

(11) *Número de Publicação:* PT 91302 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61K031/47 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1989.07.27	(73) Titular(es): SANDOZ SA. - CH-4002 BASEL CH
(30) Prioridade: 1988.07.29 US 226305 1989.01.27 US 302720	
(43) Data de publicação do pedido: 1990.02.08	(72) Inventor(es): WILLIAM JOSEPH HOULIHAN US
(45) Data e BPI da concessão: 08/94 1994.08.17	(74) Mandatário(s): AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS CONTENDO IMIDAZO 4,1-A-ISOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS POR 5-HETEROARILLO OU 6-ARILLO

(57) Resumo:

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 302

REQUERENTE: SANDOZ, S.A., suíça, industrial, com sede em
Basileia, Suíça.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS CONTENDO IMIDAZO [2,1-a]ISO-
QUINOLINAS SUBSTITUÍDAS POR 5-HETEROARILLO
OU 5-ARILLO "

INVENTORES: William Joseph Houlihan.

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

Estados Unidos da América em 29 de Julho
de 1988 e em 27 de Janeiro de 1989, respectivamente sob
os n.ºs. 226 305 e 302 720.

Wifama

P. I. Nº 91 302

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO
para

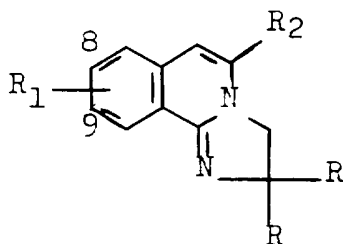
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
CONTENDO IMIDAZO [2, 1-a] ISOQUINOLINAS
SUBSTITUÍDAS POR 5-HETEROARILO OU 5-ARILO"

que apresenta

SANDOZ, S. A., suíça, industrial, com sede
em Basileia, Suíça

R E S U M O:

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo imidazo 2,1-a isoquinolinas substituídas por 5-heteroarilo ou 5-arilo de fórmula I



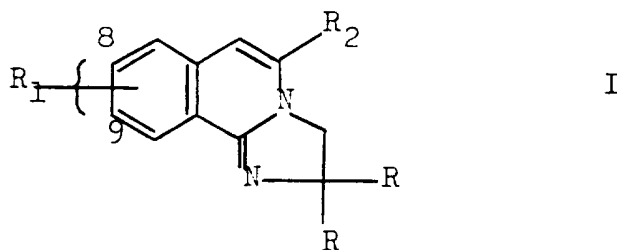
na qual
os substituintes R, R₁ e R₂ têm os significados referidos
nas reivindicações apropriadas ao tratamento de controlo

*Wifama*²

da hiperreactividade das vias respiratórias provocada por factor de activação de plaquetas (PAF) ou por um alergénio ou para o tratamento profiláctico da asma que compreende misturar-se entre cerca de 5 e 15 por cento em volume de composto de fórmula (I) com as substâncias veiculares e/ou auxiliares farmacêuticamente aceitáveis. A via de administração preferida é por inalação.

A presente invenção refere-se a novos usos de certas imidazo [2,1-a]-isoquinolinas substituídas por 5-heteroarilo ou 5-arilo no controlo das vias respiratórias com hiperreactividade provocada por factor de activação das plaquetas (PAF) ou por um alergénio. A invenção refere-se também a composições farmacêuticas adequadas para administração, por exemplo, por inalação compreendendo os compostos acima mencionados como seus ingredientes activos e ao uso de tais composições no controlo das vias respiratórias com hiperreactividade provocada por PAF ou um alergénio e no tratamento profiláctico da asma.

Em particular, a invenção refere-se ao novo uso de compostos de fórmula I



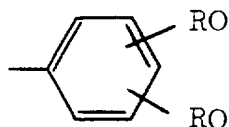
na qual

cada R é independentemente hidrogénio ou metilo

R_1 está na posição 8 ou 9 e representa hidrogénio,

*Wifama*³

cloro, flúor ou um alquilo em C_1-C_3 e
 R_2 representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula

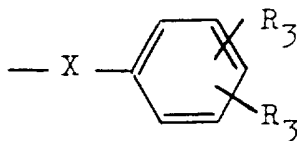


na qual

cada símbolo Ro representa independentemente, hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C_1-C_{10} , alcoxi em C_1-C_{10} ou alquiltio em C_1-C_{10} ou um dos símbolos RO é hidrogénio e o outro representa

a) tri- $(C_1-C_3\text{-alquilo})$ -sililo, trifluormetilo, fenilo, monoclorofenilo ou monofluorfenilo;

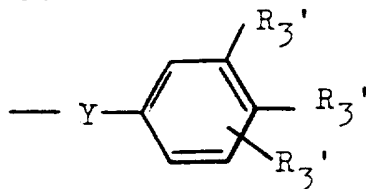
b) um grupo de fórmula



na qual

cada símbolo R_3 representa, independentemente, hidrogénio, cloro, flúor, alquilo em C_1-C_4 ou alcoxi em C_1-C_5 e X representa $-CH_2O-$, OCH_2- , $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$ ou $-S-$

c) um grupo de fórmula



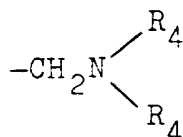
em que

cada símbolo R_3' representa, independentemente,

*Wifama*⁴

um grupo alcoxi em C_1-C_3 e
Y representa $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-SCH_2-$, $-(CH_2)_{1-6}-$, ou
 $-CH_2OCH_2-$, ou

