

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 757

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC SANTÉ, francesa, com sede em
20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, França

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de composições farmacêu-
ticas à base de N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hi-
drotiopiranocarbotioamida-2-óxido-1"

INVENTORES: Icilio Cavero, Serge Mondot

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

França em 31 de Outubro de 1989 sob o nº 89 14272

71 582
SI 89088



PATENTE Nº 95 757

"Processo de preparação de composições farmacêuticas à base de N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotioamida-2-óxido-1"

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

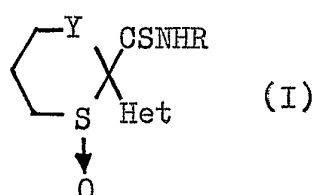
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento da insuficiência coronária ou como protectores cardíacos, caracterizado por se associar o N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotioamida-2-óxido-1 sob a forma da mistura racémica dos isómeros 1S,2S e 1R,2R ou sob a forma do isómero 1R,2R com um produto farmacologicamente compatível, inerte ou fisiologicamente activo.

MEMORIA DESCRITIVA

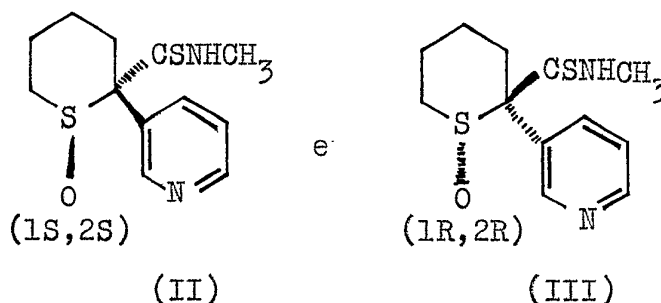
O presente invento diz respeito à aplicação de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1 à preparação de medicamentos miorrelaxantes vasculares úteis particularmente no tratamento da insuficiência coronária e como protector cardíaco.

Na patente europeia EP 0 097 584 foram descritos derivados da tioformamida de fórmula geral:



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, Het representa um radical heterocíclico de carácter aromático e Y representa uma ligação da valência ou um radical metileno, que apresentam propriedades anti-hipertensivas notáveis.

Verificou-se agora, e é o objectivo do presente invento, que o N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1 sob a forma da mistura dos seus isómeros trans que podem ser representados da seguinte maneira:



e o isómero (III) cuja configuração absoluta é 1R, 2R apresentam propriedades coronário-dilatadoras interessantes.

O presente invento tem, portanto, por objectivo a aplicação da mistura dos isómeros (II) e (III) ou do isómero (III) do N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1 à preparação de medicamentos de acção miorrelaxante vascular



particularmente úteis como protectores em relação à isquemia miocárdica nomeadamente no tratamento da angina de peito.

A influência da mistura dos produtos de fórmulas (II) e (III) (mistura racémica) e do produto de fórmula (III) sobre a circulação arterial coronária pode ser posta em evidência da seguinte maneira:

Os cães de raça "Beagle", machos ou fêmeas, com um peso compreendido entre 14 e 18 kg, são anestesiados com pentobarbital de sodio (35 mg/kg i.v. seguido de uma perfusão contínua de 3 mg/kg/hora com um débito de 0,2 cm³/minuto).

Os animais são entubados com uma sonda endotraqueal e colocados sob respiração artificial. É praticada uma toracotomia esquerda ao nível do 5º espaço intercostal e é colocada uma sonda electromagnética sobre a origem da artéria circunflexa assim como sobre a crossa aórtica para o registo do débito arterial coronário e do débito cardíaco.

A pressão arterial é medida com a ajuda de um captor STATAM P23 Id ligado a um catéter introduzido na artéria femoral. A frequência cardíaca é calculada electronicamente a partir da onda pulsátil. Uma veia femoral é cateterizada para a injeção dos produtos.

Todos os parâmetros são registados num Polígrafo de 6 pistas (Linearrecorder Mark VII) e os seus valores, após digitalização, são armazenados num computador para tratamento dos dados.

Os produtos a estudar, em solução em água destilada, são administrados por perfusão intravenosa durante 15 minutos com um volume e a velocidade de 1 cm³/minuto.

A mistura dos isómeros (II) e (III) (mistura racémica), em doses de 2,5 e 5 µg/kg/minuto perfundidas durante 15 minutos (doses totais administradas iguais a 37,5 e 75 µg/kg à razão de 3 cães tratados por dose), aumenta de modo claro o débito arterial coronário; o efeito coronário-dilatador atinge o seu máximo de efeito no fim da perfusão (respectivamente +49% e +112% para débitos iniciais de 33 ± 2 e 38 ± 4 cm³/minuto) e persiste ainda



de modo significativo durante cerca de uma hora após o fim da perfusão.

