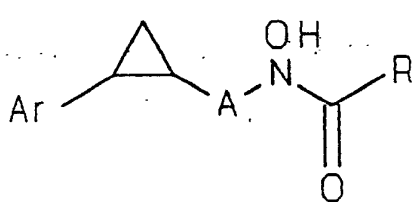


FOLHA DO RESUMO

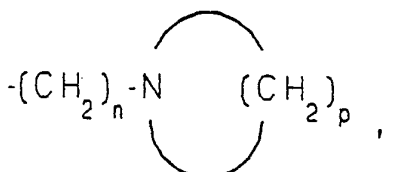
Modalidade e n.º (11) 101120	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (63)
Requerente (71) PFIZER INC., norte-americana, industrial, com sede em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, Estados Unidos da America do Norte		
Inventores (72): TAKAFUMI IKEDA, AKIYOSHI KAWAI, TAKASHI MANO, YOSHIYUKI OKUMURA e RODNEY W. STEVENS residentes no Japão		
Reivindicação de prioridade(s) (30)		Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	
13.12.91	Japão	
Epígrafe: (54) "CICLOPROPIL-N-HIDROXI-UREIAS E -N-HIDROXIACETAMIDAS QUE INIBEM A LIPOXIGENASE"		
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) O presente invento diz respeito a compostos da fórmula 		
em que A é C1 a C3 alquilenos, Ar é fenilo ou estirilo, R é C1 a C3 alquilo substituído com halo, NHR' ou		

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

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

Resumo (continuação) (57)



R' é hidrogénio ou C2 a C8 alquiltioalquilo, n é um número inteiro de 1 a 4 e p é um número inteiro de 2 a 5, com a condição de que quando R' é hidrogénio então Ar é estirilo, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, compostos estes que inibem o enzima lipoxigenase e são úteis no tratamento das situações alérgicas e inflamatórias e cardiovasculares em que tenha sido implicada a acção da lipoxigenase. Estes compostos formam o ingrediente activo em composições farmacêuticas para o tratamento dessas situações.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

FUNDAMENTOS DO INVENTO

Campo do Invento

Este invento relaciona-se com novos derivados ciclopropil-N-hidroxiureia e -N-hidroxiacetamida. Os compostos do presente invento inibem a acção do enzima lipoxigenase e são úteis no tratamento ou alívio de doenças inflamatórias, doenças alérgicas e cardiovasculares em mamíferos. Este invento também se relaciona com composições farmacêuticas compreendendo esses compostos e com a utilização desses compostos no tratamento das doenças inflamatórias, doenças alérgicas e cardiovasculares em mamíferos. Este invento relaciona-se ainda com métodos para produzir esses compostos.

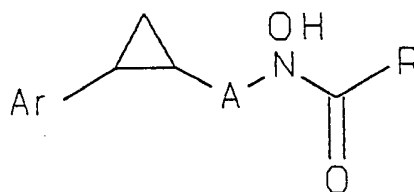
É sabido que o ácido araquidónico é um grupo precursor de vários grupos de metabolitos endógenos, prostaglandinas incluindo prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos. O primeiro passo do metabolismo do ácido araquidónico consiste na libertação de ácido araquidónico e de ácidos gordos afins a partir dos fosfolípidos da membrana, pela acção da fosfolipase. Ácidos gordos livres são então metabolizados quer por ciclooxigenase para produzir as prostaglandinas e os tromboxanos ou por lipoxigenase a fim de gerar ácidos gordos hidroperoxi que podem ainda ser convertidos em leucotrienos. Os leucotrienos têm sido implicados na fisiopatologia de doenças inflamatórias, incluindo a artrite reumatoide, gota, asma, lesão por reperfusão da isquémia, psoríase e doença inflamatória do intestino. Espera-se que qualquer droga que iniba a lipoxigenase proporcione uma nova terapêutica significativa para situações inflamatórias tanto agudas como crónicas.