d) um grupo de fórmula



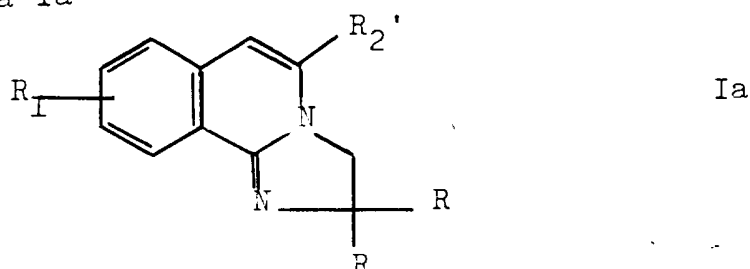
em que

cada símbolo R_4 representa, independentemente, alquilo em C_1-C_4 , cicloalquilo em C_5-C_7 , alilo, benzilo ou benzilo substituído na posição para por flúor, cloro ou alcoxi em C_1-C_5 ; ou os dois radicais R_4 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam, pirrolidinilo, piperidilo, hexametenimino, morfolinilo, tiomorfolinilo ou 4-metil-piperazinilo; ou os dois radicais R_o em átomos de carbono adjacentes formam um agrupamento metilenodioxí, com a condição de que, quando R_o for diferente de cloro, flúor, metilo, metoxi ou metiltio, ele somente pode estar numa posição meta ou para, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, no caso de ele poder existir.

Os compostos de fórmula I preferidos são aqueles em que cada símbolo R é hidrogênio, R_1 tem os significados acima referidos e um dos símbolos R_o é hidrogênio e o outro está na posição meta ou para e é como se definiu em b) ou c), e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caso estes compostos existam (Compostos I').

Wifarma

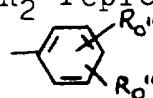
Um grupo de compostos de fórmula I é o grupo de compostos de fórmula Ia



na qual

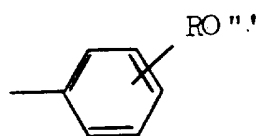
R e R₁ são como se definiu acima e R₂' representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula

na qual



cada símbolo Ro'' representa, independentemente, alquilo em C₅-C₁₀, alcoxi em C₅-C₁₀ ou alquiltio em C₅-C₁₀, ou um dos símbolos Ro'' é hidrogénio e o outro representa tri-(C₁₋₃alquilo)-sililo, fenilo, monoclorofenilo, monofluórfenilo ou é como se definiu acima em b), c) ou d) em que os substituintes Ro'' só podem estar nas posições meta ou para;
e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, no caso de poderem existir.

Os compostos de fórmula Ia preferidos são aqueles em que cada símbolo R é hidrogénio, R₁ está na posição 8 e é, por outro lado, como se definiu acima e R₂ representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



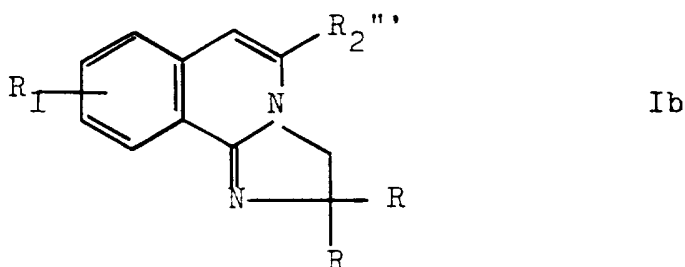
na qual

RO'' está na posição meta ou para e representa um grupo tri-(C₁₋₃ alquilo) sililo ou é como acima se definiu em b), c) ou d) e os seus sais de adição de ácido farmacêu-

6
Wifania

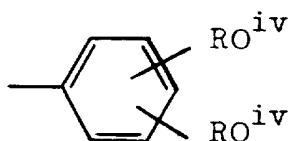
ticamente aceitável, no caso de eles poderem existir (Composto Ia').

Um outro grupo de compostos de fórmula I são os compostos de Fórmula Ib



na qual

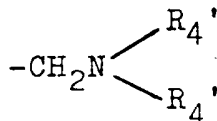
R e R₁ são como se definiu acima e o símbolo R₂^{'''} representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



na qual

cada símbolo RO^{iv} representa independentemente cloro, flúor, alquilo em C₁-C₆ ou um dos grupos RO^{iv} é hidrogénio e o outro é tri-(alquilo em C₁-C₃)-silo, fenilo ou é como se definiu acima em b) ou c) ou é

d)' um grupo de fórmula



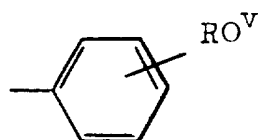
na qual

R₄' é alilo ou os dois radicais R₄' conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam pirrolidinilo, piperidilo, hexametenimino, morfolinilo, tio-

7
W. J. ...

morfolinilo ou 4-metilpiperazinilo, com a condição de que, quando o radical RO^{IV} é diferente de cloro, flúor ou metilo, ele somente pode estar na posição meta ou para e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caso eles possam existir.

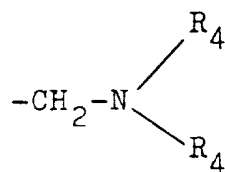
Os compostos preferidos de fórmula Ib são aqueles em cuja fórmula o radical R_1 é como se definiu acima e R_2 '' representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



na qual

o símbolo RO^V está na posição meta ou para e representa alquilo em C_2-C_6 , tri(alquilo em C_1-C_3)-silo, fenilo, é como se definiu acima em b) ou c) ou representa

d)" um grupo de fórmula



na qual

cada símbolo R_4 '' é alilo ou os dois radicais R_4 '' conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam pirrolidinilo, piperidilo ou hexametilenimino; e

os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente acei-

Wifaria⁸

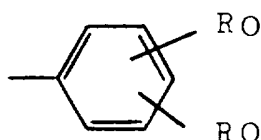
táveis, caso estes possam existir (Composto Ib').

Os agrupamentos alquilo podem ser de cadeia linear ou ramificada.

Um grupo de compostos particulares engloba os de fórmula I (e analogamente a Ia e Ib) são aqueles em que

R_1 é como se definiu acima e

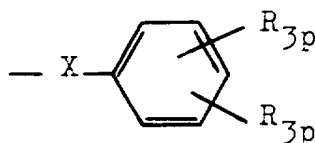
R_2 é tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



na qual

cada símbolo RO representa independentemente hidrogênio, flúor, cloro, alquilo em C_1-C_{10} , alcoxi em C_1-C_{10} ou alquiltio ou um dos símbolos representa hidrogênio e o outro é como se definiu acima em a) ou d) ou

b)' um grupo de fórmula

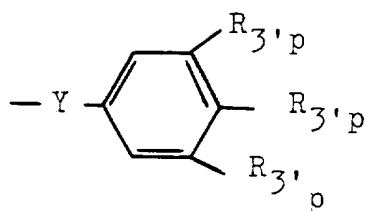


na qual

cada símbolo R_{3p} representa independentemente hidrogênio, cloro, flúor ou alcoxi em C_1-C_3 e X é como se definiu acima ou

c)' um grupo de fórmula

*Wifaria*⁹



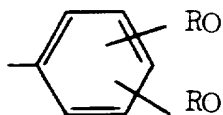
na qual

cada símbolo $R_{3,p}$ representa alcoxi em C_1-C_3 e Y representa $-OCH_2$, $-SCH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou CH_2OCH_2 e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caso esses sais possam existir.

Num outro grupo de compostos de Fórmula I (e analogamente a Ia e Ib)

R_1 está na posição 8 ou 9 e representa hidrogénio, flúor ou um radical alquilo em C_1-C_3 e

R_2 representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula

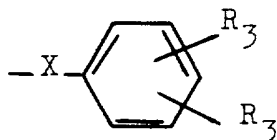


na qual

cada símbolo RO representa independentemente hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C_1-C_{10} ou alcoxi em C_1-C_{10} ou um dos símbolos Ro é hidrogénio e o outro representa

a) tri-(alquilo em C_1-C_3)-sililo, trifluormetilo ou fenilo

b) um grupo de fórmula

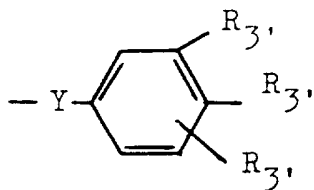


na qual

cada símbolo R_3 representa independentemente hidrogênio, cloro, flúor ou alcoxi em C_1-C_5 e

X representa OCH_2 , O, CH_2O ou CH_2CH_2 ou

c) um grupo de fórmula

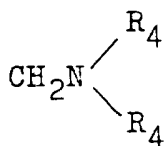


na qual

cada símbolo R_3 representa independentemente alcoxi em C_1-C_3 , e

Y representa OCH_2 , CH_2OCH_2 , CH_2 , CH_2CH_2 ou $CH_2CH_2CH_2$ ou

d) um grupo de fórmula



na qual

cada símbolo R_4 representa independentemente alquilo em C_1-C_4 , cicloalquilo em C_5-C_7 , alilo ou benzilo ou os dois radicais R_4 conjuntamente com o átomo de azoto

11
Wigman

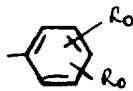
ao qual estão ligados representam pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo ou tiomorfolinilo, ou os dois radicais Ro em átomos de carbono adjacentes formam um agrupamento metilenodioxi, com a condição de que, quando Ro é diferente de cloro, flúor, metilo, metoxi ou metiltio, ele somente pode estar numa posição meta ou para.

Um outro grupo de compostos de fórmula I é formado pelos compostos de Fórmula I

na qual

R é hidrogénio ou metilo;

R₁ é hidrogénio, cloro ou flúor ou alquilo em C₁-C₃ na posição 8 ou 9;

R₂ é tienilo, furilo ou um grupo de fórmula 

na qual

1) ou ambos os grupos Ro são hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C₁-C₄ ou alcoxi em C₁-C₄

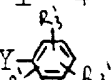
2) ou um dos símbolos Ro é hidrogénio e o outro símbolo Ro é

a) tri-(alquilo em C₁-C₃)-sililo, trifluormetilo ou fenilo;

b)  na qual

X é -CH₂O-, -OCH₂-, -O- ou -(CH₂)₁₋₂- e

os dois radicais R₃ são independentemente hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C₁-C₄ ou alcoxi em C₁-C₄;

c)  na qual

Y é -(OCH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₆- ou -CH₂OCH₂- e

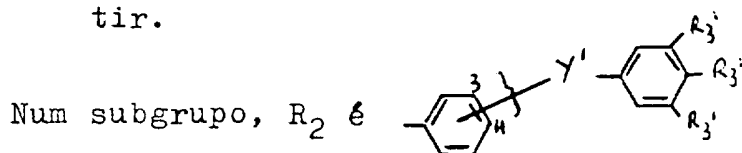
os três radicais R₃, independentemente, são alcoxi em C₁-C₃; ou

d) -CH₂N(R₄)₂ na qual

12
W. J. ...

- ou ambos os grupos R_4 independentemente são alquilo em C_1-C_4 , cicloalquilo em C_5-C_7 , alilo ou benzilo,
- ou ambos os radicais R_4 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo ou tiomorfolinilo;

3) ou os dois radicais R_0 em átomos de carbono adjacentes representam $-OCH_2-$, com a condição de que, quando R_0 é diferente de cloro, flúor, metilo ou metoxi, então está na posição meta ou para e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caso esses sais possam existir.



na qual

cada símbolo R_3 , independentemente, é alcoxi em C_1-C_3 e

Y' representa $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-6}-$ ou $-CH_2OCH_2-$.

Os compostos deste último grupo são os preferidos, especialmente, os compostos de este último subgrupo descrito, particularmente, a 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)fenil]-2,3-dihidro-imidazo-[2,1-a]isoquinolina, especialmente o seu cloridrato, isto é, o composto 7E abaixo referido

Os sais de adição de ácido especialmente preferidos farmacêuticamente aceitáveis são os sais de adição de ácido clorídrico.

Os compostos para uso nesta invenção são conhecidos e po-

13
Wifama

dem ser preparados, por exemplo, como se descreve na Patente da Organização Mundial de Propriedade Industrial WO 88/06157.

Como é evidente para os peritos no assunto, os compostos de fórmula I podem existir sob a forma racémica ou enantomérica e a invenção abrange todas as formas. As formas enantoméricas podem ser recuperadas de forma tradicional, por resolução dos produtos finais ou intermediários ou usando matérias primas opticamente activos.

Exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais de ácidos minerais, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e sulfúrico e ácidos orgânicos, por exemplo, ácido tartárico, acético, cítrico, málico, maleico, metanossulfónico e de glucónico, os quais podem ser preparados da forma convencional.

Uma relação entre o antagonismo e PAF e certas condições pulmonares é conhecida na prática. Assim, por exemplo, a Patente da Organização Mundial da Propriedade Industrial Nº WO 88/06157 desvenda que os compostos de fórmula I estão indicados para uso, por exemplo, na broncoconstrição mediada por PAF ou em lesões pulmonares induzidas por endotoxinas e, analogamente, choque séptico e síndrome de dificuldade respiratória em adultos. Estas condições são manifestações agudas de doença, tal como é bem conhecido, não permitem a previsão da eficácia de drogas efectivas no seu tratamento, no tratamento profiláctico ou de outras condições estritamente ou latamente relacionadas com elas.

Descobriu-se agora, surpreendentemente, que os compostos

W. J. A. 14

de fórmula I são indicados para usar no controlo das vias respiratórias com hiperactividade provocada por PAF ou por um alergénio e para o tratamento profiláctico da asma.

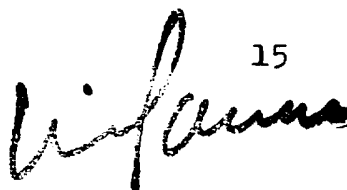
Esta propriedade pode ser medida após administração oral de acordo com a seguinte técnica (TESTE A):

Cobaias Hartley do sexo masculino pesando 250g foram sensibilizadas a ovalbumina por exposição a inalação de aerossol. Os animais de teste são subsequentemente reexpostos a aerossol de ovalbumina repetidamente (3 a 6 vezes) durante um período de duas a três semanas. A reactividade das vias respiratórias é determinada através de uma curva resposta à dose de acetilcolina e determinados tempos (1 a 3 dias) após a exposição à ovalbumina. O composto de ensaio é estudado pela sua capacidade de controlo das vias respiratórias com hiperactividade administrando-o oralmente com um tubo de administração numa substância veicular antes de cada exposição ao alergénio ovalbumina.

Os resultados seguintes são obtidos com o composto 7E) quando administrado 2 horas antes da amostra do antigénio: $DE_{50} = 10 \text{ mg/kg}$; enquanto a prednisona a 5 mg/kg não inibiu o desenvolvimento da reactividade das vias respiratórias sob as mesmas condições.

O efeito sobre a hiper-actividade das vias respiratórias pode também ser determinado pelo efeito do composto ensaiado sobre a eosinofilia pulmonar que se segue à exposição ao PAF (teste AA). O método de ensaio é o seguinte:

Os compostos de ensaio são dissolvidos numa solução sali-



na (0,9%); dexametasona (Sigma) é dissolvida em metanol (50% v/v): polietileno glicol (50% v/v). O composto é carregado em mini-bombas osmóticas (Alzet) e implantado via subcutânea na região mucal de cobaias de sexo masculino Dunker-Hartley (350-450g) sob anestesia porovocada por éter (o composto 7E) foi administrado "per os" 1 hora antes da exposição ao PAF. 5 dias após a implantação das minibombas os animais são expostos durante 1 hora a uma pulverização de PAF (100 ug em 10 ml de albumina de soro bovino 0,25% em p/v),

numa câmara de 4 litros alimentada com ar a 7 litros por minuto por meio de um nebulizador de Devilbiss. 48 horas depois os animais foram mortos com uma overdose de barbitúrico (200 mg/kg ip). As traqueias são canuladas e as vias respiratórias são lavadas com volumes de 10 ml de uma solução de Tyrode modificada compreendendo EDTA (19,8 mM), gelatina (0,1% p/v) e BSA (0,5% p/v). O número total de células recuperadas por lavagem interna bronco-alveolar (BAL) é contado usando para tal um hemocítmetro e as contagens diferenciais de 500 células é realizada em manchas coradas com corante de Leishman.

O efeito dos compostos ensaiados sobre a acumulação de eosinófilos é sumarizado na Tabela 1. O número total de células recuperadas por BAL não sofre um aumento após a exposição ao PAF. A exposição ao PAF causa um aumento percentual de eosinófilos recuperados no BAL de $9,8 \pm 1,6\%$ (média+erro médio padrão, controlo de pulverização de BSA) a $22,2 \pm 2,0\%$. O pré-tratamento das cobaias com cromoglicato ou com composto 7E) causa uma diminuição significativa na pré-valência dos eosinófilos em BAL.

16
Vigilância

TABELA 1

Efeito de acumulação de eosinófilos induzida pelo PAF nas vias respiratórias pulmonares em cobaias guinea

Composto ensaiado	Dose n (mg/kg/d)	Contagem total de células brancas em BAL ($\times 10^6$)	Eosinófilos (5)	Probabilidade* em relação à solução salina
-------------------	------------------	--	-----------------	--

Solução salina ^o	-	10	20,0 $\pm$ 2,1	22,2 $\pm$ 1,6
Cromoglicato	1.0	10	17,8 $\pm$ 2,3	13,4 $\pm$ 2,0 <0,01
Composto 7E)	10.0	10	24,7 $\pm$ 4,4	10,0 $\pm$ 2,5 <0,001

* Probabilidade através do teste t de Student

^o A contagem total de leucócitos em animais de controlo (n=10) não expostos a aerossol de PAF era 20,8 x 2,4 x 10^6 , de que 5,0 $\pm$ 0,7% eram eosinófilos

Pode verificar-se que o cromoglicato e o composto 7E) partilham ambos a capacidade de inibir a indução da hiper-reactividade das vias respiratórias produzida pelo PAF tal como é evidenciado pela capacidade de inibir a acumulação de eosinófilos. Esta capacidade pode ser vista como um pré-requisito para a eficácia profiláctica no tratamento da asma.

Este efeito é posteriormente confirmado como se segue (Teste AB):

O reforço celular induzido pelo PAF nas cobaias induzido

17

pelo PAF sobre as vias respiratórias é iniciado pela lavagem interna bronco-alveolar (BAL) e a actividade do composto ensaiado é medida pela sua capacidade de inibir a resposta. Animais (n=3 por grupo, repetido duas vezes) são expostos durante 5 minutos a PAF nebulizado ($C_{18}:1-1000 \mu\text{g/ml}$), liso-PAF ou controlos (0,25% albumina de cabaia-solução salina). A BAL é realizada 1 a 96 horas após o início do ensaio com 5 x 10 ml de uma solução de Tyrode modificada. Os valores são média $\pm$ erro quadrático médio do número de células ($\times 10^3/\text{mm}^3$) usando um analisador do sangue Sysmex para os leucócitos totais e uma contagem manual diferencial. Um teste de Student t é usado para a análise. O PAF a 1000 $\mu\text{g/ml}$ resulta num aumento de 12 x ($6,29 \pm 1,39$) ao fim de 72 horas depois de liso-PAF ou da substância veicular ($0,49 \pm 0,18$). Os compostos são administrados 24 e 6 horas antes de PAF e 1 x 3 dias.

Os resultados obtidos são sumarizados na Tabela 2

TABELA 2

Composto	Dosagem (mg/kg po)	Eosinófilos
Composto 7E)	20	$3,4 \pm 0,8$ ($p < 0,01$)
	40	$1,9 \pm 0,7$ ($p < 0,01$)

Podê verificar-se que o composto 7E) novamente provoca inibição acentuada da eosinofilia nas vias respiratórias das cobaias típica dos fármacos profilácticos da asma.

Wifan

A inibição da hiper-reactividade das vias respiratórias pode também ser alcançada quando o composto de ensaio é administrado topicamente, isto é, por inalação, de acordo com a técnica seguinte (teste B):

Cobaias Hartley do sexo masculino pesando 250 g são sensibilizadas para a ovalbumina (OA) por uma série de três injeções peritoneais de OA durante um período de seis semanas. No dia do estudo, o composto ensaiado é administrado topicamente, isto é, por inalação, aos animais do ensaio por exposição a aerossol antes da exposição ao alergénio. Aos animais usados no ensaio são restringidos numa pequena câmara de plexiglas para permitir apenas a exposição da cabeça à administração do composto de ensaio por aerossol. O aerossol é gerado por um nebulizador ultrasónico e a saída é dirigida à câmara da cabeça da caixa do animal de ensaio. Os animais de ensaio são expostos desta forma durante 20 minutos imediatamente antes da exposição à acção do alergénio. A exposição ao alergénio de 60 minutos de exposição OA a pulverização. A reactividade das vias respiratórias é calculada por uma curva de resposta à dose de um alergénio nas 24 horas posteriores à exposição do alergénio.

Usando a técnica acima descrita, a capacidade do composto 7E) para controlo da hiper-reactividade das vias respiratórias foi demonstrada por uma curva de resposta à dose da histamina nos seguintes grupos de animais de ensaio:

Grupo 1 - Animais do ensaio de controlo que não foram expostos nem ao composto de ensaio nem ao alergénio. Este grupo representa a linha de referência da reactividade das vias respiratórias.

Wifama

Grupo 2 - Animais de ensaio expostos somente ao alergénio e que não foram expostos ao composto de ensaio mas foram expostos a aerossol de alergénio. Este grupo representa o efeito sem fármacos.

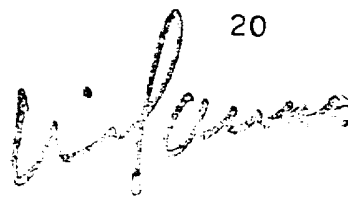
Grupo 3 - Animais de ensaio que foram tratados por exposição a aerossol de uma solução de 2% do composto ensaiado em água durante 70 minutos antes da exposição ao alergénio.

Grupo 4 - Animais de ensaio que foram tratados por exposição a aerossol de uma solução a 1% do composto de ensaio em água durante 20 minutos antes da exposição ao alergénio.

Grupo 5 - Animais de ensaio que foram tratados por exposição a aerossol de uma solução a 0,1% do composto de ensaio em água durante 20 minutos antes da exposição ao alergénio.

Tal como se pode verificar a partir dos resultados obtidos, que são representados graficamente na Figura 1, o composto 7F) é altamente efectivo no controlo das vias respiratórias com hiper-reactividade induzida pelo alergénio por meio de inalação.

Os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados por qualquer via convencional para uso em indicações de PAF relacionadas com a presente invenção. Em particular, os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido podem ser administrados por via entérica, de preferência oralmente, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parentérica, por exemplo, sob a forma



de soluções ou suspensões injectáveis. Todos os tipos das composições podem ser preparadas da forma convencional.

No entanto, descobriu-se surpreendentemente, que quando um composto de fórmula I ou um seu sal de adição de ácido é administrado por inalação, os resultados são superiores aos obtidos por via entérica, por exemplo, por administração oral. A forma de administração por inalação é particularmente adequada pois permite uma concentração local mais elevada do fármaco nos tecidos dos órgãos com interesse, por exemplo, pulmões, e resulta numa dose total administrada significativamente mais baixa; consequentemente, reduz drasticamente a possibilidade da toxicidade sistémica ou efeitos secundários. Tais tipos de composições podem apresentar a forma convencional para a administração sistémica do ingrediente activo através da membrana da mucosa pulmonar usando aplicadores pulmonares convencionais que podem ser por exemplo um aerossol para inalação ou um dispositivo de pulverização de pó para inalação. A inalação pode ser por exemplo por via nasal ou oral.

Os compostos são assim indicados para uso no controlo das vias respiratórias com hiper-reactividade induzidas por PAF ou por um alergénio e para o tratamento profiláctico da asma. Uma dosagem diária adequada indicada para este uso quando administrada oralmente é de cerca de 10 mg a cerca de 2000 mg, de preferência, cerca de 10 mg a cerca de 350 mg, administrada adequadamente em dosagens divididas de cerca de 0,25 mg a cerca de 500 mg, especialmente, de cerca de 0,25 mg a cerca de 350 mg, até quatro vezes por dia sob a forma de libertação controlada. Uma dosagem oral típica pode conter cerca de 2,5 mg a cerca de 500 mg, de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 200 mg e especialmente, cerca de 10 mg a cerca 100 mg do in-

21
Wifama

grediente activo.

Uma dosagem diária adequada indicada para este uso quando administrada por via de inalação é uma dose de cerca de 10 a cerca de 1000 vezes inferior à dose oral. Doses diárias satisfatórias para uso pela via da inalação podem ser determinadas a partir do regimen de dosagem acima indicado no que concerne à administração oral.

A invenção refere-se assim ao uso de compostos de fórmula I e aos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caso possam existir, para o controlo das vias respiratórias com hiper-reactividade induzida por PAF ou por um alérgénio e para o tratamento profiláctico da asma.

A invenção refere-se também a composições farmacêuticas para uso nas indicações anteriores.

A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas adequadas para a administração por via de inalação compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caso possa existir, por exemplo, como parte de um nebulizador ou um dispositivo de pulverização de pó.

As composições farmacêuticas adequadas para a administração por via de inalação são conhecidas na técnica. Os compostos de ensaio são dissolvidos numa substância veicular adequada ou usadas como um pó fino cujas partículas apresentam um tamanho compreendido dentro do intervalo de 5 a 10 micron e colocadas num dispositivo capaz de libertar doses medidas do composto de ensaio por exemplo por via de inalação oral. Um propelente tal como o diclorotetrafluoretano (DCTFE) e/ou diclorodifluoroetano (DCDFE) é

22
W. F. ...

usado como agente pressurizante. Uma formulação típica para uso na inalação oral compreende em volume, entre 5 a 15% do composto de ensaio, entre 82 a 84% do propelente, tal como (DCTFE) e/ou (DCDFE) e entre 1 a 3% de um agente molhante como o trioleato.

Os seguintes compostos de fórmula I são particularmente adequados para uso como compostos da presente invenção:

- 1) 5-(p-fluorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo-[2,1-a]-isoquinolina
- 3A) dicloridrato de 5-[4'-(dietilamino)metil-fenil]-2,3-di-hidro-imidazo-[2,1-a]isoquinolina
- 3B) 5-(p-clorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3C) 5-fenil-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3D) 5-(3',4'-dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3E) 5-(4'-metoxifenil)-2,3-di-hidro-imidazo-[2,1-a]isoquinolina
- 3F) 5-(3',4'-metilenodioxifenil)-2,3-di-hidro-imidazo-[2,1-a]isoquinolina
- 3G) 5-(3',4'-diclorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina

W. J. 23

- 3H) 5-(2',4'-diclorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3I) 5-(3'-trifluorometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3J) 5-(2'-clorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3K) 5-(p-metilfenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3L) 5-(3'-clorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3M) 5-(2'-fluorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3N) dicloridrato de 5-(4'-piperidinometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3O) 5-(4'-pirrolidinometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3P) 5-(4'-morfolinometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3Q) 5-(2-tienil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3R) cloridrato de 5-[4'-(2-cloro-4-fluorobenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 3S) cloridrato de 5-[4'-(2,6-diclorobenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina

- 3T) 5-(4'-t-butil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3U) 5-(4'-fenil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3V) dicloridrato de 5-(4'-dibenzilaminometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3W) dicloridrato de 5-(4'-díciclo-hexilaminometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3X) cloridrato de 5-(4'-di-isopropilaminometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina mono-hidratado
- 3Y) cloridrato de 5-(4'-díciclo-hexilaminometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]-isoquinolina
- 3Z) cloridrato de 5-(4'-trimetil-silil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3AA) cloridrato de 5-(4'-fenoxifenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3BB) dicloridrato de 5-(4'-dialilaminometil-fenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3CC) cloridrato de 5-(4'-benziloxifenil)-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3DD) dicloridrato de 5-(2'-fúril)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-a]isoquinolina
- 3EE) dicloridrato de 5-(4'-tiomorfolino-metil-fenil)-2,3-

Wiferna

-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3FF) cloridrato de 5-(3'-t-butil-fenil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3GG) cloridrato de 5-[4'-(2,6-dicloro-fenil-oximetil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] -isoquinolina

3HH) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxibenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] -isoquinolina

3II) cloridrato de 5-[4'-(2-fluorbenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3JJ) cloridrato de 5-[4'-(4-fluorbenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3KK) cloridrato de 5-[4'-(2-clorobenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3LL) cloridrato de 5-[4'-(2-cloro-6-fluorbenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3MM) cloridrato de 5-[4'-(2,4-diclorobenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

3NN) cloridrato de 5-[4'-(4-t-butil-benziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] isoquinolina

300) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-propiloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo-[2,1-a] isoquinolina

3PP) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-hexil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo [2,1-a] -isoquinolina

Wifann

- 3QQ) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etiloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]-isoquinolina
- 5A) cloridrato de 5-(4'-t-butil-fenil)-8-cloro-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 5B) cloridrato de 5-(4'-t-butil-fenil)-9-cloro-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 5C) cloridrato de 5-(4'-t-butil-fenil)-9-metil-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 5D) cloridrato de 8-cloro-5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 5E) cloridrato de 2,2-dimetil-5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7A) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxibenziloximetil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7B) cloridrato de 5-[4'-(3,4-dimetoxibenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]-isoquinolina
- 7C) cloridrato de 5-[3'-(3,4,5-trimetoxibenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7D) cloridrato de 5-[2'-(3,4,5-trimetoxibenziloxi)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7E) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7F) cloridrato de 5-[3'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina

Wifama

- 7G) cloridrato de 5-[4'-(3,4-trimetoxifenil-etil)fenil]-
-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7H) cloridrato de 5- 4'-(3,4-dimetoxifenil-etil)fenil -2,3-
-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7I) cloridrato de 5-[4'-(4-metoxibenziloxi)fenil]-2,3-di-
-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7J) cloridrato de 5-[4'-(3,4-dimetil-benziloxi)fenil]-2,3-
-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7K) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-propil)fenil]-
-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7L) cloridrato de 5-[4'-(2,3,4-trimetoxibenziloxi)fenil]-
-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7M) cloridrato de 5-[4'-(3-metoxi-4-pentoxifenil-etil)fenil]-
-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina
- 7N) cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxibenzil)fenil]-2,3-
-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina

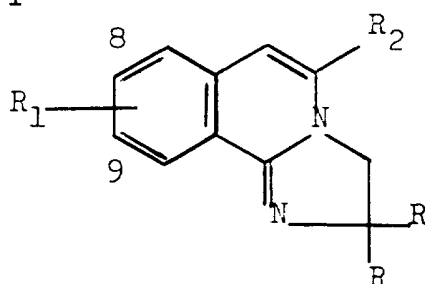
*V. A. A.*EXPLICAÇÃO DA FIGURA

	Controlo (n= 26)
	Alergénio + composto 7E) (2%, 70 min) (n = 3)
	Alergénio + composto 7E) (1%, 20 min) (n = 3)
	Alergénio + composto 7E) (0.1%, 20min) (n = 6)
	Apenas alergénio (n =10).

Wifama

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo imidazo [2,1-a] isoquinolinas substituídas por 5-heteroarilo ou 5-arilo apropriadas para o controlo das vias respiratórias com hiper-reactividade provocada por factor de activação das plaquetas (PAF) ou por um alergénio e para o tratamento profiláctico da asma num paciente, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto de fórmula I

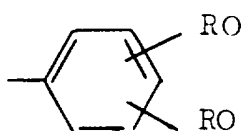


na qual

cada símbolo R é, independentemente, hidrogénio ou metilo;

R₁ está numa das posições 8 ou 9 e representa hidrogénio, cloro, flúor ou alquilo em C₁-C₃, e

R₂ representa tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



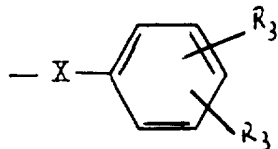
na qual

cada símbolo RO representa, independentemente, hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C₁-C₁₀, alcoxi em C₁-C₁₀, ou alquiltio em C₁-C₁₀, ou um símbolo Ro é hidrogénio e o outro representa

a) tri-(C₁-C₃-alquilo)-sililo, trifluormetilo, fenilo, monoclorofenilo ou monofluorfenilo;

Wifama

b) um grupo de fórmula

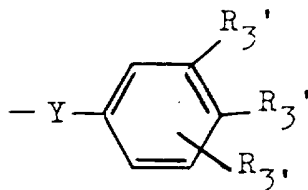


na qual

cada símbolo R_3 representa, independentemente, hidrogênio, cloro, flúor, alquilo em C_1-C_4 ou alcoxi em C_1-C_5 e

X representa $-CH_2O-$, OCH_2- , CH_2S- , $-SCH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$ ou $-S-$;

c) um grupo de fórmula

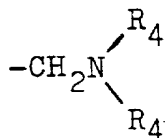


em que

cada símbolo R_3' representa, independentemente, alquilo em C_1-C_3 e

Y representa $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-SCH_2-$, $-(CH_2)_{1-6}-$ ou $-CH_2OCH_2-$, ou

d) um grupo de fórmula



em que

cada símbolo R_4 representa, independentemente, alquilo

W. J. J. J.

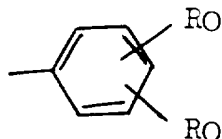
em C_1-C_4 , cicloalquilo em C_5-C_7 , arilo, benzilo ou benzilo substituído na posição para por flúor, cloro ou alcoxi em C_1-C_5 ; ou os dois radicais R_4 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam pirrolidinilo, piperidilo, hexametilenimino, morfolinilo, tiomorfolinilo ou 4 metil-piperazinilo; os dois radicais Ro em átomos de carbono adjacentes formam um agrupamento metilenodioxi, com a condição de que, quando Ro é diferente de cloro, flúor, metilo, metoxi ou metiltio, ele somente pode estar numa posição meta ou para, ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, no caso de ele poder existir; com as substâncias veiculares e/ou auxiliares farmacologicamente aceitáveis numa proporção em peso de preferência compreendida entre cerca de 5% e 15% em volume de ingrediente activo para cerca de 95 a 85% em volume de ingredientes auxiliares.

2^a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, no composto de fórmula I,

R ser hidrogénio ou metilo;

R_1 ser hidrogénio, cloro, flúor ou alquilo em C_1-C_3 nas posições 8 ou 9;

R_2 ser tienilo, furilo ou um grupo de fórmula



em que

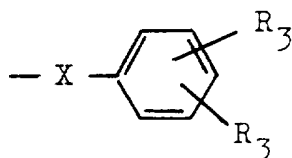
- 1) os dois grupos RO são hidrogénio, flúor, cloro, alquilo em C_1-C_4 ou alcoxi em C_1-C_4 ,
- 2) ou um dos símbolos Ro é hidrogénio e o outro símbolo

Wifama

Ro é

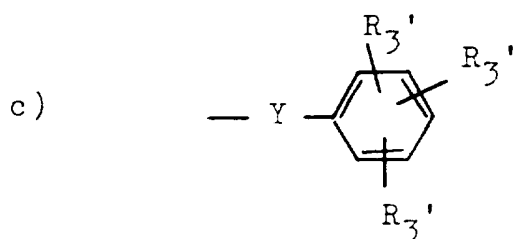
a) tri-(alquilo em C_1-C_3)-sililo, trifluormetilo ou fenilo;

b)



em que

X é $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-O-$, ou $-(CH_2)_{1-2}-$, e os dois grupos R_3 , independentemente, são hidrogênio, flúor, cloro, alquilo em C_1-C_4 ou alcoxi em C_1-C_4 ;



em que

Y é $-(OCH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-6}-$, ou $-CH_2OCH_2-$ e os três grupos R_3' , independentemente, são alcoxi em C_1-C_3 ; ou

d) $-CH_2N(R_4)_2$,

em que

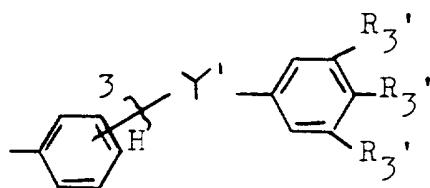
ou os dois grupos R_4 são independentemente alquilo em C_1-C_4 , cicloalquilo em C_5-C_7 , alilo ou benzilo, ou ambos os grupos R_4 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um radical pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo ou tiomorfolinilo;

3) ou os dois grupos RO em átomos de carbono adjacentes formam $-OCH_2-$, com a condição de que, quando um grupo Ro

for diferente de flúor, cloro, metilo ou metoxi, ele está então numa das posições para ou meta, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, se for o caso.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de, no composto de fórmula I conforme definido na reivindicação 2,

R₂ ser



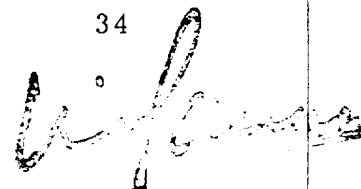
em que

cada símbolo R₃' é independentemente alcoxi em C₁-C₃ e Y' representa -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₆-, ou -CH₂OCH₂-, ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, se for o caso.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como composto de fórmula I, se empregar 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)-fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]-isoquinolina ou um respectivo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de como composto de fórmula I, se empregar cloridrato de 5-[4'-(3,4,5-trimetoxifenil-etil)-fenil]-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina.

6ª - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de se conferir à composição farmacêutica a forma de apresentação adequada para a administração por inalação.

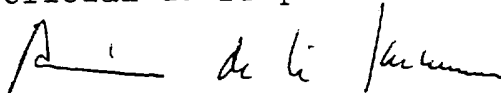


7ª - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de se empregar uma quantidade de gás liquefeito propelante compreendida de preferência entre cerca de 82% e a cerca de 84% em peso e de um agente molhante compreendida de preferência entre cerca de 1 e cerca de 3% em peso.

8ª - Método para o tratamento de seres humanos que sofrem de hiper-reatividade das vias respiratórias provocadas por factores de activação de plaquetas ou por uma alergia ou para o tratamento profiláctico de asma num paciente, caracterizado pelo facto de se administrar por via oral, de preferência por inalação, aos referidos pacientes uma composição farmacêutica preparada de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7 de maneira que seja administrada aos pacientes numa dosagem diária de composto de fórmula I compreendida de preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 2000 miligramas dividida por uma a quatro administrações por dia ou sob a forma de libertação controlada.

Lisboa,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial de Propriedade Industrial
Rua Castilho, 201, 3.º-E
1000 LISBOA