O isômero (III) acarreta igualmente um aumento claro e durável do débito arterial coronário e isto com uma potência de actividade cerca de 2 vezes mais elevada que a da mistura racémica: no fim da perfusão, no máximo do efeito observa-se um aumento do débito arterial coronário de, respectivamente, 62% e 103% às doses respectivas de 1 e 2,5 $\mu\text{g/kg}$ (doses totais administradas iguais a 15 e 37,5 $\mu\text{g/kg}$).

É muito particularmente interessante notar que o efeito coronário-dilatador não é acompanhado senão de uma pequena aceleração (cerca de 10%) da frequência cardíaca assim como de uma redução muito moderada (próxima de 10-12%) da pressão arterial média. Estes resultados, que são reunidos no quadro I indicam que estes produtos exercem um efeito miorelaxante vascular que é selectivo para o leito arterial coronário já que não é observado ao nível da circulação sistémica (ausência de hipotensão e de aumento do débito cardíaco).

QUADRO I

Efeitos sobre a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial média (PAM) e o débito arterial coronário (DAC) no cão anestesiado com pentobarbital

Produtos	Dose µg/kg/mm i.v.	Parâmetros (a)	Valor inicial médio + ESM	Variações médias (%) em relação aos valores iniciais						
				Após o início da perfusão i.v. (minutos)		Após o fim da perfusão i.v. (minutos)				
				5	10	15	5	15	30	60
Mistura racêmica dos isômeros (II) e (III)	2,5	FC	158 ± 4	+	3	+	7	+	6	0
		PAM	106 ± 4	-	5	-	10	-	11	9
		DAC	33 ± 2	+	15	+	41	+	34	12
	5,0	FC	155 ± 3	+	3	+	10	+	6	8
		PAM	100 ± 2	-	4	-	12	-	12	10
		DAC	38 ± 4	+	49	+	103	+	86	34
	1,0	FC	149 ± 2	+	3	+	9	+	11	13
		PAM	115 ± 5	-	1	-	0	-	1	2
		DAC	39 ± 2	+	15	+	51	+	43	28
Isômero III	2,5	FC	159 ± 3	+	8	+	10	+	9	9
		PAM	118 ± 7	+	3	+	5	-	13	11
		DAC	39 ± 2	+	41	+	88	+	88	48

(a) FC : batimentos/min.
PAM: mmHg
DAC: ml/min



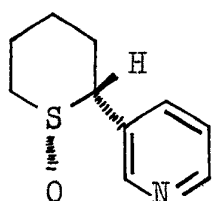
Conclui-se que a mistura racémica dos isómeros (II) e (III) e o isómero (III) melhoram a circulação coronária por um efeito directo e específico sobre o leito arterial sem modificação notória da dinâmica cardíaca e nomeadamente da pressão arterial.

No cão, em doses quotidianas de 0,3 e 1 mg/kg/dia por via oral (1 mês de tratamento) a N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1 mostrou uma tolerância geral satisfatória.

A mistura racémica dos isómeros (II) e (III) e o isómero (III) são úteis na terapêutica da insuficiência coronária e podem ser utilizados como anti-anginoso e protectores cardíacos.

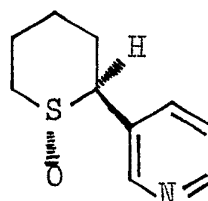
A mistura racémica dos isómeros (II) e (III) do N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1 pode ser preparado nas condições descritas na patente europeia EP 0 097 584 na qual é designado por "Forma A" ou "produto mais polar" [sendo a polaridade determinada por cromatografia sobre camada fina (CCF)].

O N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido (1R,2R) pode ser obtido quer por resolução do racémico nas condições apropriadas, quer por acção do isotiocianato de metilo sobre um sulfóxido de fórmula:



(IV)

ou



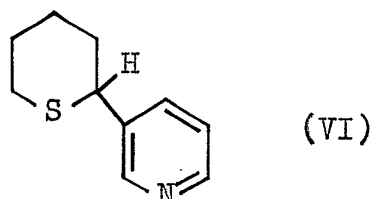
(V)

previamente anionizado.

Geralmente, a reacção é efectuada adicionando uma solução de sulfóxido de fórmula (IV) ou (V) ou de uma mistura destes sulfóxidos num solvente inerte, como um éter, tal como o tetra-hidrofurano, a amideto de sódio (eventualmente preparado in situ) em amoníaco líquido operando à temperatura de ebulição da mistura reaccional, isto é, a -30°C, depois adicionando uma

solução de isotiocianato de metilo num solvente orgânico inerte, como um éter, tal como o tetra-hidrofurano, à mesma temperatura.

