

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 231

NOME: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 261 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE UREIA ANTIHIPERLIPIDÊMICOS E ANTI-ATEROSCLEROTICOS"

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

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

Estados Unidos da América - 1 de Junho de 1989, sob o número de série 359,830.

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

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos químicos com actividade farmacológica, de composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e refere ainda um método de tratamento farmacêutico. Mais particularmente, esta invenção refere-se a certos compostos de ureia substituídos que inibem a enzima acilcoenzima A:colesterol acil-transferase (ACAT), a composições farmaceuticas contendo estes compostos, e refere um método para inibir a absorção intestinal do colesterol ou para a regulação de colesterol.

Nos anos recentes o papel dos teores elevados de colesterol no plasma sanguíneo, em condições patológicas no homem, tem recebido muita atenção. Têm sido indicados os depósitos de colesterol no sistema vascular como a causa de várias condições patológicas incluindo a doença das coro

nárias cardíacas.

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

Após estas descobertas, a pesquisa de agentes terapêuticos que controlassem o colesterol do soro virou-se para a investigação de compostos que fossem mais eficazes na sua acção; isto é, agentes que fossem eficazes em elevar os teores de colesterol HDL no plasma sanguíneo e/ou diminuir os teores de colesterol LDL. Embora esses agentes sejam eficazes para moderarem os teores de colesterol no soro, eles têm pouco ou nenhum efeito no controlo da absorção inicial do colesterol alimentar no corpo através da parede intestinal.

Nas células da mucosa intestinal, o colesterol alimentar é absorvido como colesterol livre que deve ser esterificado por acção da enzima acil-CoA; colesterol acil-transferase (ACAT) antes de ser introduzido nos quilomícrons que são em seguida libertados no plasma sanguíneo. Assim, os agentes terapêuticos que inibem eficazmente a acção da ACAT evitam a absorção intestinal do colesterol alimentar para a corrente sanguínea ou a reabsorção do colesterol que tenha sido previamente libertado no intestino através da própria acção reguladora do corpo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção em

que n é zero e R₁ e R₂ são alquilo com 1 a 4 átomos de carbono são referidos genericamente no Pedido de Patente Europeia Nº. 88108816.5, que foi publicado em 7 de Dezembro de 1988 (Nº. de publicação 293.880). As referências que se dão a seguir estão menos relacionadas:

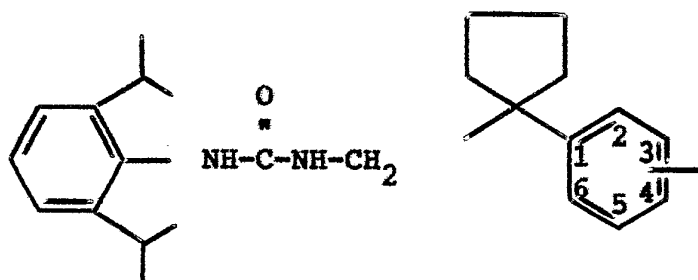
A Patente U.S. Nº. 4 397 868 (De Vries) refere compostos de fenilureia úteis na redução do colesterol em que um dos átomos de azoto é di-substituído com, por exemplo, grupos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos.

A Patente U.S. Nº. 4 410 697 (Torok) refere um processo aperfeiçoado para preparar compostos de fenilureia que são úteis como herbicidas, rodenticidas, agentes bacterioestáticos, agentes coccidiostáticos e agentes antissépticos. O azoto fora da anilina destes compostos pode ser mono- ou di-substituído com alquilo, cicloalquilo, alcoxi ou fenilo, grupos estes que podem ainda ser substituídos.

A Patente U.S. 4 623 662 (De Vries) refere compostos de fenilureia e feniltioureia úteis no tratamento da aterosclerose em que o azoto fora da anilina é di-substituído com grupos alifáticos, cicloalquilo, aralquilo em que o radical arilo pode ser substituído e em que o radical anilino fenilo é substituído com uma grande variedade de grupos.

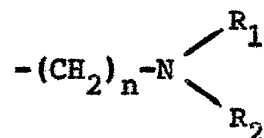
RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona os seguintes compostos que possuem actividade inibidora de ACAT com a estrutura:



I

na qual R está ligado à posição 3- ou 4- de anel fenilo e é o grupo:



no qual n é zero, um ou dois, e R₁ e R₂ são alquilo linear ou ramificado com um a quatro átomos de carbono ou alquilo com um a quatro átomos de carbono em que o átomo de carbono terminal é substituído por um grupo OR₃ em que R₃ é hidrogénio ou alquilo possuindo um a quatro átomos de carbono.

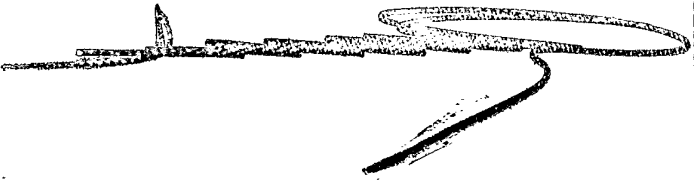
DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

Os compostos da presente invenção formam um grupo particularmente atractivo de compostos de ureia substituídos possuindo uma potente actividade como inibidores da enzima acil CoA: colesterol acil transferase (ACAT). Os compostos mais preferidos da presente invenção são aqueles em que R₁ e R₂ são metilo, e n é zero ou um. Os compostos em que n é um são os mais preferidos.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis estão incluídos dentro do âmbito desta invenção.

