

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.861

REQUERENTE: SCHERING CORPORATION, norte-americana, industrial, com sede em 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033 - USA

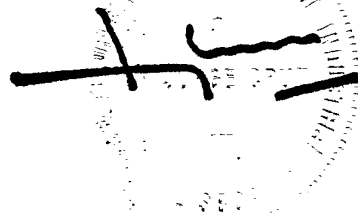
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-(MERCAPTOALQUIL)AMIDAS, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS"

INVENTORES: BERNARD R. NEUSTADT

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

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DO NORTE, EM 21 DE DEZEMBRO DE 1990, SOB O No.633,696

99.861



SCHERING CORPORATION

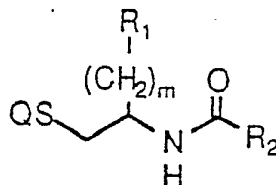
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-(MERCAPTOALQUIL)AMIDAS, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

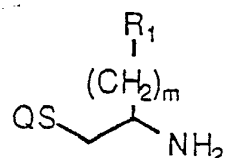
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novas N-(mercaptoalquil)amidas da fórmula:



em que R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo ou heteroarilo; R_2 é, por exemplo, (COR_3) -arilo ou heteroarilo; R_3 é, por exemplo, hidroxí ou amino; Q é hidrogénio ou $\text{R}_6\text{CO}-$; R_6 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; e m é 1 ou 2; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis; compostos estes que são úteis no tratamento de perturbações cardiovasculares, nefrotoxicidade e situações dolorosas e combinações de N-(mercaptoalquil)-amidas e de factores natriuréticos atriais ou de inibidores do

enzima de conversão da angiotensina úteis para tratar perturbações cardiovasculares.

O referido processo consiste, por exemplo, na amidação de uma amina da fórmula:



ou de um seu sal, com um composto da fórmula $R_2C(O)Z$, em que Z é um grupo activador de ácido.

FUNDAMENTOS DO INVENTO

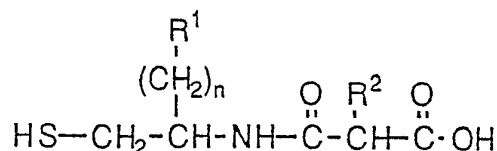
O presente invento relaciona-se com N-(mercaptoalquil)-amidas úteis no tratamento de perturbações cardiovasculares e de situações dolorosas.

As perturbações cardiovasculares que podem ser tratadas com compostos do presente invento incluem hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema e insuficiência renal.

A hipertensão humana representa uma doença com múltiplas etiologias. Incluída entre estas existe uma forma de hipertensão com renina baixa dependente do sódio e volume. As drogas que actuam para controlar um aspecto da hipertensão não serão necessariamente eficazes no controlo de outra.

A encefalina é um agonista do receptor opiáceo natural que é sabido produzir uma profunda analgesia quando injectada nos ventrículos cerebrais de ratos. É também sabido na técnica que a encefalina é submetida à influência de um grupo de enzimas conhecidos genericamente com encefalinases, que também ocorrem naturalmente, e é por elas inactivada.

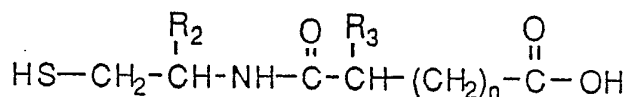
A Patente dos E.U.A. No. 4.513.009 por Roques et al apresenta compostos tendo a fórmula



em que R^1 inclui alquilo e fenilo substituído facultativamente, n é 0 ou 1 e R^2 inclui fenilo e alquilo substituído. Os compostos são apresentados por Roques et al como tendo principalmente

actividade inibidora da encefalinase, mas são também referidos como sendo antihipertensores.

O Requerimento da Patente Europeia No. 161.769 apresenta



em que R_2 inclui alquilo, arilo a arilalquilo, R_3 inclui hidrogénio, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo e heteroarilalquilo, e n é 1-15.

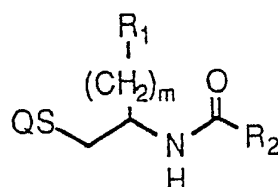
É sabido que o coração segrega uma série de hormonas peptídicas chamadas factores natriuréticos atriais (ANF) que ajudam a regular a pressão sanguínea, o volume sanguíneo e a excreção de água, sódio e potássio. Verificou-se que ANF produz uma redução a curto prazo na pressão sanguínea e que é útil no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Ver P. Needleman et al, "Atriopeptin: A Cardiac Hormone Intimately Involved in Fluid, Electrolyte and Blood-Pressure Homeostasis", N. Engl. J. Med., 314, 13 (1986) pp. 828-834, e M. Cantin et al in "The Heart as an Endocrine Gland", Scientific American, 254 (1986) pg 7681. A Patente dos E.U.A. No. 4.740.499 por Olins apresenta um método para prolongar o efeito dos peptídeos atriais compreendendo a co-administração de tiorfan (um composto no âmbito da Patente dos E.U.A. No. 4.513.009) ou quelatorfan com um peptídeo atrial.

Uma classe de drogas que é sabido serem eficazes no tratamento de alguns tipos de hipertensão é constituída por inibidores de ACE, compostos estes que são úteis no bloqueio da subida na pressão sanguínea causada pelos aumentos na resistência

vascular e no volume do fluído devido à formação de angiotensina II a partir da angiotensina I. Para uma revisão dos inibidores ACE, ver M. Wyvratt and A. Patchett, "Recent Developments in the Design of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" em Med. Res. Rev. Vol. 5, No. 4 (1985) pp. 483-531.

RESUMO DO INVENTO

Novos compostos do presente invento são representados pela fórmula



em que

- R_1 é alquilo inferior, ciclo alquilo inferior, arilo ou heteroarilo;
- R_2 é (COR_3) -arilo, heteroarilo, (COR_3) substituído-arilo ou heteroarilo substituído, em que os substituintes são substituintes em 1-3 seleccionados de entre o grupo consistindo em carboxi, alcóxicarbonilo, alquilo inferior, hidroxí, halo, alcóxi inferior, ciclo alquilo inferior, ciano, trifluorometilo, fenilo, fenoxí e feniltio;
- R_3 é $-\text{OR}_4$ ou $-\text{NR}_4\text{R}_5$;
- R_4 e R_5 são independentemente seleccionados de entre o grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, hidroxí alquilo inferior, alcóxi inferior alquilo inferior e alquilo inferior, ou R_4 e R_5 em conjunto com o azoto ao

qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros;

Q é hidrogénio ou R_6CO- ;

R_6 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; e
m é 1 ou 2;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um grupo preferido de compostos da fórmula I é aquele em que R_2 é (COR_3) -fenilo, nitro ou fenilo substituído com carboxi (COR_3) ou piridilo. Ainda outro grupo preferido de compostos da fórmula I é aquele em que R_3 é hidroxil, alcoxi inferior ou aril alcoxi inferior.

Valores preferidos para Q são hidrogénio e acilo. Outros compostos preferidos são aqueles em que R_1 é fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, por exemplo tolueno. Um valor preferido para m é 1.

Compostos especialmente preferidos da fórmula I são aqueles em que R_1 é fenilo ou tolueno, m é 1, R_2 é (COR_3) fenilo, nitro ou fenilo substituído com carboxi (COR_3) , ou piridilo e R_3 é hidroxil ou alcoxi.

O invento também se relaciona com o tratamento de doenças cardiovasculares com uma combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida do presente invento e um factor natriurético atrial (ANF) e com uma combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida do presente invento e de um inibidor da enzima conversor da angiotensina (ACE).

Outros aspectos do invento relacionam-se com composições farmacêuticas compreendendo uma N-(mercaptoalquil)amida deste invento, isoladamente ou em combinação com um ANF ou um

inibidor de ACE, e com métodos de tratamento de doenças cardiovasculares compreendendo a administração de uma N-(mercaptoalquil)amida deste invento, isoladamente ou em combinação com um ANF ou com um inibidor de ACE, a um mamífero necessitado desse tratamento.

Ainda um outro aspecto do invento relaciona-se com um método para tratar situações dolorosas por administração de uma N-(mercaptoalquil)amida deste invento, inibindo desse modo a acção da encefalinase num mamífero e desencadeando um efeito analgésico. As composições farmacêuticas analgésicas compreendendo as referidas N-(mercaptoalquil)amidas são também contempladas.

Um aspecto adicional do invento relaciona-se com um método para tratar a nefrotoxicidade resultante da terapêutica imunossupressora por administração de uma N-(mercaptoalquil)amida deste invento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Tal como é aqui usada a expressão "alquilo inferior" significa cadeias de alquilo lineares ou ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono, e "alcoxi inferior" refere-se de um modo semelhante a grupos alcoxi tendo 1 a 6 átomos de carbono. Ciclo alquilo inferior significa grupos alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono.

"Ariilo" significa grupos aromáticos carbocíclicos mono-cíclicos ou de aneis reunidos bicíclico tendo 6 a 10 membros no anel e "heteroarilo" significa grupos aromáticos mono-cíclicos ou de aneis reunidos bicíclico tendo 5-10 membros no anel em que 1-2 membros do anel são independentemente azoto, oxigénio ou

enxofre, em que os membros carbono do anel dos grupos arilo e heteroarilo são substituídos por zero a três substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em carboxi, alcóxicarbonilo, nitro, alquilo inferior, hidroxilo, halo, alcoxi inferior, ciclo alquilo inferior, ciano, trifluorometilo, fenilo, fenoxi ou feniltio. Exemplos de grupos arilo carbocíclico são fenilo, α -naftilo e β -naftilo, e exemplos de grupos arilo heterocíclicos são furilo, tienilo, pirrolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo e piridilo. São contemplados todos os isómeros posicionais, por exemplo 2-piridilo, 3-piridilo.

"Halo" refere-se a radicais fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Certos compostos do invento são ácidos por exemplo os compostos que possuem um grupo carboxilo. Estes compostos formam sais farmacologicamente aceitáveis com bases inorgânicas e orgânicas. Exemplos desses sais são sais de sódio, potássio, cálcio, alumínio, ouro e prata. São também incluídos sais formados com aminas farmacologicamente aceitáveis tais como amónia, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina, etc.

Os sais podem ser formados por meios convencionais, tais como por reacção da forma ácido livre do produto com um ou mais equivalentes da base apropriada num solvente ou meio em que o sal seja insolúvel, ou num solvente tal como água a qual é então removida in vacuo ou por secagem por congelação ou por permuta de catiões de um sal existente para outro catião numa resina apropriada de permuta iónica.

Os compostos da fórmula I têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e incluem assim vários estereoisómeros. O

invento inclui todos esses isômeros tanto numa forma pura como em mistura, incluindo misturas racêmicas.

Um aspecto do presente invento atrás descrito relaciona-se com a combinação de um composto da fórmula I com um ANF. Tal como é indicado por Needleman et al., foi até agora isolado um certo número de ANF, tendo todos eles a mesma sequência no núcleo de 17 amino ácidos com uma ponte dissulfureto de cisteína, mas tendo comprimentos de N-terminais diferentes. Estes peptídeos representam fragmentos truncados N-terminais (21-48 amino ácidos) de uma preprohormona comum (151 e 152 amino ácidos para o homem e ratos, respectivamente). Peptídeos de 28 amino ácidos com carboxi terminal humanos, porcinos e bovinos são idênticos e diferem de peptídeos semelhantes em ratos e ratinhos pelo facto do primeiro conter um grupo metionina na posição 12 enquanto que o último contém isoleucina. Vários análogos sintéticos de ANFs que ocorrem naturalmente revelaram ter uma actividade biológica comparável. Exemplos de ANFs contemplados para utilização neste invento são AP 21 α humano (atriopeptina I), AP 28 α humana, AP 23 α humana (atriopeptina II ou APII), AP 24 α humana, AP 25 α humana, AP 26 α humana, AP 33 α humana, e a correspondente sequência no rato de cada uma das atrás referidas em que Met 12 é Ile. Ver Quadro I para uma comparação dos peptídeos.

QUADRO I

PEPTÍDEO HUMANO

	±	*	±
AP 33	LAGPRSLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY		
AP 28	SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY		
AP 26	RRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY		
AP 25	RSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY		
AP 24	SSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY		
AP 23	SSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFR		
AP 21	SSCFGGRMDRIGAQSGLGCNS		

Onde os amino ácidos são indicados pelas suas abrevia-
turas de uma única letra, nomeadamente

A	Ala	Alanina	M	Met	Metionina
C	Cis	Cisteína	N	Asn	Asparagina
D	Asp	Ácido Aspártico	P	Pro	Prolina
F	Fe	Fenilalanina	Q	Gln	Glutamina
G	Gli	Glicina	R	Arg	Arginina
I	Ile	Isoleucina	S	Ser	Serina
L	Leu	Leucina	Y	Tir	Tirosina;

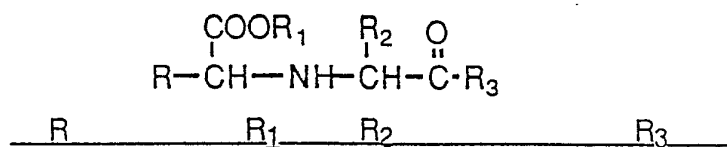
M* é substituído por I (Ile), no peptídeo do rato; e os dois re-
síduos C[†] (Cis) são ligados por uma ponte de dissulfureto.

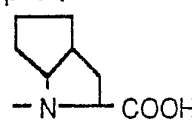
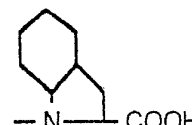
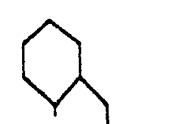
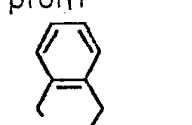
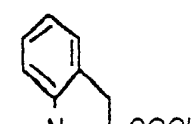
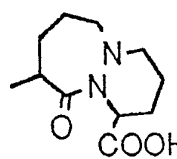
Um outro aspecto do invento consiste na administração
de uma combinação de um inibidor de ACE e de um composto da fór-
mula I.

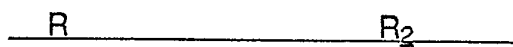
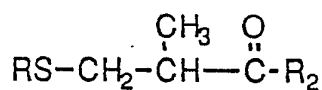
O Quadro II que se segue indica inibidores de ACE pre-
feridos para utilização na combinação deste invento.

QUADRO II

INIBIDORES DE ACE PREFERIDOS



espirapril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	
enalapril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	prolin
ramipril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	
perindopril	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	
indolapril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	
lisinopril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	H	NH ₂ (CH ₂) ₄ -	prolin
quinapril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Et	CH ₃	
pentopril (NH = CH ₂)	CH ₃	Et	CH ₃	
cilazapril	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{R}_3 \end{array}$ is 	



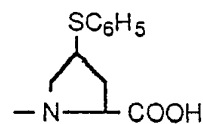
captopril

H

prolin

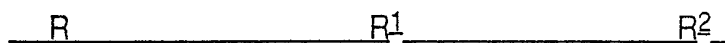
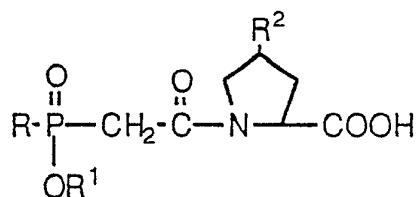
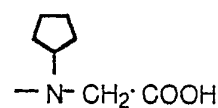
zofenopril

C₆H₅CO-



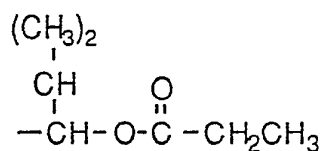
pivalopril

(CH₃)₃C-C-



fosinopril

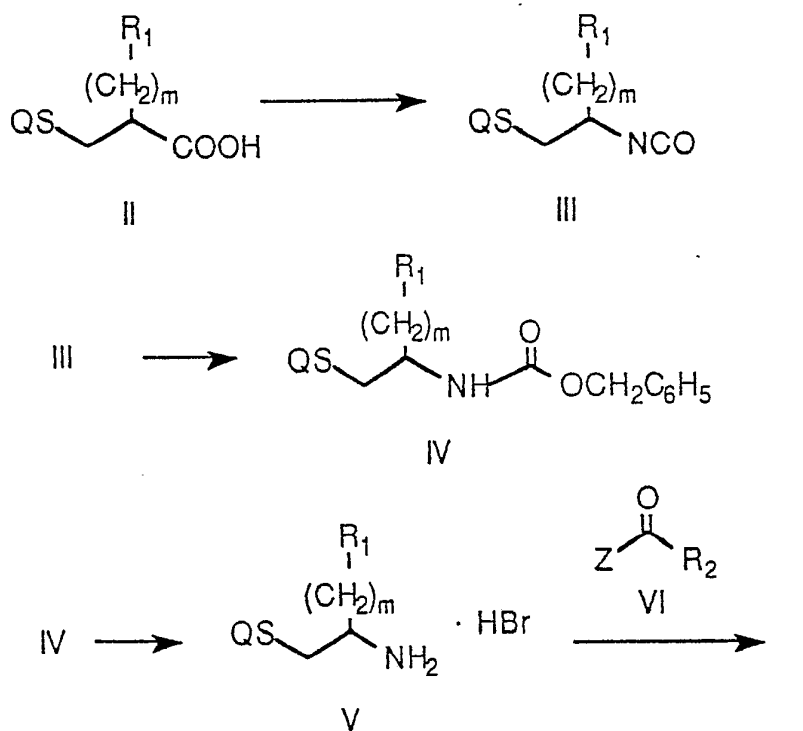
C₆H₅-(CH₂)₄-



C₆H₅-

Os compostos do presente invento podem ser produzidos por métodos bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica. Um exemplo de um método sintético é indicado mais abaixo. O ácido II é convertido no isocianato III, por exemplo por reacção com difenilfosforilazida a temperaturas elevadas (por exemplo 80°C) na

presença de uma base tal como trietilamina num solvente tal como tolueno. O isocianato não necessita de ser isolado. O isocianato III é tratado com álcool benzílico para produzir carbamato de benzilo, IV. O carbamato IV é então convertido num sal de amina, V, por exemplo por tratamento com HBr em ácido acético. O sal V é então feito reagir com um composto da fórmula VI num solvente inerte tal como cloreto de metileno na presença de uma base tal como trietilamina à temperatura ambiente para se obter compostos da fórmula I:



em que Q, R₁, R₂ e m são tal como foram atrás definidos, e em que Z é um grupo activador de ácido tal como cloro, azido ou alcoxi-carboniloxi. Alternativamente, Z é hidroxí, caso esse em que a activação pode ser realizada por um agente de acoplamento peptídico tal como uma carbodiimida.

É evidente que usando métodos bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica, compostos da fórmula I podem ser convertidos em compostos diferentes da fórmula I pela reacção apropriada das variáveis Q e/ou R₃, por exemplo um tioéster pode ser convertido num mercaptan, e um ácido pode ser convertido numa amida ou um éster num ácido.

Compostos da fórmula II e VI são conhecidos na técnica ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica.

Verificámos que os novos compostos do presente invento são eficazes no tratamento de afecções cardiovasculares tais como insuficiência cardíaca congestiva, edema, insuficiência renal e vários tipos de hipertensão, particularmente hipertensão por expansão do volume. Estes novos compostos melhoram tanto a magnitude como a duração dos efeitos antihipertensor e natriurético do ANF endógeno. A administração de uma combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de um inibidor de ACE proporciona um efeito antihipertensor e anti insuficiência cardíaca congestiva superior tanto à N-(mercaptoalquil)amida como ao inibidor de ACE isoladamente. A administração de uma combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida da fórmula I e de um ANF ou inibidor de ACE exógenos é assim particularmente útil no tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca congestiva.

Para além do aspecto do composto, o presente invento por consequência também se relaciona com o tratamento de afecções cardiovasculares com uma N-(mercaptoalquil)amida da fórmula I ou com uma N-(mercaptoalquil)amida da fórmula I em combinação com um ANF ou um inibidor de ACE, métodos esses que compreendem a administração a um mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade da N-(mercaptoalquil)amida eficaz para o tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca congestiva ou numa

quantidade de uma N-(mercaptoalquil)amida e de ANF ou de inibidor de ACE eficaz para o tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca congestiva. A droga ou combinação de drogas é de preferência administrada num veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo para administração oral ou parentérica. As combinações de drogas podem ser co-administradas numa única composição, ou componentes da terapêutica de combinação podem ser administrados separadamente. Quando os componentes são administrados separadamente, qualquer combinação conveniente das formas de dosagem pode ser usada, por exemplo N-(mercaptoalquil)amida oral/ANF oral, N-(mercaptoalquil)amida oral/inibidor de ACE parentérico, N-(mercaptoalquil)amida parentérica/ANF oral, N-(mercaptoalquil)amida parentérica/inibidor de ACE oral.

Quando os componentes de uma combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de um ANF são administrados separadamente, é preferível que N-(mercaptoalquil)amida seja administrada em primeiro lugar.

O presente invento também se relaciona com uma composição farmacêutica compreendendo uma N-(mercaptoalquil)amida para utilização no tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca congestiva, com uma composição farmacêutica compreendendo tanto uma N-(mercaptoalquil)amida como um ANF, e com uma composição farmacêutica compreendendo ambos uma N-(mercaptoalquil)amida e um inibidor de ACE.

O efeito antihipertensor de N-(mercaptoalquil)amidas foi determinado de acordo com o processo que se segue:

Ratos machos Sprague Dawley pesando 100-150 g foram anestesiados com éter e o rim direito foi removido. Três pílulas contendo acetato de DOC (acetato de desoxicorticosterona, DOCA,

25 mg/pílula) foram implantadas subcutâneamente. Os animais recuperados da cirurgia, foram mantidos com dieta para ratos normal sendo-lhes permitido livre acesso a um fluido de 1% de NaCl e 0,2% de KCl em vez de água corrente durante um período de 17-30 dias. Este processo resulta numa elevação mantida na pressão sanguínea e constitui uma ligeira modificação dos processos publicados (por exemplo Brock et al., 1982) que foram usados para produzir hipertensão por sal DOCA no rato.

No dia do estudo, os animais foram de novo anestesiados com éter e a artéria caudal foi canulada para medição da pressão sanguínea. A desobstrução da cânula da artéria caudal foi mantida com uma infusão contínua de dextrose em água a uma taxa de 0,2 ml/hr. Os animais foram colocados em gaiolas de restrição onde recuperaram a consciência. A pressão sanguínea foi medida a partir do catéter da artéria caudal usando um transdutor de pressão Statham ligado a um registador oscilográfico de Beckman. Além disso, um dispositivo de monitorização cardiovascular (Buxco Electronics, Inc.) e um computador digital foram usados para calcular pressões sanguíneas médias.

Após um período de equilíbrio de pelo menos 1,5 horas, os animais foram doseados subcutâneamente (1 ml/kg) com veículo (metilcelulose, aqui a seguir MC) ou N-(mercaptoalquil)amida e a pressão sanguínea foi monitorizada durante as 4 horas seguintes.

Um processo semelhante pode ser usado para determinar o efeito de N-(mercaptoalquil)amidas em combinação com inibidores de ACE.

O efeito antihipertensor das N-(mercaptoalquil)amidas em combinação com ANF pode ser determinado de acordo com os processos que se seguem:

Ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR), com 16-18 semanas de idade, com 270-350 g, são anestesiados com éter e a aorta abdominal é canulada através da artéria da cauda. Os animais são então colocados nas gaiolas de restrição a fim de recuperarem da anestesia (em menos de 10 minutos) e permanecem no interior das gaiolas ao longo das experimentações. Através de um transdutor de pressão (série Gould P23) sinais de pressão sanguínea análogos são registados num registador Beckman 612. Um computador digital Buxco é usado para se obter pressões arteriais médias. A desobstrução da cânula arterial é mantida com uma infusão contínua de 5% de dextrose a 0,2 ml/hr. Proporciona-se aos animais um período de equilíbrio de 90 minutos. Os animais são primeiro submetidos a um desafio com um ANF tal como atriopeptina II (AP II) ou AP28 30 µg/kg iv e no fim de 60 minutos são tratados com veículo da droga ou com uma N-(mercaptoalquil)amida subcutâneamente. Um segundo desafio com ANF é administrado 15 minutos mais tarde e a pressão sanguínea é monitorizada durante os 90 minutos seguintes.

O efeito antihipertensor em SHR de N-(mercaptoalquil)-amidas e de inibidores de ACE, isoladamente ou em combinação, pode ser determinado como se segue:

Os animais são preparados para as medições da pressão sanguínea tal como foi atrás descrito. Após estabilização, os animais recebem uma dose subcutânea ou oral com as drogas do teste ou placebo e a pressão sanguínea é monitorizada em relação às 4 horas seguintes.

Usando os processos de teste atrás referidos, verificou-se que uma dose de 1 mg/kg (po) de ácido 3-[N-[1(R)-mercapto-3-(2-metilfenil)-2-propil]aminocarbonil]benzoico produzia uma queda de 47 mmHg na pressão sanguínea no modelo de sal de DOCA e

uma queda de 19 mm Hg na pressão sanguínea (30 mh/kg sc) no processo de potenciação com ANF.

Verificou-se também que os compostos tendo uma fórmula estrutural I inibem a actividade de enzimas designados encefalinases. Os compostos são particularmente úteis para a inibição da encefalinase A, que deriva dos corpos estriados tanto de ratos como do ser humano. Nos testes in vitro, usando processos de teste para a inibição da encefalinase A bem conhecidos dos especialistas nesta técnica, verificou-se que compostos seleccionados tendo a fórmula estrutural I inibem a actividade do enzima atrás referido. Assim, o presente invento também se relaciona com um método para inibir a acção da encefalinase num mamífero desse modo desencadeando um efeito analgésico com um composto da fórmula I e com composições farmacêuticas analgésicas compreendendo compostos da fórmula I.

A utilização de peptídeos natriuréticos atriais no tratamento da nefrotoxicidade associada à ciclosporina imunossupressora foi referida por Capasso et al em American Journal of hypertension. 3, 3 (1990), p. 204-210. Como os compostos deste invento aumentam ANF endógeno, eles podem ser usados isoladamente para tratar a nefrotoxicidade, ou podem ser administrados em combinação com ANF exógeno.

As composições deste invento compreendem uma N-(mercaptoalquil)amida, uma N-(mercaptoalquil)amida e um ANF ou uma N-(mercaptoalquil)amida e um inibidor de ACE em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável para administração a mamíferos. É apropriada uma série de formas farmacêuticas, de preferência para administração oral ou parentérica, embora os sistemas de administração mecânica tais como formas de dosagem transdermica sejam também contemplados.

A dose diária do composto ou combinações deste invento para o tratamento da hipertensão ou da insuficiência cardíaca congestiva é a seguinte: para N-(mercaptoalquil)amidas isoladamente a dosagem típica é de 0,1 a 10 mg/kg em peso do mamífero por dia administrado em doses simples ou divididas; para a combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de ANF, a dosagem típica é de 0,1 a 10 mg de N-(mercaptoalquil)amida/kg em peso do mamífero por dia em doses únicas ou divididas mais 0,001 a 0,1 mg de ANF/kg em peso do mamífero por dia, em dosagens únicas ou divididas, e para combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de um inibidor de ACE, a dosagem típica varia entre 0,1 e 10 mg de N-(mercaptoalquil)amida/kg em peso do mamífero por dia em dosagens únicas ou divididas mais 0,1 a 30 mg de inibidor de ACE/kg em peso do mamífero por dia em dosagens únicas ou divididas. A dose exacta de qualquer componente ou combinação de componentes a ser administrada é determinada pelo médico assistente e depende da potencia do composto administrado, da idade, peso, condição e resposta do paciente.

Geralmente, ao tratar seres humanos apresentando hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva, os compostos ou combinações deste invento podem ser administrados a pacientes numa taxa de dosagem variando como se segue: para tratamento com uma N-(mercaptoalquil)amida isoladamente, cerca de 5 a cerca de 500 mg por dose administrados 1 a 4 vezes por dia, dando uma dose diária total de cerca de 5 a 2.000 mg por dia; para a combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de ANF, cerca de 5 a cerca de 500 mg de N-(mercaptoalquil)amida por dose administrados 1 a 4 vezes por dia e cerca de 0,01 a cerca de 1 mg de ANF administrado 1 a 6 vezes por dia (variação da dosagem diária total de 5 a 2.000 mg por dia e 0,1 a 6 mg/dia, respectivamente); e para a combinação de uma N-(mercaptoalquil)amida e de um inibidor de ACE, cerca de 5 a cerca de 500 mg de N-(mercaptoalquil)amida por

dose administrados 1 a 4 vezes por dia e cerca de 5 a cerca de 50 mg de inibidor de ACE administrados 1 a 3 vezes por dia (variação da dosagem diária total de 5 a 2.000 mg/dia e 5 a 150 mg/dia, respectivamente). Quando os componentes de uma combinação são administrados separadamente, o número de doses de cada componente administradas por dia pode não ser necessariamente o mesmo, por exemplo quando um componente pode ter uma maior duração de actividade, será assim necessária uma administração menos frequente.

Para produzir um efeito analgésico, compostos deste invento serão administrados numa variação da dosagem entre cerca de 1 e cerca de 100 mg/kg. As doses devem ser administradas com intervalos que vão de 3 a 8 horas. Contudo, a quantidade e frequência da dosagem irá depender de factores tais como a gravidade da dor, o estado físico geral do paciente, a idade e peso do paciente, e outros factores reconhecidos pelo médico especializado.

Para o tratamento do edema, insuficiência renal ou nefrotoxicidade associados a uma terapêutica imunossupressiva, as variações de dosagem dos compostos deste invento são as mesmas que para o tratamento da hipertensão com a utilização de N-(mercaptoalquil)amidas isoladamente ou em combinação com ANF.

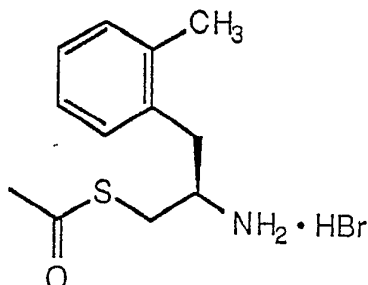
Formulações típicas orais incluem comprimidos, cápsulas, xaropes, elixires e suspensões. Formulações injectáveis típicas incluem soluções e suspensões.

Os veículos farmacêuticos aceitáveis típicos para utilização nas formulações atrás descritas são exemplificados por: açúcares tais como lactose, sucrose, manitol e sorbitol, amidos tais como amido de milho, amido de tapioca e amido de

batata; celulose e derivados tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e metil celulose; fosfatos de cálcio tais como fosfato dicálcico e fosfato tricálcico; sulfato de sódio; sulfato de cálcio; polivinilpirrolidona, álcool polivinílico; ácido esteárico; estearatos de metal terroso alcalino tais como estearato de magnésio e estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, azeite e óleo de milho; surfactantes não iônicos, catiónicos e aniônicos; polímeros de etileno glicol; betaciclodextrina; alcoois gordos e sólidos de cereais hidrolisados; assim como outros agentes de enchimento compatíveis não tóxicos, agentes de ligação, agentes de desintegração, tampões, preservativos, antioxidantes, lubrificantes, agentes de aromatização, etc. habitualmente usados em formulações farmacêuticas.

Como o presente invento se relaciona com o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva com uma combinação de ingredientes activos em que os referidos ingredientes activos podem ser administrados separadamente, o invento também se relaciona com a combinação de composições farmacêuticas separadas sob a forma de um estojo. Isto é, são contemplados dois estojos, cada um deles combinando duas unidades separadas: uma composição farmacêutica de N-(mercaptoalquil)amida e uma composição farmacêutica de ANF num estojo e uma composição farmacêutica de N-(mercaptoalquil)amida e uma composição farmacêutica de inibidor de ACE num segundo estojo. A forma em estojo é particularmente vantajosa quando os componentes separados devam ser administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo oral e parentérica) ou ser administrados com diferentes intervalos de dosagem.

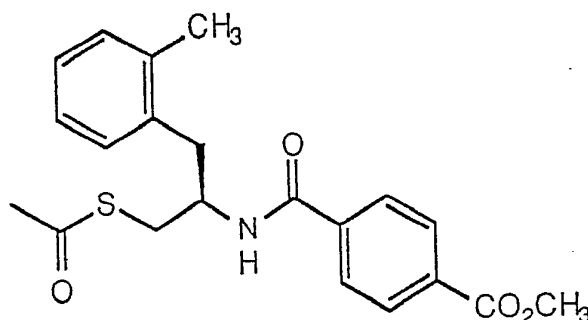
A seguir são apresentados exemplos de processos para preparar compostos da fórmula I.

Preparação 1

Aquecer durante 1 hora a 80°C uma solução de ácido 2(S)-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propiónico (6,0 g=24 mmol), azida de difenilfosforilo (6,6 g=24 mmol) e trietilamina (2,4 g=24 mmol) em tolueno (90 ml). Deixar arrefecer, adicionar álcool benzílico (3,1 g=29 mmol) e aquecer a 80°C durante 1 hora. Concentrar in vacuo e divisão com EtOAc e NaHCO₃ 1,0N. Secar e concentrar para se obter N-[1(R)-acetiltio-3-(2-metilfenil)-2-propil]carbamato de benzilo crú. Purificar por cromatografia em gel de sílica com hexano/Et₂O 2:1 para se obter um sólido branco, p.f. 73-8°C, $[\alpha]_D^{26} = -2,0^\circ$ (EtOH).

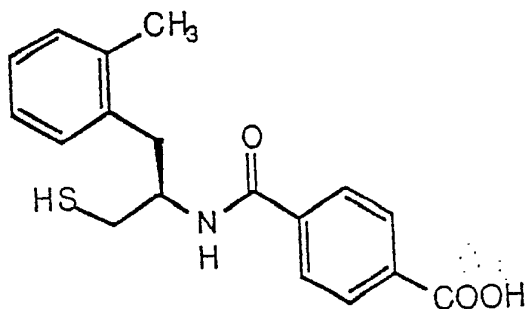
Adicionar o carbamato atrás referido (3,2 g=9,0 mmol) até 33% de HBr/HOAc (20 ml). Após 4,5 horas, concentrar in vacuo. Tratar o sólido com Et₂O (200 ml), filtrar e secar para se obter o composto do título sob a forma de um sólido cor de laranja claro, p.f. 137-8°C.

Exemplo 1



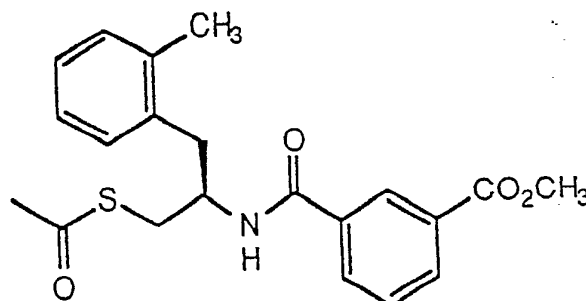
Ao bromohidreto da Preparação 1 (0,45 g=1,5 mmol) e cloreto de 4-(metoxicarbonil)benzoilo (0,29 g=1,5 mmol) em CH_2Cl_2 (25 ml), adicionar Et_3N (0,30 g=3,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml). Após 1 hora, concentrar e dividir entre EtOAc e HCl 1,0N. Secar sobre MgSO_4 e concentrar. Cromatografar o sólido sobre sílica, fazendo-se a eluição com Et_2O /hexano 1:1 para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco, p.f. $136-40^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} = -19,3^\circ$ (EtOH).

Exemplo 2



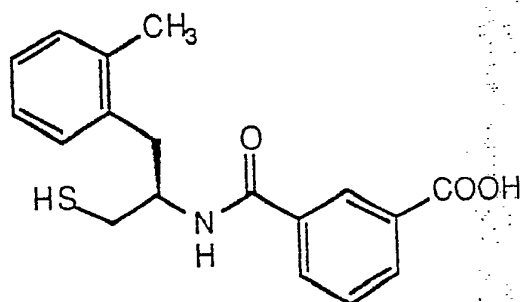
A um éster do Exemplo 1 (0,14 g=0,36 mmol) em MeOH (8 ml, purificado com azoto) adicionar NaOH 1,00N (2,0 ml, purificado com azoto). Agitar 0,5 hora, concentrar in vacuo e adicionar HCl 1,0N (2,0 ml). Recolher o sólido, lavar com água e secar para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco, p.f. $195-7^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} = +64,9^\circ$ (EtOH).

Exemplo 3



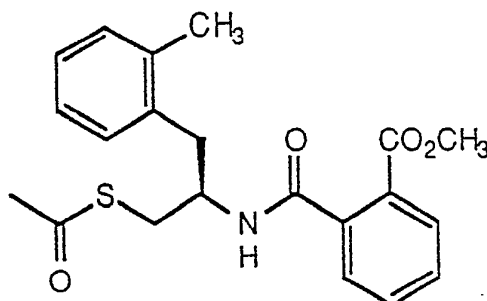
De um modo semelhante ao do Exemplo 1, utilizar cloreto de 3-(metoxycarbonil)benzoilo para preparar o composto do título, um sólido branco, p.f. 118°C, $[\alpha]_D^{26} = -22,5^\circ$ (EtOH).

Exemplo 4



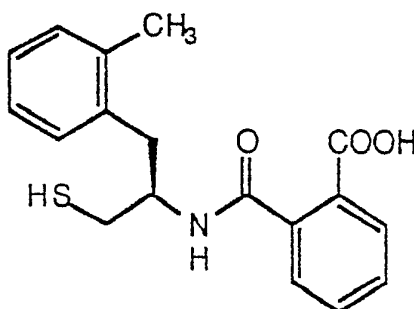
De um modo semelhante ao do Exemplo 2, converter o éster do Exemplo 3 no composto do título, um sólido branco, p.f. 157-60°C, $[\alpha]_D^{26} = +57,2^\circ$ (EtOH).

Exemplo 5



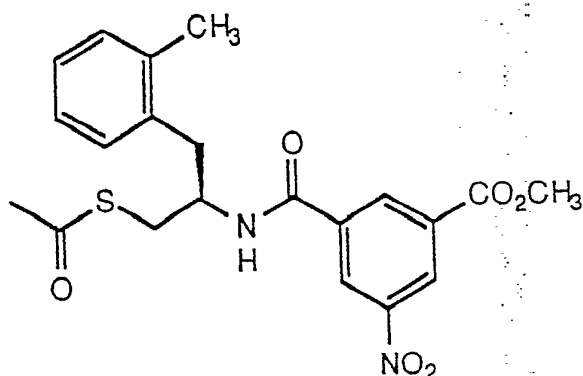
De um modo semelhante ao do Exemplo 1, utilizar cloreto de 2-(metoxycarbonil)benzoilo para preparar o composto do título (eluido com Et₂O), um sólido branco, $[\alpha]_D^{26} = -12,2^\circ$ (EtOH).

Exemplo 6



De um modo semelhante ao do Exemplo 2, converter o éster do Exemplo 5 no composto do título, um sólido branco, $[\alpha]_D^{26} = +36,3^\circ$ (EtOH), FAB-MS: M+1=330.

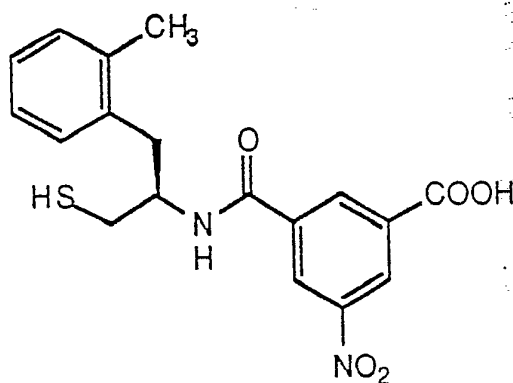
Exemplo 7



Aquecer ácido 3-metoxycarbonil-5-nitrobenzoico (2,0 g=8,9 mmol) com SOCl_2 (2,1 g=18 mmol) em tolueno sob refluxo 1 hora. Concentrar para se obter cloreto de 3-metoxycarbonil-5-nitrobenzoilo, p.f. 66-8°C.

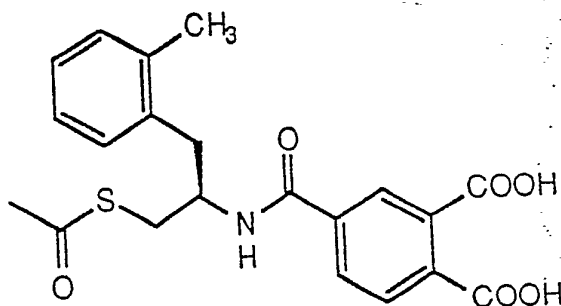
De um modo semelhante ao do Exemplo 1, utilizar este cloreto ácido para preparar o composto do título, uma goma, $[\alpha]_D^{26} = -13,6^\circ$ (EtOH).

Exemplo 8



De um modo semelhante ao do Exemplo 2, converter o éster do Exemplo 7 no composto do título, um sólido amarelo, $[\alpha]_D^{26} = +61,5^\circ$ (EtOH).

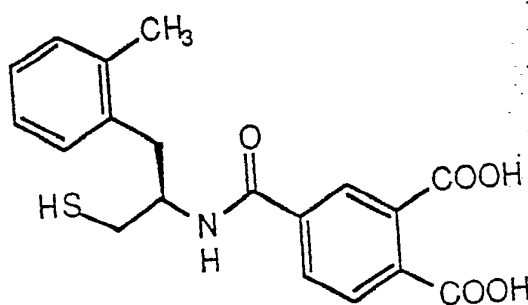
Exemplo 9



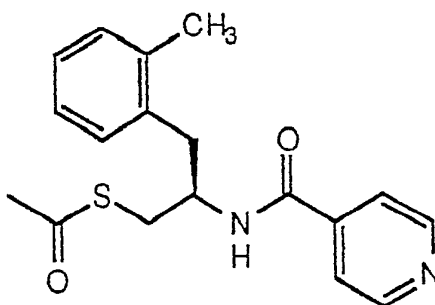
Ao bromohidreto da Preparação 1 (0,45 g=1,5 mmol) e anidrido 4-(clorocarbonil)ftálico (0,31 g=1,5 mmol) em CH_2Cl_2 (25 ml), adicionar Et_3N (0,30 g=3,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml). Após 2 horas, concentrar e dividir entre EtOAc e HCl 1,0N. Secar sobre MgSO_4 e concentrar para se obter um sólido branco, p.f. 163-5°C.

Tratar este sólido com THF- H_2O 1:1 (20 ml) durante 18 horas. Cocentrar para se obter o composto do título, um sólido branco, $[\alpha]_D^{26} = -14,5^\circ$ (EtOH).

Exemplo 10

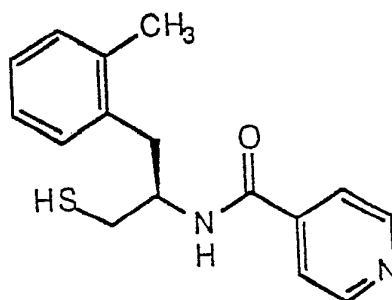


De um modo semelhante ao do Exemplo 2, converter o composto acetilo do Exemplo 9 no composto do título, uma espuma branca, $[\alpha]_D^{26} = +54,5^\circ$ (EtOH).

Exemplo 11

Ao bromohidreto da preparação 1 (0,45 g = 1,5 mmol) cloreto de isonicotinoilo clorohidreto (0,32 g=1,8 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (0,18 g=1,5 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml), adicionar Et_3N (0,47 g=4,7 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml). Agitar 0,5 hora, concentrar e dividir entre EtOAc e H_2O . Secar sobre MgSO_4 e concentrar. Cromatografar o óleo sobre sílica, eluindo com 4% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco, p.f. 132°C , $[\alpha]_D^{26} = -24,1^\circ$ (EtOH).

Exemplo 12



De um modo semelhante ao do Exemplo 2, converter o composto acetilo do Exemplo 11 no composto do título, um sólido branco, $[\alpha]_D^{26} = +50,5^\circ$ (EtOH).

As formulações que se seguem exemplificam algumas das formas de dosagem das composições deste invento. Em cada, a expressão "ingrediente activo" designa um composto da fórmula I, de preferência ácido 3-[N-[1(R)-mercapto-3-(2-metilfenil)-2-propil]aminocarbonil]benzoico. Contudo, este composto pode ser substituído por quantidades igualmente eficazes de outros compostos da fórmula I.

Exemplo A

Quadros

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
1	Composto Activo	100	500
2	Lactose USP	122	113
3	Amido de Milho, Grau Alimentar , como uma Pasta a 10% em Água Purificada	30	40
4	Amido de Milho, Grau Alimentar	45	40
5	Estearato de Magnésio	3	7
		---	---
	Total	300	700

Método de Produção

Misturar Items Nos. 1 e 2 num misturador apropriado durante 10-15 minutos. Granular a mistura com o Item No. 3. Moer os grânulos húmidos através de um crivo grosseiro (por exemplo, $1/4^{\text{TM}}$, 0,63 cm) se necessário. Secar os grânulos húmidos. Passar por crivo os grânulos secos se necessário e misturar com o Item No. 4 e misturar durante 10-15 minutos. Adicionar o Item No. 5 e misturar durante 1-3 minutos. Comprimir a mistura até um tamanho e peso apropriados numa máquina para fazer comprimidos apropriada.

Exemplo BCápsulas

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
1	Composto Activo	100	500
2	Lactose USP	106	123
3	Amido de Milho, Grau Alimentar	40	70
4	Estearato de Magnésio NF	4	7
		---	---
	Total	250	700

Método de Produção

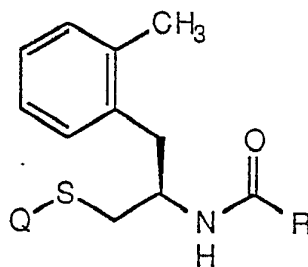
Misturar os Items Nos. 1, 2 e 3 num misturador apropriado durante 10-15 minutos. Adicionar O Item No. 4 e misturar durante 1-3 minutos. Introduzir a mistura em cápsulas de gelatina dura de duas peças apropriadas numa máquina para encapsular apropriada.

Exemplo C
Preparação Parentérica

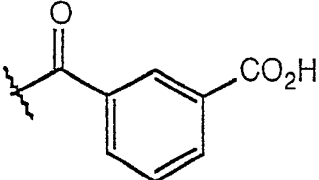
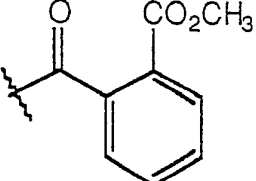
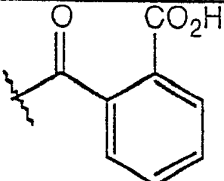
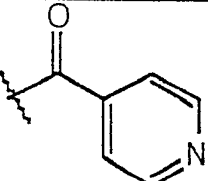
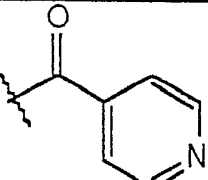
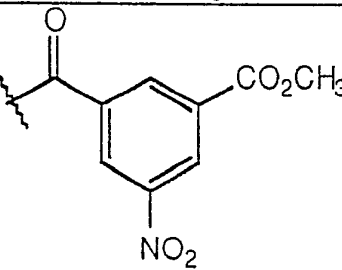
<u>Ingrediente</u>	<u>mg/recipiente</u>	<u>mg/recipiente</u>
Composto Activo de Pó Estéril	100	500

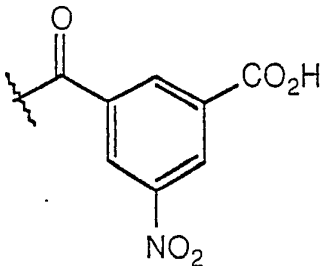
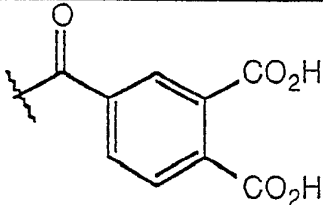
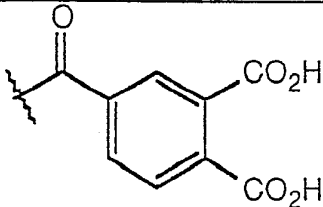
Para reconstituição adicionar água estéril para injeção ou água bacteriostática para injeção.

Usando os métodos atrás descritos, foram obtidos os dados que se seguem.



RCO	Q	ANF Δ mm ¹	DOC-A Δ mm (dose)	NEP IC50, nM
	Ac	NT	42 (10 po) 27 (1 po)	
	H	22	10 (10 po)	0.5
	Ac	24	NS (10 po)	

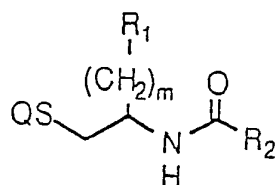
RCO	Q	ANF Δ mm ¹	DOC-A Δ mm (dose)	NEP IC ₅₀ , nM
	H	19	48 (10 po) 47 (1 po) 17 (0.1 po)	0.2
	AC	NS	7 (10 po)	
	H	NS	14 (10 po)	75
	Ac	11	24 (10 po)	
	H	NS	19 (10 po)	1.5
	Ac	39	22 (10 po)	

RCO	Q	ANF Δ mm ¹	DOC-A Δ mm (dose)	NEP IC50, nM
	H	59	28 (10 po)	0.2
	Ac	59	27 (10 po)	
	H	24	51 (10 PO)	3

¹ Dose = 30 mg/kg, subcutâneamente

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula estrutural:



em que:

R_1 é alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo ou heteroarilo;

R_2 é (COR_3) -arilo, heteroarilo, (COR_3) -arilo substituído ou heteroarilo substituído. em que os substituintes são 1-3 substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em carboxi, alcóxicarbonilo, alquilo inferior, hidróxi, halo, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, ciano, trifluorometilo, fenilo, fenóxi e feniltio;

R_3 é $-OR_4$ ou $-NR_4R_5$;

R_4 e R_5 são independentemente seleccionados de entre o grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior e alquilo inferior, ou R_4 e R_5 em conjunto com o azoto ao qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros;

Q é hidrogénio ou R_6CO- ;

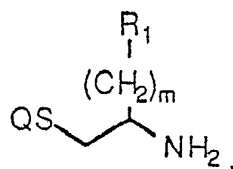
R_6 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; e

m é 1 ou 2;

e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

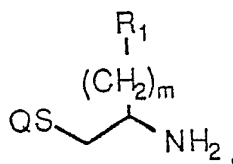
caracterizado por se levar a cabo um processo seleccionado de entre os processos A e B que se seguem:

(A) amidação de uma amina da fórmula:



ou de um seu sal, em que R_1 , Q e m são tal como foram definidos anteriormente com um composto da fórmula $R_2C(O)Z$, em que R_2 é tal como foi definido anteriormente e Z é um grupo activador de ácido seleccionado de entre o grupo consistindo em cloro, bromo, iodo, azido e alcóxicarboniloxi;

(B) amidação de uma amina da fórmula:



ou de um seu sal, em que R_1 , Q e m são tal como foram definidos anteriormente com um ácido carboxílico da fórmula R_2COOH , em que R_2 é tal como foi definido anteriormente;

em que cada processo é seguido por isolamento do isômero preferido, se desejado, e remoção dos grupos protectores, se necessário, para proporcionar o produto desejado e se desejado, preparação de um seu sal.

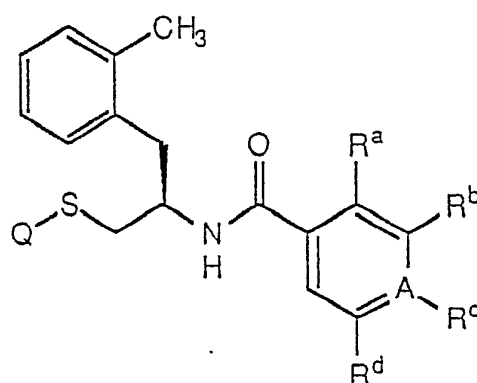
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R_1 é fenilo ou fenilo substituído com alquilo inferior e m é 1.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto em que R_3 é hidroxí ou alcoxi inferior.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por se preparar um composto em que R_2 é (COR_3) -fenilo, nitro ou (COR_3) -fenilo substituído com carboxi ou piridilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, caracterizado por se preparar um composto em que Q é hidrogénio ou acilo.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto tendo a estrutura:



em que:

Q	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	A
CH ₃ CO-	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C
H	H	H	CO ₂ H	H	C
CH ₃ CO-	H	CO ₂ CH ₃	H	H	C
H	H	CO ₂ H	H	H	C
CH ₃ CO-	CO ₂ CH ₃	H	H	H	C
H	CO ₂ H	H	H	H	C
CH ₃ CO-	H	H	-	H	N
H	H	H	-	H	N
CH ₃ CO-	H	CO ₂ CH ₃	H	NO ₂	C
H	H	CO ₂ H	H	NO ₂	C
CH ₃ CO-	H	CO ₂ H	CO ₂ H	H	C
H	H	CO ₂ H	CO ₂ H	H	C

7ª. - Método para tratar a hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, nefrotoxicidade ou dor em mamíferos, caracterizado por compreender a administração a um mamífero necessitado desse tratamento de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1, isoladamente ou em combinação com um factor natriurético atrial ou com um inibidor de enzima de conversão da angiotensina, sendo a gama de dosagem de composto activo de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia.

8ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1, isoladamente ou em combinação com um factor natriurético atrial ou com um inibidor do enzima de conversão da angiotensina, num veículo farmaceuticamente aceitável.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o peptídeo natriurético ser escolhido de entre AP 21 humano α , AP 28 humano α , AP 23 humano α , AP 24 humano α , AP 25 humano α , AP 26 humano α , AP 33 humano α , e os peptídeos atriais correspondentes em que a metionina na posição 12 é substituída pela isoleucina.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o inibidor do enzima de conversão da angiotensina ser seleccionado de entre: espirapril, enalapril, ramipril, perindopril, indolapril, lisinopril, quinapril, pentopril, cilazapril, captopril, zofenopril, pivalopril e fosinopril.

11ª. - Estojo ("Kit"), compreendendo em recipientes separados, numa única embalagem composições farmacêuticas para utilização em combinação para tratar a hipertensão, insuficiência

cardíaca congestiva ou nefrotoxicidade em mamíferos, caracterizado por compreender num recipiente uma composição farmacêutica compreendendo uma N-(mercaptoalquil)amida da reivindicação 1 e num segundo recipiente uma composição farmacêutica compreendendo um factor natriurético atrial.

12ª. - Estojo, compreendendo em recipientes separados numa única embalagem composições farmacêuticas para utilização em combinação para tratar a hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva em mamíferos, caracterizado por compreender num recipiente uma composição farmacêutica compreendendo uma N-(mercaptoalquil)amida da reivindicação 1 e num segundo recipiente uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor do enzima de conversão da angiotensina.

Lisboa, 19 de Dezembro de 1991



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