cardioprotector num mamífero.
21. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17 para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento de um mamífero que tenha sofrido um episódio isquémico.
22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 e 21, caracterizado por o mamífero ser um ser humano.

Lisboa, 15 de Fevereiro de 2007

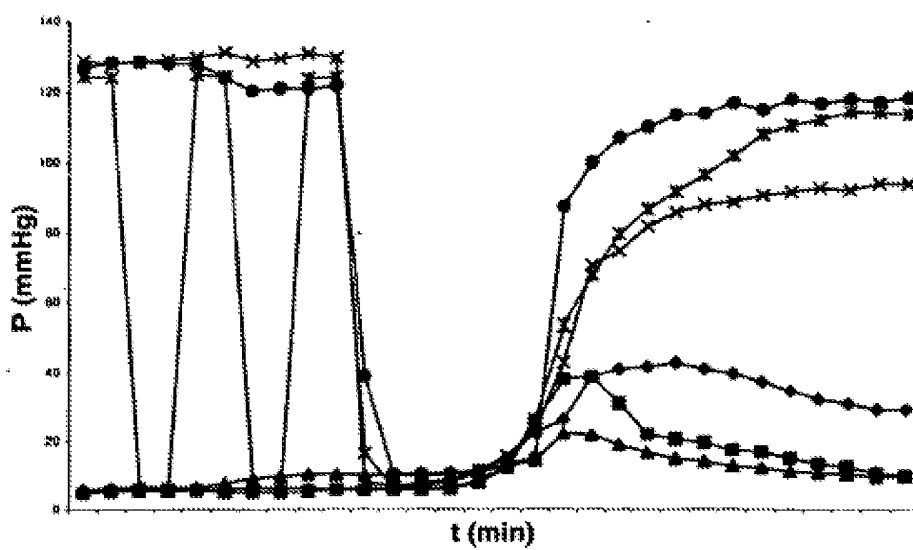


Figura 1

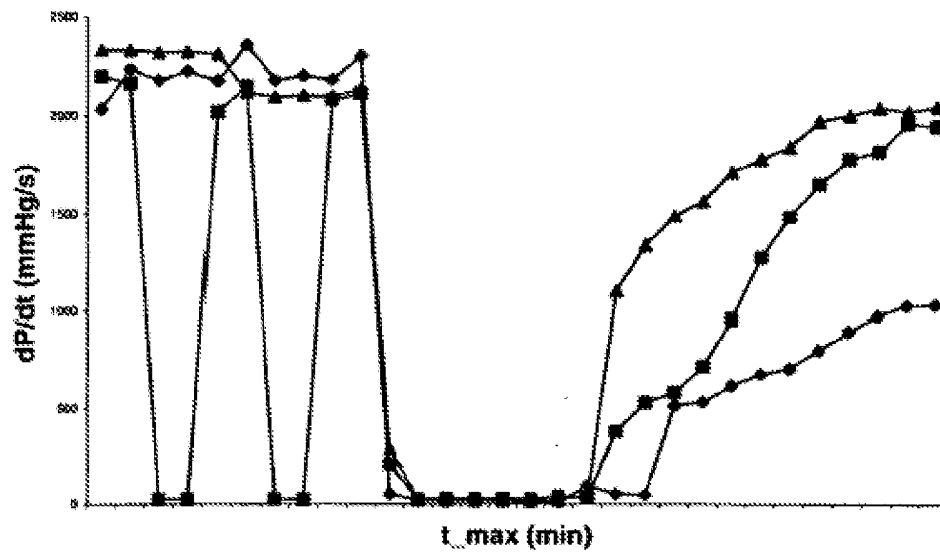


Figura 2

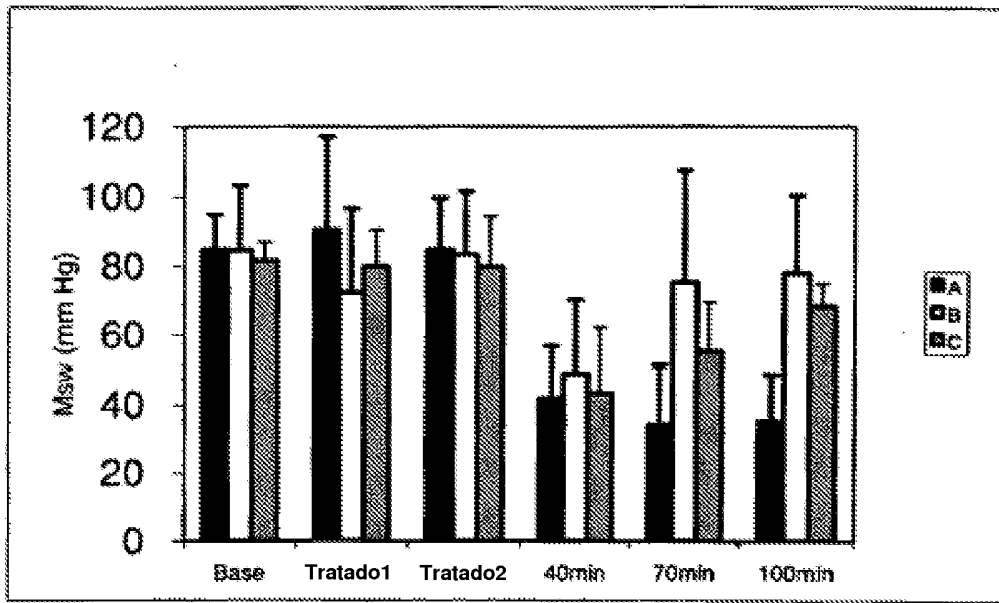


Figura 3

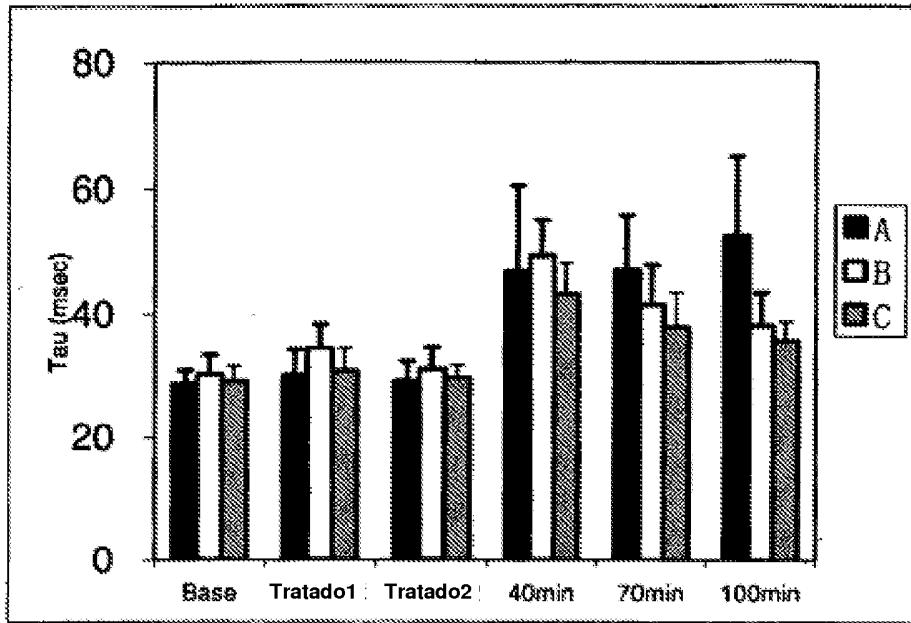


Figura 4

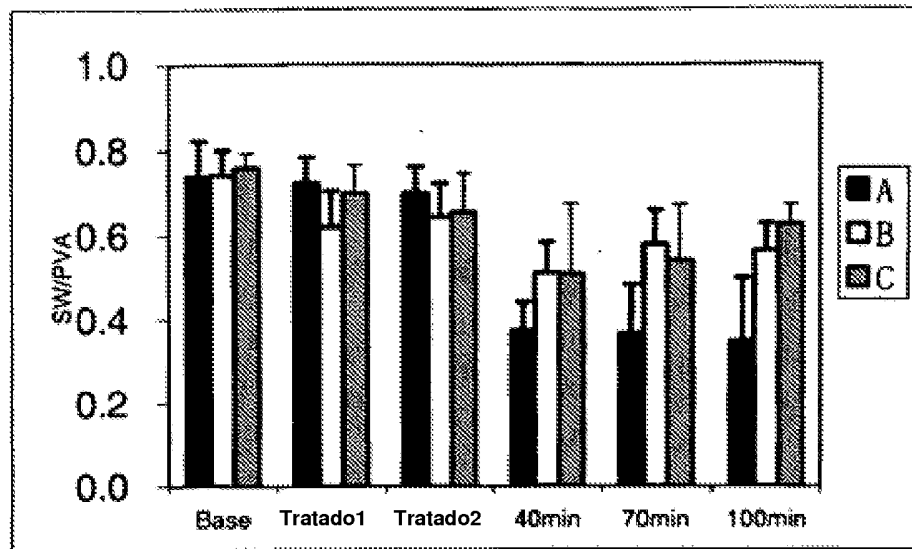


Figura 5