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

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



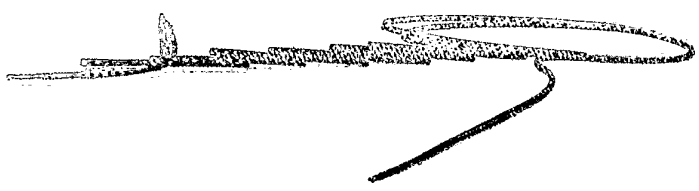
sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, e produtos semelhantes.

Os ácidos adequados para formar sais de adição de ácido dos compostos desta invenção incluem, mas não se limitam necessariamente a ácido acético, benzóico, benzenossulfônico, tartárico, bromídrico, clorídrico, cítrico, fumarico, glucônico, glucurônico, glutâmico, láctico, málico, maleico, metanossulfônico, pâmico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico e tartárico. A classe de ácidos adequados para a formação de sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis é bem conhecida dos técnicos de formulação farmacêutica. (Ver, por exemplo, Stephen N. Berge, e col, J. Pharm. Sciences, 66:1-19 (1977)).

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

Os compostos com a fórmula geral I em que n é zero são preparados pelo procedimento descrito no Diagrama I. A reacção é geralmente efectuada num solvente orgânico aprótico polar como por exemplo acetato de etilo, a qualquer temperatura entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, sendo preferida a temperatura ambiente. Deixa-se a reacção prosseguir até a análise da mistura, por métodos como por exemplo a cromatografia, indique que a reacção está essencialmente completa. Os tempos de reacção podem variar entre cerca de duas horas e cerca de 24 horas, dependendo dos reagentes particulares e da temperatura de reacção utilizada. O composto de partida de isocianato utilizado é conhecido.

Os compostos com a fórmula geral I em que n é um são preparados pelo procedimento referido no Diagrama II. O derivado de éster (4) é hidrolisado para o derivado de ácido (5) utilizando NaOH em metanol. A reacção é efectuada à temperatura de refluxo durante 20 horas. O ácido (5) é em seguida reduzido para o álcool (6) utilizando sulfureto de boro



e metilo em THF. A mistura reaccional é inicialmente refluxada durante 4 horas e em seguida agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. O álcool (6) é convertido no derivado de bromo (7) fazendo-o reagir com tribrometo de fósforo em piridina e tolueno. Prefere-se que a reacção seja efectuada inicialmente a 0°C (até 5 horas) seguido de agitação à temperatura ambiente durante mais 72 horas. O derivado de bromo (7) é em seguida feito reagir com dimetilamina em metanol à temperatura ambiente durante 20 horas para se obter o derivado de dimetilamino (8).

Para se obterem os compostos com a fórmula I em n é dois faz-se reagir o brometo (7) que se mostra no Diagrama II com cianeto de sódio seguido de hidrogenação e alquilação redutora por procedimentos bem conhecidos.

Os compostos de amina (1) e (12) são preparados pelo processo geral descrito em J. Org. Chem., 36 (9): 1308 (1971) e representados esquematicamente no Diagrama III, em que o grupo substituinte Y é $-NR_1R_2$ ou $-C(=O)OCH_3$. O fenilacetonnitrilo substituído (9) é feito reagir com o composto de alfa-ômega dibromobutilo (10) na presença de uma base para se obter o cicloalquil nitrilo, (11) que é cataliticamente reduzido por acção do hidrogénio com um catalisador de metal nobre para se obterem as aminas (1) e (12). Os compostos (4) representados no Diagrama II são preparados fazendo reagir os compostos (12) e (2) geralmente como acima descrito.

Tal como acima referido, os compostos da presente invenção em n é zero, e R_1 e R_2 são alquilo possuindo um a quatro átomos de carbono são geralmente referidos no Pedido Europeu Nº. 88108816.5, apresentado em 1 de Junho de 1988. Os compostos da presente invenção tal como representados pela fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis são inibidores especialmente potentes de ACAT, o que é uma descoberta inesperada e que não podia ser prevista em avanço. Esta actividade surpreendentemente superior dos compostos em relação aos seus análogos foi demonstrada num estudo crónico in vivo com cães "beagle" machos e fêmeas de raça pura. O peso médio dos cães era de 6 kg, e cada um deles

foi alimentado a uma dieta com elevado teor de ácidos gordos durante um período de 3 a 10 semanas, provocando um aumento de duas vezes nos teores de colesterol do sangue nos cães.

Os cães foram divididos em oito grupos de seis cães cada um, para um estudo de duas semanas em os cães foram alimentados com a mesma dieta de altos teores de ácidos gordos quer isoladamente (dois grupos) ou em conjunto com várias quantidades de dois dos compostos de ensaio (três grupos para cada composto de ensaio). O composto de ensaio foi administrado como medicamento bruto numa cápsula na referida dieta de ácidos gordos. Os cães foram doseados diariamente e alimentados desde as 8.00 da manhã até ao meio dia. Retiraram-se amostras de sangue às 2.00 da tarde por cada dia. A dieta rica em ácidos gordos consistia em 400 gramas de comida para cão contendo 1% de colesterol, 5,5% de banha, e 0,2% ácido cólico. O resultado final das duas semanas de estudo são apresentados na Tabela I seguinte em que os dados representam a percentagem de alteração antes e após o tratamento em cada grupo.