Várias revisões de conjunto sobre inibidores da lipoxigenase têm sido referidas (Ver H. Masamune et al., Ann. Rep. Med. Chem., **24**, 71-80 (1989) e B.J. Fitzsimmons et al., Leukotrienes and Lipoxigenases, 427-502 (1989).

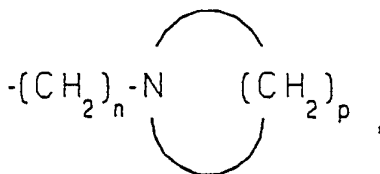
Compostos da mesma classe geral que o composto do presente invento são apresentados em PE 279.263 A2, PE 196.184 A2, PE 436.199 A, PJ (Kohyo) 502.179/88, PJ (appln.) 105.048/90 e patente dos E.U.A. No. 4.822.809.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento proporciona novos derivados ciclopropil-N-hidroxiureia e -N-hidroxiacetamida com a fórmula que se segue e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



em que A é C₁ a C₃ alquilenos, Ar é fenilo ou estirilo, R é C₁ a C₃ alquilo substituído com halo, NHR' ou



R' é hidrogénio ou C₂ a C₈ alquiltioalquilo, n é um número inteiro de 1 a 4 e p é um número inteiro de 2 a 5, com a condição de que quando R' é hidrogénio então Ar é estirilo.

Este invento também se relaciona com composições farmacêuticas compreendendo um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto do invento ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Este invento refere-se ainda a métodos para o tratamento de doenças inflamatórias, doenças alérgicas e cardiovasculares em mamíferos compreendendo a administração desses compostos ou composições.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DO INVENTO

Definições

Aqui, são usadas as definições que se seguem.

"Halo" e "halogénio" significam radicais derivados de elementos fluoro, cloro, bromo e iodo.

"Alquilo" significa radicais hidrocarboneto saturados lineares ou ramificados, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

"Alquilo substituído com halo" refere-se a um radical alquilo tal como foi atrás descrito substituído com um ou mais radicais halogénio, por exemplo, clorometilo, bromoetilo e trifluorometilo.

"Alquilenos" significa radicais alquenos lineares ou ramificados, por exemplo, metileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno e 1,2-propileno.

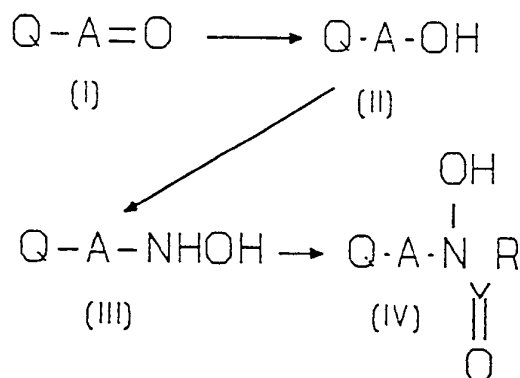
"Alquiltioalquilo" significa um grupo da estrutura -RSR em que R é alquilo tal como foi atrás definido, por exemplo, metiltiometilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, etiltioetilo e propiltiometilo.

Este invento inclui composições farmacêuticas para tratamento de doenças inflamatórias, doenças alérgicas e cardiovasculares num mamífero que compreendem um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto da fórmula atrás referida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Este invento também inclui composições farmacêuticas para a inibição da lipoxigenase num mamífero que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto da fórmula atrás referida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os novos compostos deste invento podem ser preparados tal como é indicado no esquema de reacção descrito mais abaixo.

ESQUEMA SINTÉTICO GERAL



No esquema atrás referido, A e R são tal como foram

préviamente definidos e Q é



em que Ar é fenilo ou estirilo.

Os compostos do invento são preparados de acordo com os passos da reacção explicados como se segue.

Os materiais de partida usados no processo da reacção atrás referida podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis ou a partir de compostos conhecidos de acordo com métodos padronizados conhecidos na técnica.

No primeiro passo, um álcool (II) pode ser preparado por redução da cetona correspondente (I) com agente(s) de redução apropriado(s). Subsequentemente, a hidroxilamina (III) correspondente pode ser preparada tratando o referido álcool com N,O-bis-(terc-butoxicarbonil)hidroxilamina em condições de reacção do tipo Mitsunobu seguindo-se hidrólise catalisada por ácido do produto intermediário protegido em N,O (Ver PJ (Kokai) 45.344/89).

Por exemplo, a cetona (I) é tratada com tetrahidrofurano (THF) e um agente de redução (LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_3$ etc.) num solvente de reacção inerte. Solventes preferidos incluem benzeno, tolueno, Et_2O , THF e cloreto de metileno. A reacção é usualmente realizada com uma variação de temperatura entre cerca de -80° e mais ou menos a temperatura de refluxo, com tempos de reacção variando geralmente entre vários minutos e cerca de 24 horas. A hidroxilamina assim obtida pode ser isolada por métodos

padronizados e a purificação pode ser realizada por meios convencionais, tais como por recristalização e cromatografia.

As acetamidas (IV) do presente invento podem ser preparadas por tratamento da hidroxilamina com cloreto de acetilo substituído. Por exemplo, a hidroxilamina é feita reagir com cloreto de acetilo, etc., num solvente de reacção inerte na presença de uma base apropriada. Bases preferidas incluem trimetilamina e piridina; também se pode usar hidreto de sódio. Solventes apropriados incluem cloreto de metileno, clorofórmio, THF, benzeno e tolueno. A reacção é usualmente realizada a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e mais ou menos a temperatura ambiente, com tempos de reacção variando geralmente entre cerca de 30 minutos e várias horas. O produto final acetamida (IV) pode ser isolado e purificado por meios convencionais, tais como por recristalização e cromatografia.

As ureias (IV) do presente invento podem ser preparadas tratando a hidroxilamina (III) com um isocianato apropriado correspondendo ao produto final desejado num solvente de reacção inerte. A reacção é usualmente realizada a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Solventes apropriados que não reagem com a hidroxilamina e/ou isocianato incluem, por exemplo, THF, dioxano, cloreto de metileno e benzeno. Isocianatos preferidos incluem isocianato de cloropropilo, ácido isocianato propiónico e isocianato de trimetilsililo. A ureia (IV) produto final pode ser isolada e purificada por meios convencionais, tais como por recristalização e cromatografia.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos novos compostos do presente invento são rapidamente preparados fazendo contactar os referidos compostos com uma quantidade

estoiquiométrica de, no caso de um catião não-tóxico, um hidróxi-do ou alcóxido de metal ou amina quer em solução aquosa quer num solvente orgânico apropriado, ou, no caso de um sal de ácido não tóxico, um mineral ou ácido orgânico apropriado quer em solução aquosa quer num solvente orgânico apropriado. O sal pode então ser obtido por precipitação ou por evaporação do solvente.

Embora os compostos do presente invento produzidos por métodos atrás indicados sejam misturas racémicas, eles podem ser separados em isómeros ópticamente activos por meio de processos conhecidos.

Os compostos deste invento inibem a actividade do enzima lipoxigenase. Esta inibição foi demonstrada por um ensaio utilizando células residentes na cavidade peritoneal do rato que determina o efeito dos referidos compostos sobre o metabolismo do ácido araquidónico.

Todos os compostos dos Exemplos 1 a 4 foram testados de acordo com os métodos descritos em "Synthesis of leukotrienes by peritoneal macrophages" ("Síntese de leucotrienos por macrófagos peritoneais", Jap. J. Inflammation, 7, 145-150 (1987), tendo revelado ser inibidores da lipoxigenase, apresentando valores de CI_{50} variando entre cerca de 0,186 e cerca de 24,5 μM , para a inibição da lipoxigenase.