Os sulfóxidos de fórmula (IV) ou (V) ou as suas misturas podem ser obtidos por oxidação estereosselectiva de um produto de fórmula:

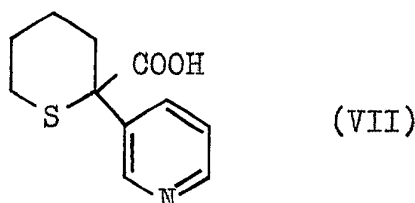


quer por via química quer por via bioquímica.

A oxidação selectiva por via química é realizada em presença de um indutor de assimetria tal como o (+)-tartarato de dietilo e de um derivado do titânio (IV), tal como um alcoolato de titânio (IV), em meio de um hidroperóxido tal como o hidroperóxido de cumilo ou de t-butilo. Geralmente, opera-se num solvente orgânico tal como um hidrocarboneto alifático halogenado (cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano) a uma temperatura próxima de -20°C.

A oxidação selectiva por via bioquímica é realizada em meio de uma cultura de um cogumelo filamentoso tal como o Aspergillus foetidus NRRL 337.

O produto de fórmula (VI) pode ser obtido, por exemplo, por descarboxilação do ácido de fórmula:



por aquecimento a uma temperatura compreendida entre 130 e 160°C, sendo o ácido de fórmula (VII) obtido nas condições descritas na patente europeia EP 0 073 704.

Os medicamentos que melhoram a circulação coronária são constituídos pelo N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopianocar-



betioamida-2-óxido-1 sob a forma da mistura racémica 1S,2S e 1R,2R ou sob a forma do isómero 1R,2R em estado puro ou sob forma de uma composição na qual são associados a qualquer outro produto farmacologicamente compatível podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. Estes medicamentos podem ser utilizados por via oral, intravenosa, sublingual, bem como por via transdérmica.

Como composições sólidas para administração oral ou sublingual podem ser utilizados comprimidos, pílulas, pós (cápsulas de gelatina, hóstias) ou granulados. Nestas composições o princípio activo é misturado com um ou vários diluentes inertes tais como amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica. Estas composições podem, igualmente, incluir outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo um ou vários lubrificantes tais como o estearato de magnésio ou o talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral pode-se utilizar soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis contendo diluentes inertes tais como água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou óleo de parafina. Estas composições podem incluir outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições estéreis para administração parenteral podem ser de preferência soluções não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode-se utilizar água, propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo o oleato de etilo, ou outros solventes orgânicos convenientes.

Estas composições podem, igualmente, conter adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes.

A esterilização pode-se fazer de várias maneiras, por exemplo por filtração assepticante, incorporando na composição



agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Elas podem, igualmente, ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas, no momento da utilização, num meio estéril injectável.

As composições para administração transdérmica apresentam-se na forma de emplastros nos quais o medicamento é disperso numa matriz conveniente permitindo a sua libertação progressiva.

Em terapêutica humana o N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1, na forma de uma mistura racémica das formas 1S,2S e 1R,2R ou na forma do isómero 1R,2R é útil no tratamento das insuficiências coronárias e, nomeadamente, no tratamento da angina de peito. É igualmente útil como protector cardíaco em relação a ataques de isquemia.

As doses dependem do efeito procurado, da duração do tratamento e da via de administração utilizada. Para um adulto, estão, geralmente, compreendidas entre 0,05 e 5 mg por dia por via parenteral e entre 1 e 10 mg por dia por via oral. De um modo geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do sujeito a tratar.

Os exemplos seguintes ilustram composições farmacêuticas utilizáveis para o tratamento da insuficiência coronária.

EXEMPLO A

Preparam-se, segundo a técnica habitual, comprimidos doseados com 5 mg do produto activo tendo a seguinte composição:

- | | |
|--|-------|
| - N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-carbotioamida-2-óxido-1, mistura racémica das formas 1S,2S e 1R,2R..... | 5 mg |
| - celulose microcristalina..... | 15 mg |
| - lactose..... | 10 mg |
| - poli-oxietilenoglicol 6000..... | 5 mg |
| - estearato de magnésio..... | 1 mg |

71 582
ST 89038

-10-



EXEMPLO 2

Prepara-se, segundo a técnica habitual, uma solução injectável por via intravenosa tendo a seguinte composição:

- N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidro-
piranocarbotioamida-2-óxido-(1R,2R)..... 1 mg
- soluto injectável..... 5 cm³

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento da insuficiência coronária ou como protectores cardíacos, caracterizado por se associar o *N*-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotioamida-2-óxido-1 sob a forma da mistura racémica dos isómeros 1S,2S e 1R,2R ou sob a forma do isómero 1R,2R com um produto farmacologicamente compatível, inerte ou fisiologicamente activo.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se formular a composição com uma quantidade de ingrediente activo adequada, para proporcionar a um adulto 0,05 a 5 mg por dia, por via parenteral, e 1 a 10 mg por dia, por via oral, do ingrediente activo.

Lisboa, 31. OUT. 1990

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -