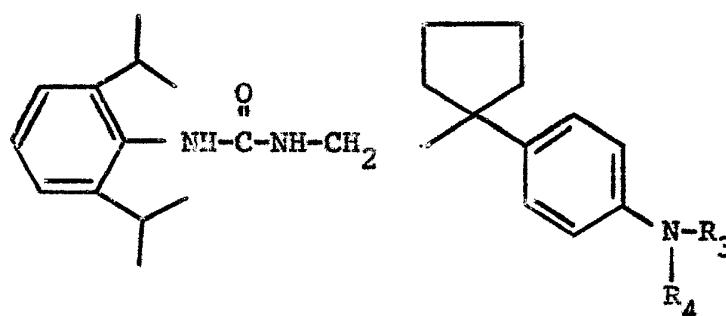
TABELA I

Dose (mg/kg)	Composto de Ensaio % de Alteração	
	A	B
0	-1	-1
1	-9	-12
3	-14	-28*
10	-11	-39**

* $p = 0.045$ pelo ensaio-t em pares.

** $p = 0.007$ pelo ensaio-t em pares.

Os compostos A e B têm as seguintes estruturas:



Composto A: $R_3 = R_4 = H$

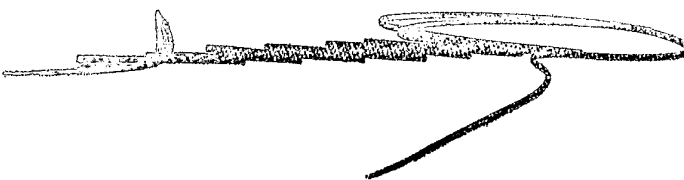
Composto B: $R_3 = R_4 = CH_3$ (sal cloridrato)

Na utilização terapêutica como agentes para a inibição da absorção intestinal do colesterol, ou como agentes hipolipidêmicos ou hipocolesterolêmicos, os compostos utilizados no método farmacêutico desta invenção são administrados ao paciente a níveis de dosagem de 250 a 1000 mg por dia. Para um adulto humano normal com aproximadamente 70 kg de peso, isto traduz-se numa dosagem de cerca de 5 a 20 mg/kg de peso corpóreo por dia. As dosagens específicas utilizadas podem contudo variar dependendo das necessidades do paciente, da severidade da condição a tratar, e da actividade dos compostos a utilizar. A determinação das dosagens óptimas para uma situação particular pertence ao especialista.

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

Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes da suspensão, ligantes, ou agentes de desintegração de comprimidos; ele pode também ser um material encapsulante.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com o componente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o composto activo é misturado com o veículo possuindo as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e dimensão pre-



tendida.

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

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

Os comprimidos, pós, hóstias e cápsulas podem ser utilizadas como formas de dosagem oral adequadas para a administração oral.

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

A composição farmacêutica está preferivelmente sob a forma de uma unidade de dosagem. Nessa forma, a preparação é dividida em doses unitárias contendo quantidades adequadas de componente activo. A forma de unidade de dosagem pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo comprimidos, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de unidade usada pode também ser uma cápsula, hóstia ou o próprio compri-

mido, ou pode ser um número adequado de qualquer dessas formas embaladas.

Os seguintes exemplos preparativos são ilustrativos da invenção.

EXEMPLO 1

Preparação da N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentil]metil]ureia

A uma solução de 1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentil metil amina (1,0 g; 0,0045 mol) em 30 ml de acetato de etilo, adiciona-se isocianato de 2,6-bis(1-metiletil)fenilo (0,91 g; 0,0045 mol) e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas. Removem-se os voláteis a pressão reduzida e recristaliza-se o resíduo de acetato de etilo-hexano para se obter o composto de título possuindo um ponto de fusão de 132-133°C.

Análise calculada para $C_{27}H_{39}N_3O$

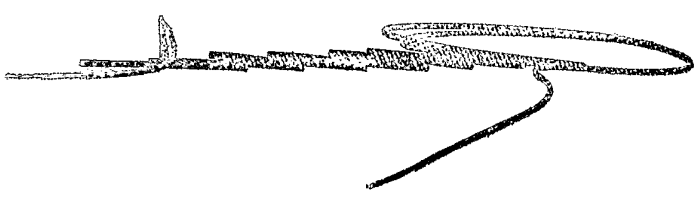
C = 76.92; H = 9.32; N = 9.97

Determinado: C = 77.00; H = 9.37; N = 9.91

O material de partida 1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentil]metilamina foi preparado da forma seguinte:

1-Ciano-1-(4-nitrofenil)ciclopentano

A 79,2 g (1,65 mol) de hidreto de sódio a 50% em suspensão em 750 ml de sulfóxido de dimetilo foi adicionada gota a gota uma mistura de 121,6 g (0,75 mol) de p-nitrofenilacetonitrilo e 161,7 ml (0,75 mol) de 1,4-dibromobutano em 750 ml de uma mistura de 50:50 de sulfóxido de dimetilo e éter diétilico. Manteve-se a temperatura entre 25 e 30°C. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite e em seguida arrefeceu-se para 10°C. Adicionaram-se 38 mililitros de isopropanol seguido pela adição cuidadosa de 2,8 l de água. Fez-se borbulhar ar através da mistura reaccional negra para remover a maior parte do éter. Separou-se o sólido negro por filtração e em seguida retomou-se com éter dietílico.



Lavou-se a solução de éter duas vezes com HCl 2N e duas vezes com solução salina, secou-se em sulfato de magnésio e em seguida concentrou-se em vazio. O sólido escuro resultante foi extraído seis vezes com hexano ebuliente. Concentrou-se a solução de hexano até um pequeno volume para se obterem 127,5 g do produto, com ponto de fusão de 76 a 77°C.

1-Ciano-1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentano

Colocaram-se 127,5 g (0,59 mol) de 1-ciano-1-(4-nitrophenil)ciclopentano e 1600 ml de metanol num reactor de pressão. Adicionou-se 1 grama de 10% Pd/C ao reactor e carregou-se com hidrogénio. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente até a quantidade teórica de hidrogénio ter sido consumida.

Fez-se a purga do reactor e adicionaram-se 100,5 g de formaldeído a 37% e 5 g de 10% Pd/C e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado em vazio para se obter um sólido pegajoso. Retomou-se o sólido em éter e lavou-se duas vezes com uma solução de bissulfito de sódio e duas vezes com solução salina, secou-se em sulfato de magnésio e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto por cromatografia, utilizando um gradiente de 90% de hexano: 10% de acetato de etilo até 70% de hexano: 30% de acetato de etilo com eluente. Obtiveram-se 94 g do composto do título, ponto de fusão de 73 a 74°C.

Análise calculada para $C_{14}H_{18}N_2$

C = 78.46; H = 8.47; N = 13.07

Determinado: C = 78.48; H = 8.50; N = 13.03

[1-(4-Dimetilaminofenil)ciclopentil]metilamina

Colocaram-se 281,2 g (1,3 mol) de 1-ciano-1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentano, 3500 ml de metanol, 600 g de amoníaco anidro e 200 g de níquel de Raney num reactor de pressão. Carregou-se hidrogénio no vaso de mistura com agitação. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente até quantidade teórica de hidrogénio ter sido consumida.

Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 284,4 g do composto do título, com ponto de fusão de 87 a 89°C.

Análise calculada para $C_{14}H_{22}N_2$

C = 77.01; H = 10.16; N = 12.83

Determinado: C = 76.81; H = 10.13; N = 12.63

EXEMPLO 2

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-[3-[(dimetilamino)metil]-fenil]ciclopentil]metil]ureia

1-Ciano-1-[3-(metilcarboxi)fenil]ciclopentano

Prepara-se o composto do título de modo idêntico ao do 1-Ciano-1-(4-nitrofenil)ciclopentano no Exemplo 1. A cromatografia do produto bruto numa mistura de 10:1 de hexano/acetato de etilo produziu o produto como óleo transparente, amarelo.

Análise calculada para $C_{14}H_{15}NO_2$

C = 73.34; H = 6.59; N = 6.11

Determinado: C = 72.22; H = 6.24; N = 5.51

[1-[3-(Metilcarboxi)fenil]ciclopentil]metilamina

Colocaram-se 22,8 g (0,099 mol) de 1-ciano-1-[3-(metilcarboxi)fenil]ciclopentano, 200 ml de metanol, e 9,9 g de ácido sulfúrico concentrado num reactor de pressão. Adicionou-se 1 grama de 20% Pd/C e carregou-se com hidrogênio. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente até a quantidade teórica de hidrogênio ter sido consumida. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado em vazio para se obter um xarope espesso. Retomou-se o xarope em 400 ml de água quente e tornou-se a mistura básica com 20% de NaOH até aproximadamente pH 13. Extraiu-se a solução aquosa por três vezes com éter dietílico. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução salina, secaram-se em sulfato de sódio, e concentraram-se em vazio para se obterem 19,9 g de

um óleo incolor e transparente.

Éster metílico do ácido 3-[1-[[[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-amino]carbonil]amino]metil]ciclopentil]benzôico

Em 500 ml de acetato de etilo foram dissolvidos 19,9 g (0,085 mol) de [1-[3-(metilcarboxi)fenil]-ciclopentil]metil amina e 17,3 g (0,085 mol) de isocianato de [2,6-bis(1-metiletil)fenilo]. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas. Concentrou-se a mistura à secura em vazio. Suspendeu-se o resíduo resultante em hexano e recolheu-se. Secou-se em estufa o bolo do filtro obtendo-se 26,4 g de um sólido branco poroso, p.f. 149-151°C.

Análise calculada para $C_{27}H_{36}N_2O_3$

C = 74.28; H = 8.31; N = 6.42

Determinado: C = 74.36; H = 8.38; N = 6.17

Ácido 3-[1-[[[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]amino]carbonil]amino]metil]ciclopentil]benzôico

Em 800 ml de metanol foram dissolvidos os seguintes compostos: 24,0 g (0,052 mol) de éster metílico do ácido 3-[1-[[[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]amino]carbonil]-amino]metil]ciclopentil]benzôico e 53 ml (0,053 mol) de NaOH 1N. Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 20 horas e em seguida arrefeceu-se à temperatura ambiente e concentrou-se em vazio. Retomou-se o resíduo em 600 ml de água quente e acidificou-se com ácido clorídrico concentrado para aproximadamente pH 1. Arrefeceu-se durante várias horas a suspensão resultante, e recolheu-se o sólido e secou-se em estufa. Obtiveram-se 23,4 g dum sólido branco poroso.

Análise calculada para $C_{26}H_{34}N_2O_3$

C = 73.90; H = 8.11; N = 6.63

Determinado: C = 73.37; H = 7.93; N = 6.35

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'[[1-[3-(hidroximetil)fenil]ciclopentil]metil]ureia

Suspendeu-se o ácido 3-[1-[[[[2,6-bis



(1-metiletil)fenil]amino]carbonil]amino]metil]ciclopentil]benzôico (50,3 g, 0,119 mol) em 750 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se borato de trimetilo (29,7 ml, 0,262 mol) e aqueceu-se a mistura sob refluxo em azoto. Removeu-se a fonte de calor e adicionaram-se 59,8 ml (0,631 mol) de sulfureto de boro e metilo a uma taxa suficiente para manter o refluxo. Após a adição completa, aqueceu-se a mistura sob refluxo durante mais 4 horas, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas. Arrefeceu-se em seguida a mistura reaccional para 50C e parou-se a reacção por adição lenta de 240 ml de metanol. Concentrou-se a mistura reaccional para se obter uma goma castanha, que foi cromatografada numa mistura 1:1 de hexano /acetato de etilo para se obterem 42,2 g de um sólido branco,

Análise calculada para $C_{26}H_{36}N_2O_2$

C = 76.43; H = 8.88; N = 6.86

Determinado: C = 76.48; H = 8.89; N = 6.73

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-[3-(bromometil)fenil]ciclopentil]-metil]ureia

Dissolveu-se tribrometo de fósforo (0,12 g; 0,0004 mol) em 50 ml de tolueno em azoto. Adicionou-se piridina (0,025 g; 0,0003 mol) e arrefeceu-se a mistura para 00C. Dissolveu-se N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-[3-(hidroximetil)fenil]ciclopentil]metil]ureia (0,05 g; 0,0012 mol) em 50 ml de tolueno e adicionou-se lentamente, mantendo a temperatura entre 0 e 20C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer gradualmente para a temperatura ambiente durante 5 horas, em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante mais 67 horas. Removeram-se os voláteis a pressão reduzida e purificou-se o resíduo gomoso por cromatografia em mistura de 4:1 hexano: acetato de etilo. Obtiveram-se 0,51 g de um sólido branco.

Análise calculada para $C_{26}H_{35}BrN_2O$

C = 66.23; H = 7.48; N = 5.94; Br = 16.95

Determinado: C = 66.18; H = 7.55; N = 5.85; Br = 16.95

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-3[(dimetilamino)metil]fenil]ciclopentil]metil]ureia

Carregou-se um frasco de fundo redondo com 250 ml de uma solução saturada de dimetilamina em metanol. Preparou-se uma suspensão de N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-3(bromometil)fenil]ciclopentil]metil]ureia (25,5 g, 0,054 mol) em 250 ml de metanol e adicionou-se à solução de dimetilamina. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas, e em seguida concentrou-se em vazio. Retomou-se o resíduo em 250 ml de NaOH 2N e agitou-se com 250 ml de clorofórmio durante 0,5 horas. Separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa duas vezes com clorofórmio. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água e em seguida com solução salina. Secou-se a solução em sulfato de sódio e concentrou-se em vazio. Triturou-se o resíduo em hexano e recolheu-se. Concentraram-se os filtrados e recolheu-se o sólido por três vezes. Os bolos dos filtros combinados foram secos em estufa até se obter um peso constante. Obteve-se um sólido fino e branco (21,9 g) p.f. 111-120°C.

Análise calculada para $C_{28}H_{41}N_3O \cdot 0.5 H_2O$

C = 75.63; H = 9.52; N = 9.45

Determinado: C = 75.88; H = 9.22; N = 8.81

DIAGRAMA I

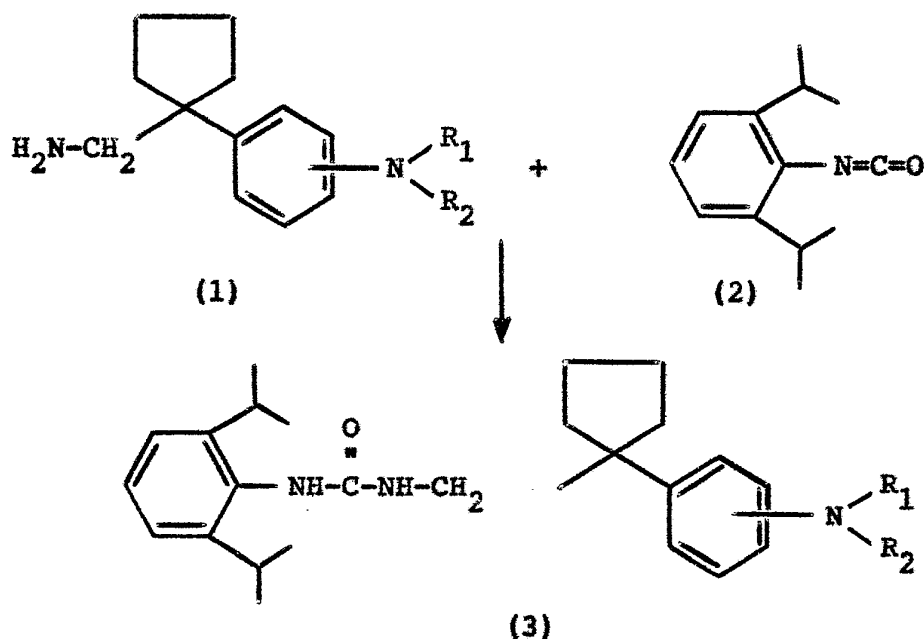


DIAGRAMA II

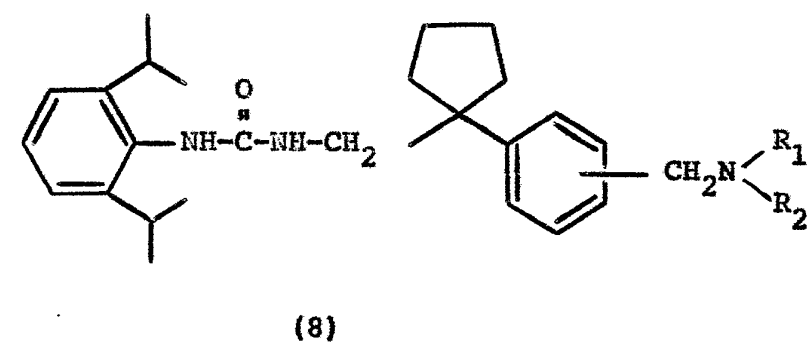
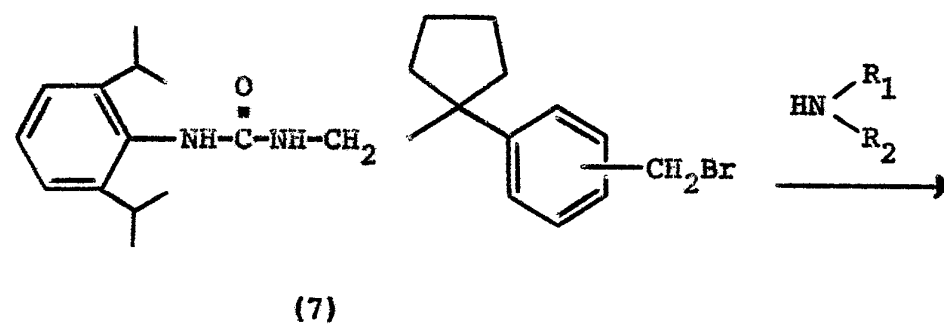
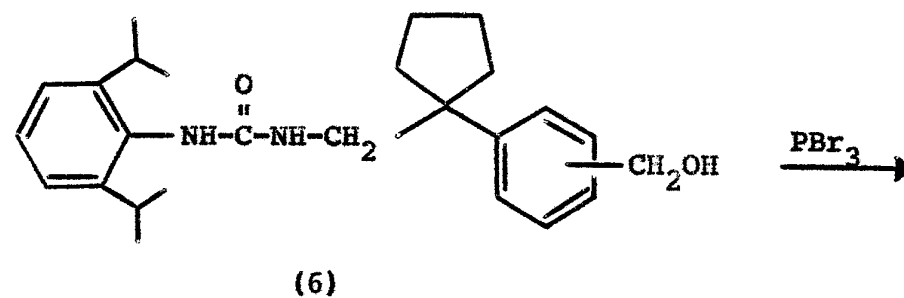
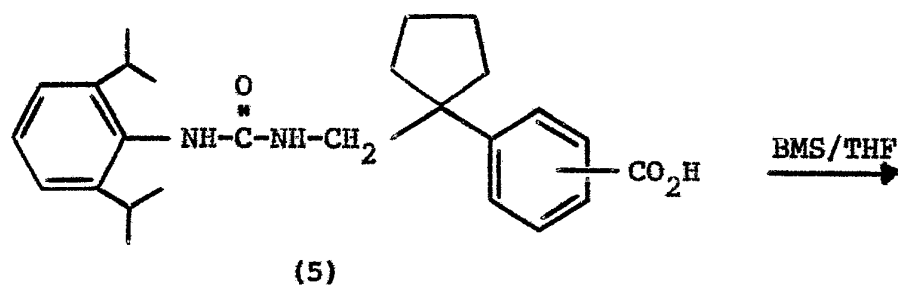
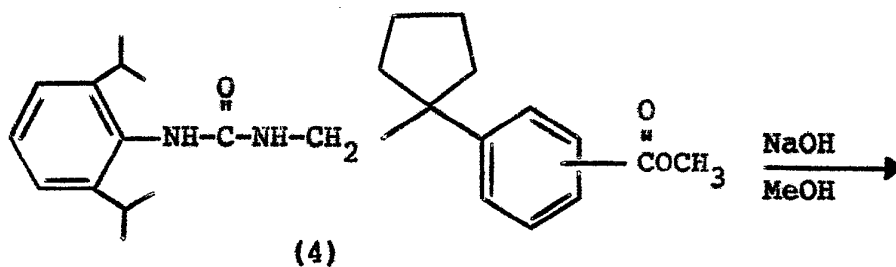
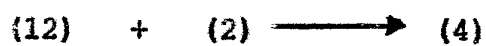
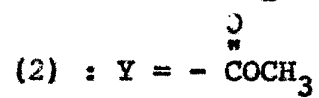
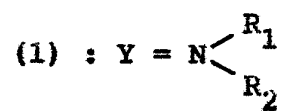
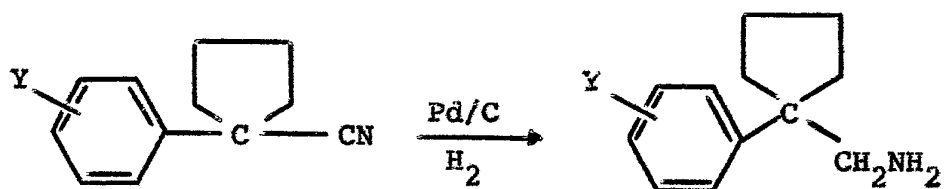
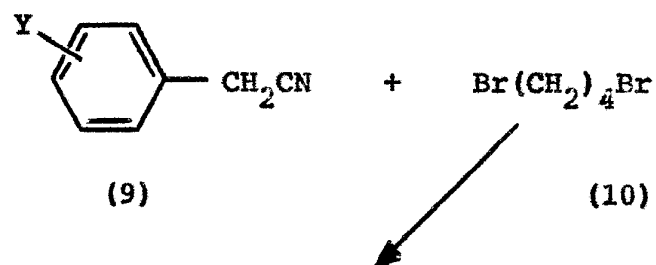


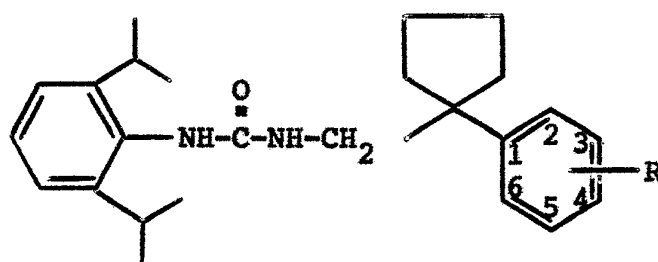
DIAGRAMA III



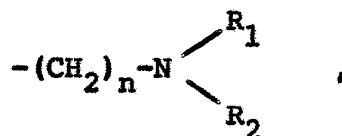
REIVINDICAÇÕES

- 1a -

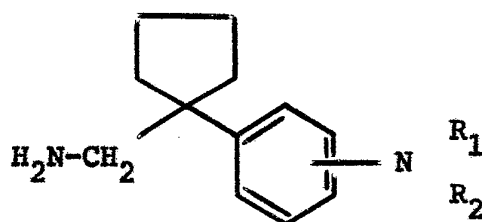
Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, na qual R está ligado à posição 3 ou 4 do anel fenilo e é um grupo com a fórmula



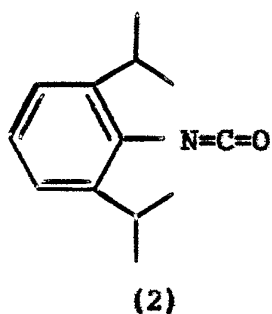
em que n é zero, um, ou dois, e R₁ e R₂ são grupos alquilo lineares ou ramificados contendo um a quatro átomos de carbono em que o átomo de carbono terminal é substituído com um grupo OR₃ em que R₃ é hidrogênio ou alquilo com um a quatro átomos de carbono, caracterizado, quando n for 0, por se fazer reagir num solvente orgânico aprotico polar um composto com a fórmula (1)



(1)

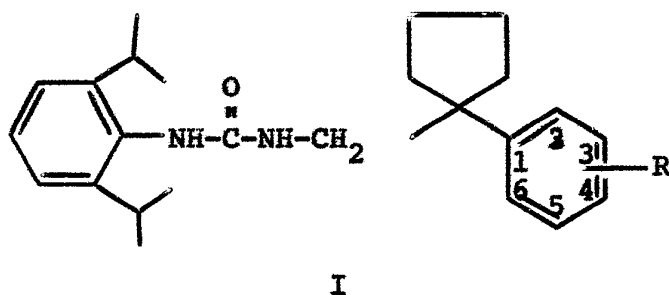
com um composto com a fórmula (2)

- 18 -



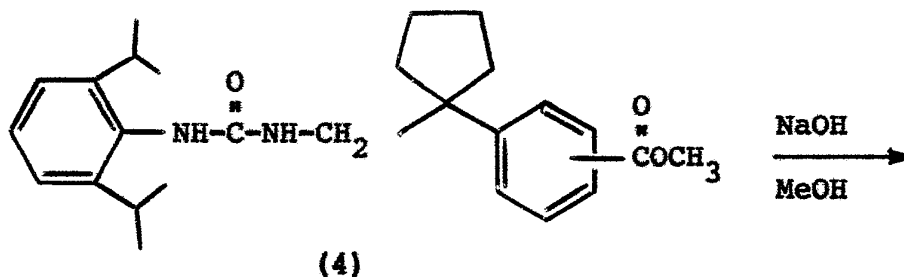
- 2a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I

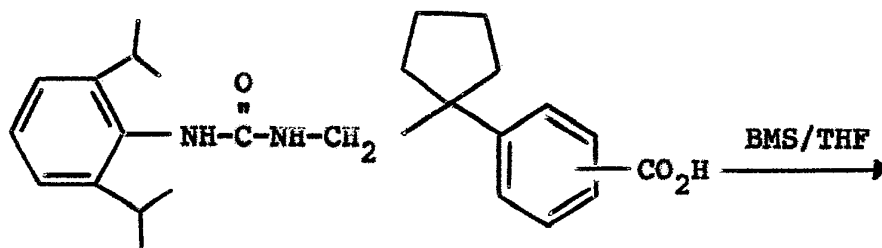


e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, na qual R, R₁ e R₂ tem as significações anteriores e n é 1 caracterizado por

a) hidrolisar-se um éster com a fórmula (4)

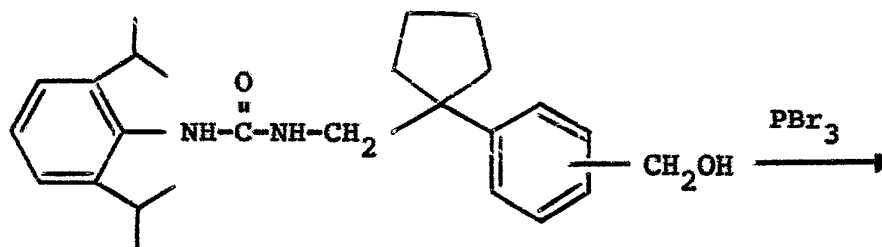


com NaOH na presença de metanol, para se obter um derivado ácido com a fórmula (5)



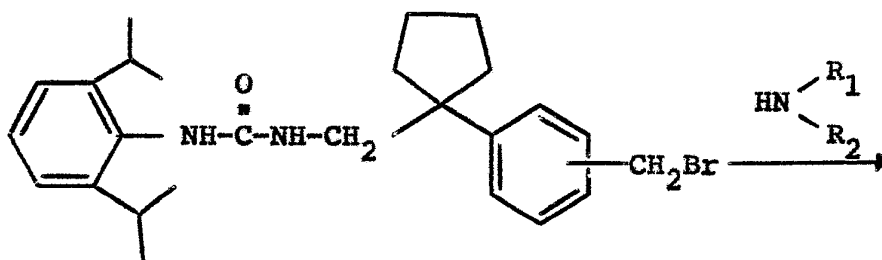
(5)

- b) reduzir-se o composto obtido para o álcool com a fórmula (6)



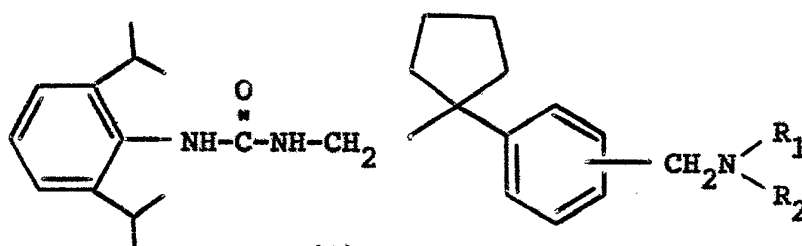
(6)

- utilizando sulfureto de boro e metilo em tetrahidrofurano,
c) converter-se o composto obtido no derivado bromado com a fórmula (7)



(7)

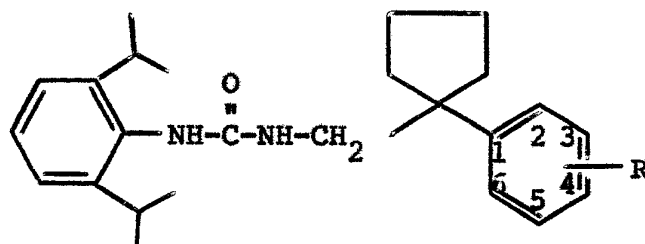
- por reacção com tribrometo de fosforo em piridina e tolueno,
d) fazer-se reagir o derivado bromado com dimetilamina em metanol para se obter o derivado de dimetilamino com a fórmula (8)



(8)

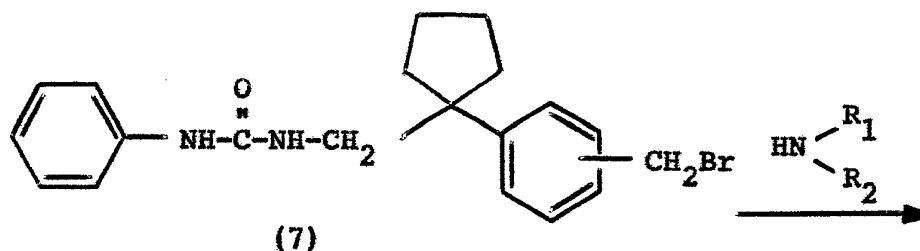
- 3a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



I

e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, na qual R, R₁ e R₂ tem as significações anteriores e n é 2, caracterizado por se fazer reagir o brometo com a fórmula (7)



(7)

com cianeto de sódio seguido de hidrogenação e alquilação redutora.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-(4-dimetilaminofenil)-ciclopentil]metil]ureia.

cloridrato de N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-N'-[[1-(4-dimetilaminofenil)ciclopentil]metil]ureia.

- 21 -

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-(4-dietilaminofenil)ciclopentil]metil]ureia.

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-(4-diisopropilaminofenil)-ciclopentil]metil]ureia.

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-(4-di-n-butilaminofenil)-ciclopentil]metil]ureia.

- 52 -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-[3-[(dimetilamino)-metil]-fenil]ciclopentil]metil]ureia.

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-[4-[(dimetilamino)metil]-fenil]ciclopentil]metil]ureia.

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-[3-[(dietilamino)-metil]-fenil]ciclopentil]metil]ureia.

N-[2,6-bis(1-metiletil) fenil]-N'-[[1-[3-[(dietilamino)-metil]-fenil]ciclopentil]metil]ureia.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 1 de Junho de 1989, sob o número de série 359,830.

Lisboa, 1 de Junho de 1990.

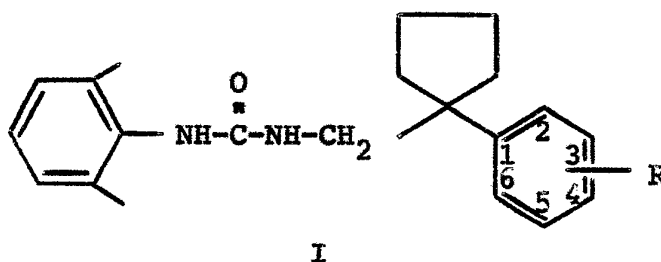
© AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



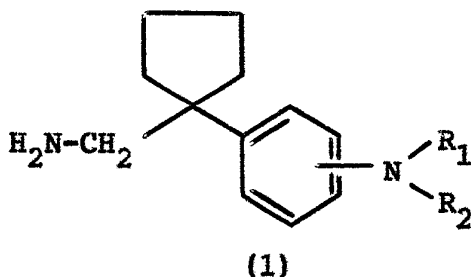
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE UREIA
ANTIHIPERLIPILÉMICOS E ANTI-ATEROSCLEROTICOS"

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



e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, que compreende nomeadamente fazer-se reagir um composto com a fórmula (1)



com um composto com a fórmula (2)