A capacidade dos compostos do presente invento para inibirem a lipoxigenase torna-os úteis para o controlo de sintomas induzidos pelos metabolitos endógenos que derivam do ácido araquidónico num mamífero. Os compostos são assim importantes na prevenção e tratamento das situações patológicas em que a acumulação de metabolitos do ácido araquidónico é o factor causal, por

exemplo, da asma brônquica alérgica, de perturbações da pele, da artrite reumatoide, da osteoartrite e da trombose.

Os compostos do invento e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são particularmente utilizados no tratamento e alívio de doenças inflamatórias, das doenças alérgicas e cardiovasculares num ser humano assim como na inibição da lipoxigenase.

Métodos de Administração

Para tratamento de várias situações atrás descritas, os compostos do invento e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados a um ser humano quer isoladamente ou, de preferência, em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis numa composição farmacêutica, de acordo com a técnica farmacêutica padrão. Um composto pode ser administrado por uma série de vias convencionais de administração incluindo a via oral, parentérica, e por inalação. Quando os compostos são administrados por via oral, a taxa de dosagem irá variar geralmente entre cerca de 0,1 e cerca de 20 mg/kg/dia, tendo como base o peso corporal do indivíduo a ser tratado, de preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 mg/kg/dia em doses simples ou divididas. Se for desejada a via parentérica, então uma dose eficaz variará geralmente entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 mg/kg/dia. Nalguns casos pode ser necessário utilizar doses para além destes limites, visto que a dosagem irá necessariamente variar de acordo com a idade, peso e resposta do paciente individual assim como com a gravidade dos sintomas do paciente e com a potência do composto particular a ser administrado.

Para administração por via oral, os compostos do invento e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados, por exemplo, sob a forma de comprimidos, pós,

pastilhas, xaropes ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa. No caso de comprimidos para utilização oral, os veículos que são habitualmente utilizados incluem a lactose e o amido de milho. São habitualmente adicionados agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, diluentes úteis são lactose e amido de milho seco. Quando são requeridas suspensões aquosas para utilização oral, o ingrediente activo é combinado com agentes de emulsificação e de suspensão. Se desejado, podem ser adicionados certos agentes edulcorantes e/ou de aromatização.

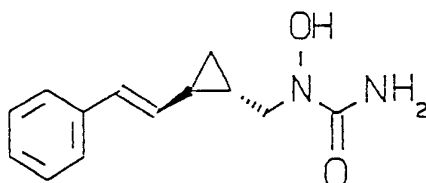
Para utilização intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, é usualmente preparada uma solução estéril do ingrediente activo, e o pH das soluções deverá ser ajustado e tamponado apropriadamente. Para utilização intravenosa, a concentração total do soluto deverá ser controlada de modo a tornar a preparação isotónica.

Exemplos

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem. Contudo, deve ser tomado em consideração que o invento não é limitado a promenores específicos destes exemplos.

Os espectros protónicos de ressonância magnética nuclear (RMN) foram medidos a 270 MHz a não ser que seja indicado de um modo diferente e as posições de pico são expressas em partes por milhão (PPM) a partir de tetrametilsilano. Os formatos dos picos são indicados como se segue: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, amplo.

Exemplo 1 N-hidroxi-N-[(2-trans-estirilciclopropil)metil]ureia



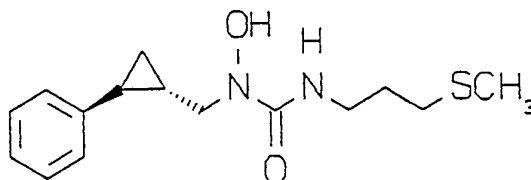
A uma solução agitada de N,O-bis(t-butoxicarbonil)-N-[(2-trans-estiril-1-ciclopropil)metil]hidroxilamina (3,7 g, 9,5 mM) em cloreto de metileno (30 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5,42 g) gota a gota a 5°C. Após agitação durante 1,5 horas, os elementos voláteis foram removidos in vacuo. Foi adicionado bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml), e o todo foi extraído com acetato de etilo (2 x 100 ml, 50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (100 ml) e solução salina (100 ml), sendo então seca sobre sulfato de magnésio e evaporada in vacuo para proporcionar 1,94 g (rendimento de 78,7%) da hidroxilamina correspondente.

A uma solução agitada da referida hidroxilamina (1,94 g, 10,26 mM) em THF seco (20 ml) foi adicionado isocianato de trimetilsililo (1,71 g, 13,34 mM) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Após agitação durante a noite, foi adicionado metanol (20 ml) a fim de arrefecer bruscamente a reacção, os elementos voláteis foram removidos in vacuo, e o sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etilo-n-hexano, proporcionando 0,84 g (rendimento de 38%) do produto desejado sob a forma de cristais incolores, p.f. 138-139°C (dec.).

IV (nujol): 3450, 1615, 1575, 1155, 990, 950, 740, 690.

RMN (CDCl_3): 9,05 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 6,44 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J=8,8$, 15,4 Hz, 1H), 5,38 (br s, 2H), 3,54 (dd, $J=6,6$, 15 Hz, 1H), 3,43 (dd, $J=7,4$, 15 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,81 (m, 2H).

Exemplo 2 N-hidroxi-N'-(3-metiltiopropil)-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]ureia



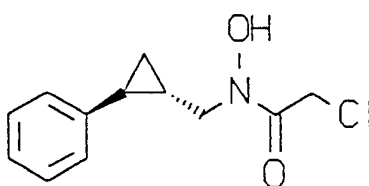
A uma solução agitada de N'-(3-clorofenil)-N-hidroxi-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]ureia (0,79 g, 2,8 mM) em THF seco (10 ml) foi adicionado tiometóxido de sódio (0,5 g, 16,7 mM) à temperatura ambiente. Após agitação durante a noite, foi vertida para cloreto de amônio aquoso saturado. O todo foi extraído com acetato de etilo (2 x 120 ml). Os extractos foram lavados com água e solução salina, sendo então secos e evaporados in vacuo. O produto foi recristalizado a partir de acetato de etilo/n-hexano, filtrado sob vácuo e seco a fim de fornecer 0,82 g (rendimento de 35%) do produto desejado, p.f. 103-104°C.

IV (puro): 3360, 1590, 1550, 1255, 1160, 1110, 750, 690.

RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 9,23 (s, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,97 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,11 (q, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,42 (t,

J=6,6 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,88 (m, 2H).

Exemplo 3 α -cloro-N-hidroxi-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]-acetamida

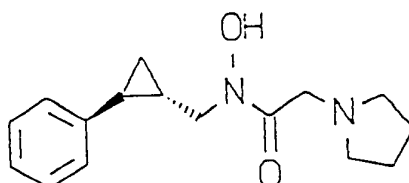


A uma solução agitada de N-[(trans-2-fenilciclopropil)-metil]-N-hidroxilamina (3,26 g, 20 mM) em cloreto de metileno (50 ml) foi adicionado cloreto de cloroacetilo (4,52 g, 40 mM) e trietilamina (4,04 g, 40 ml) à temperatura ambiente. Após agitação durante 5 horas, foi vertida para bicarbonato de sódio aquoso saturado. O todo foi extraído com clorofórmio (2 x 100 ml). Os extractos foram lavados com água e solução salina, sendo então secos e evaporados in vacuo. Purificação por cromatografia (eluente clorofórmio:etanol = 15:1) do resíduo proporcionou 2 g (rendimento de 41,8%) do produto desejado sob a forma de um óleo amarelo claro.

IV (puro): 3200, 1640, 1500, 1245, 1175, 1090, 1030, 925.

RMN (DMSO- d_6): 10,09 (s, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,57 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,94 (m, 1H).

Exemplo 4 N-hidroxi-N-[(trans-2-fenil-1-ciclopropil)metil]-α-(1-pirrolidino)acetamida



A uma solução agitada de α-cloro-N-hidroxi-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]acetamida (0,75 g, 3,13 mM) em THF (7 ml) foi adicionada pirrolidina (0,29 g, 4,07 mM) à temperatura ambiente. Após agitação durante 2 horas, os elementos voláteis foram removidos in vacuo. Acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados ao resíduo e o todo foi extraído com acetato de etilo. Os extractos foram lavados com solução salina sendo então secos e evaporados in vacuo. O resíduo resultante foi triturado com éter dietílico e filtrado a fim de proporcionar 0,532 g (rendimento de 62%) do produto desejado sob a forma de um sólido incolor, p.f. 101-102,5°C.

IV (nujol): 1650, 1260, 1180, 1160, 1020, 880, 755, 700.

RMN (DMSO-d₆): 9,79 (s, 1H), 7,18 (m, 4H), 3,52 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,66 (br s, 4H), 1,34 (m, 1H), 0,92 (m, 2H).

Lisboa, 11 de Dezembro de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

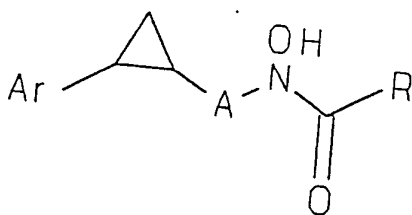
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º

1200 LISBOA

1.1420

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:

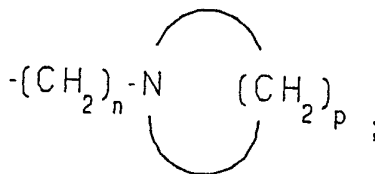


ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

A é C1 a C3 alquilenos;

Ar é fenilo ou estirilo;

R é C1 a C3 alquilo substituído com halo, NHR' ou



R' é hidrogénio ou C2 a C8 alquiltioalquilo;

n é um número inteiro de 1 a 4; e

p é um número inteiro de 2 a 5, com a condição de que quando R' é hidrogénio, então Ar é estirilo.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

Ar ser estirilo; e

R ser amino.

3ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por:

Ar ser fenilo; e

R ser C2 a C8 alquiltioalquilo.

4ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por:

Ar ser fenilo; e

R ser C1 a C3 alquilo substituído com halo.

5ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

Ar ser fenilo; e

R ser pirrolidinometilo.

6ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por ser seleccionado de entre:

N-hidroxi-N-[(trans-estirilciclopropil)metil]ureia;

N-hidroxi-N'-(3-metiltiopropil)-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]ureia;

α -cloro-N-hidroxi-N-[(trans-2-fenilciclopropil)metil]-acetamida; e

N-hidroxi-N-[(trans-2-fenil-1-ciclopropil)metil]- α -(1-pirrolidino)-acetamida.

7ª. - Composição farmacêutica para o tratamento de situações alérgicas, inflamatórias ou cardiovasculares num mamífero, caracterizada por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

8ª. - Composição farmacêutica para o tratamento de situações alérgicas, inflamatórias ou cardiovasculares num mamífero, caracterizado por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 6 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável com um veículo farmacêuticamente aceitável.

9ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por ser utilizado em medicina, em particular para inibir a lipoxigenase num mamífero.

10ª. - Composto de acordo com a reivindicação 6 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por ser utilizado em medicina, em particular para inibir a lipoxigenase num mamífero.

11ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por ser utilizado em medicina, em particular para o tratamento de condições alérgicas ou inflamatórias ou cardiovasculares num mamífero.

12ª. - Composto de acordo com a reivindicação 6 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por ser utilizado em medicina, em particular para o tratamento de condições alérgicas ou inflamatórias ou cardiovasculares num mamífero.

Lisboa, 11 de Dezembro de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA