

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 959

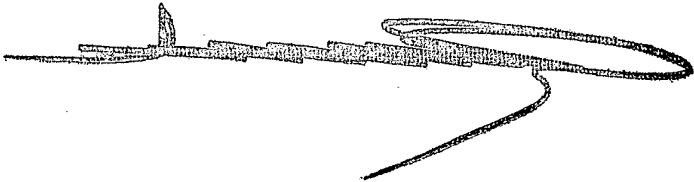
REQUERENTE: JANSSEN FARMACEUTICA, N.º. belga, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZINOLCANAMIDA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Herman Van Bella e Willy Joannes Carolus Van Laerhoven

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, 22 de Novembro de 1989, sob o número de série 440,142.

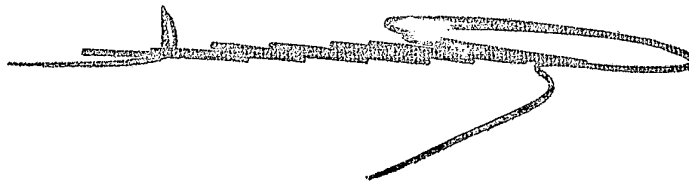


Descrição da patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, (inventores: Herman Van Bella e Willy Joannes Carolus Van Laerhoven, residentes na Bélgica), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZINOALCANAMIDA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

Um problema importante durante a reperfusão, isto é a restauração do fluxo sanguíneo através de tecidos ou órgãos anteriormente desprovidos de fornecimento de sangue (por exemplo após trombólise, em corações após cirurgia de coração aberto ou em corações para transplante), é a degeneração adicional neste tecido ou órgão por leucócitos e os seus produtos citotóxicos.

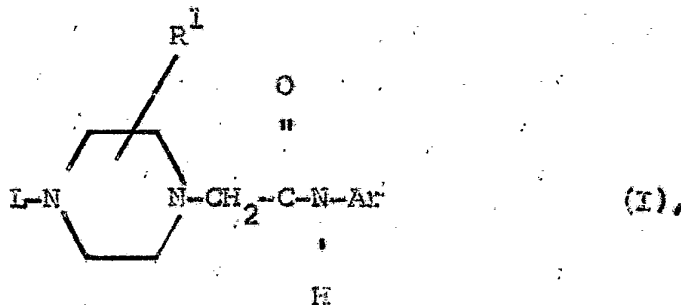
A presente invenção proporciona um novo processo para evitar ou limitar os danos de reperfusão por aplicação de derivados particulares da N-aril-piperazinoalcanamida e também um novo processo para conservar corações para transplante durante um período significativamente maior



Alguns compostos que podem ser utilizados na presente invenção são conhecidos na Patente Norte-Americana Nº 4 766 125 como agentes úteis para a protecção do coração de danos no miocárdio provocados por isquémia, anoxia ou hipoxia.

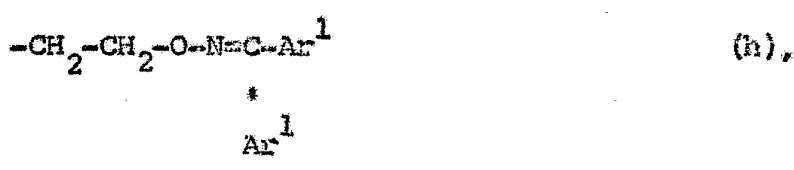
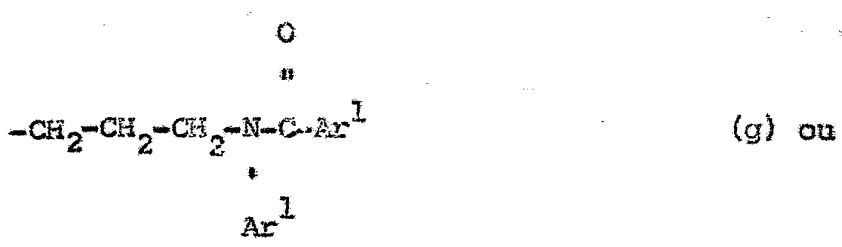
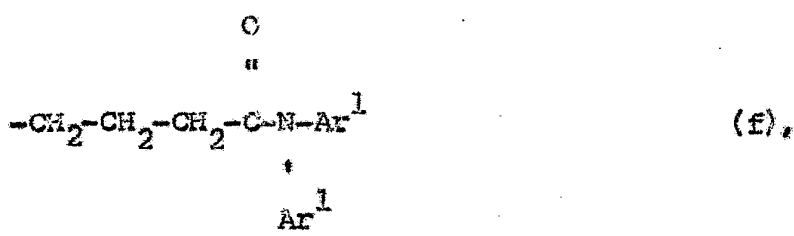
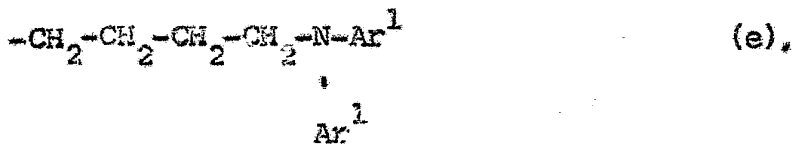
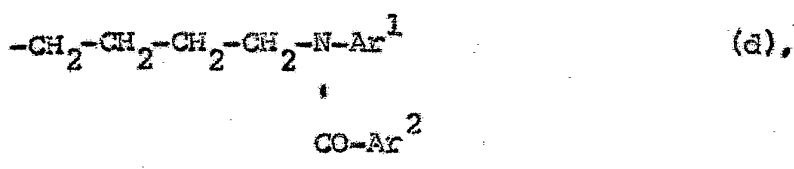
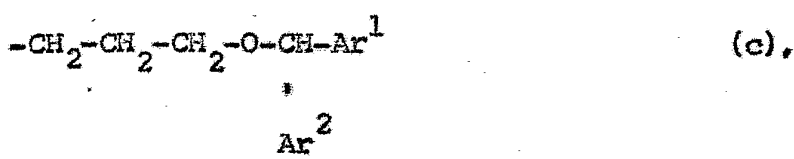
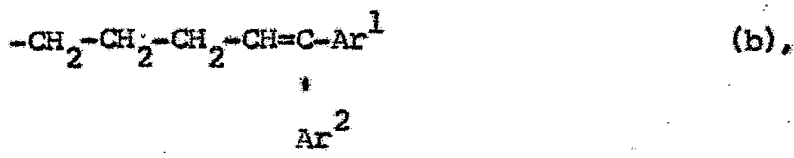
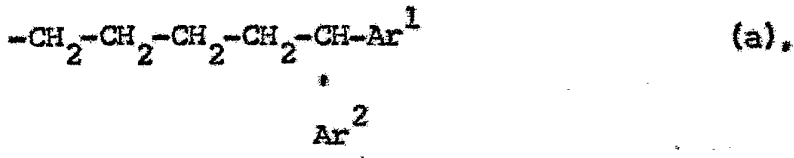
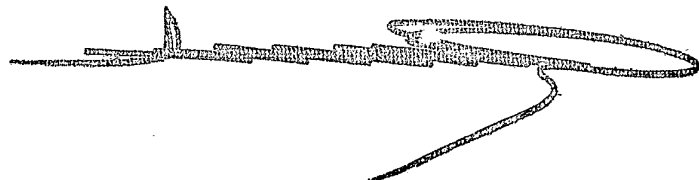
Alguns compostos são também descritos na Patente Norte-Americana Nº 4 880 808 como agentes terapêuticos úteis que melhoram o sono e contrariam as doenças do sono.

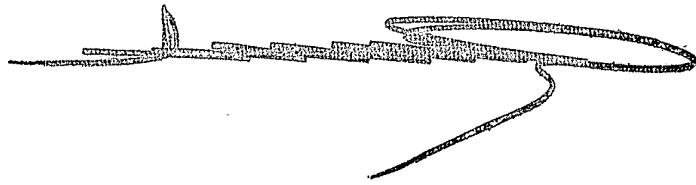
A presente invenção refere um processo para evitar e/ou limitar os danos de reperfusão após reperfusão de um órgão ou músculo em que a reperfusão sanguínea é diminuída ou está ausente, que compreende administrar-se ao referido órgão ou tecido muscular uma quantidade eficaz que evita e/ou limita o dano de reperfusão de um composto com a fórmula



ou de uma sua forma isomérica estereoquímica ou de um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, na qual

L é um radical com a fórmula



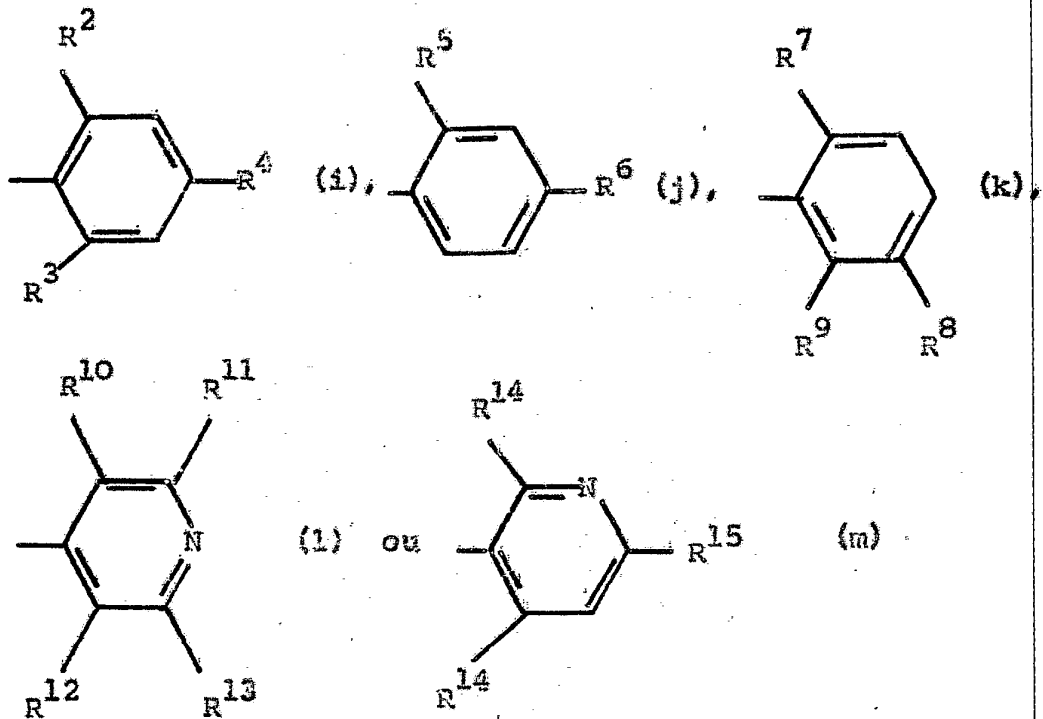


Ar¹ é fenilo opcionalmente substituído com halogéneo ou com alquiloxi(1-4C),

Ar² é fenilo opcionalmente substituído com halogéneo ou com alquiloxi(1-4C), ou piridinilo,

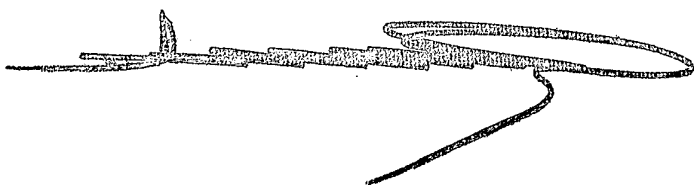
R¹ é alquilo(1-4C), aminocarbonilo ou (alquil(1-4C)) aminocarbonilo,

Ar é um radical com a fórmula



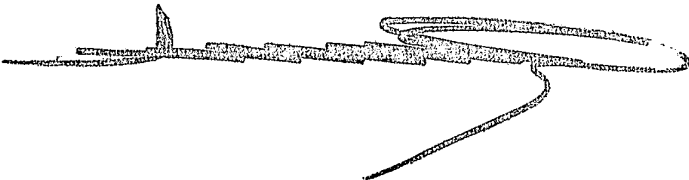
R² e R³ são cada um independentemente halogéneo ou alquilo (1-4C),

R⁴ é hidrogénio, halogéneo, nitro, amino, mono- ou di(alquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil(1-4C), alquiloxi(1-4C), alquiloxi(1-4C)carbonilo, alquil(1-4C)carbonilo, aminocarbonilo, mono- ou di(alquil(1-4C)aminocarbonilo, ciano ou aminometilo,



- R⁵ é alquil (1-4C) carbonilo,
- R⁶ é hidrogênio, amina, mono- ou di(alquil (1-4C) amina, alquil (1-4C) carbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilamino ou ciano,
- R⁷ é alquilo (1-4C),
- R⁸ é halogênio ou alquil (1-4C) carbonilo,
- R⁹ é hidrogênio ou alquilo (1-4C),
- R¹⁰ é hidrogênio ou alquilo (1-4C),
- R¹¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquil (1-4C),
- R¹² é halogênio ou alquilo (1-4C),
- R¹³ é hidrogênio ou
- R¹² e R¹³ tomados em conjunto podem também formar um radical alcalinodíilo (3-5C),
- cada um de R¹⁴ é alquilo (1-4C) e
- R¹⁵ é alquilo (1-4C) ou amina.

Nas definições anteriores o termo halogênio é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo, o termo alquilo (1-4C) define radicais de cadeias de hidrocarbonetos saturados lineares ou ramificadas contendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1,1-dimetiletilo e semelhantes; o termo alcanodíilo (3-5C) define radicais bivalentes de hidrocarbonetos saturados de cadeias lineares ou ramificadas contendo de 3 a 5 átomos de carbono, tais como, por exemplo, 1,3-propanodíilo, 1,4-butanodíilo e 1,5-pentanodíilo.



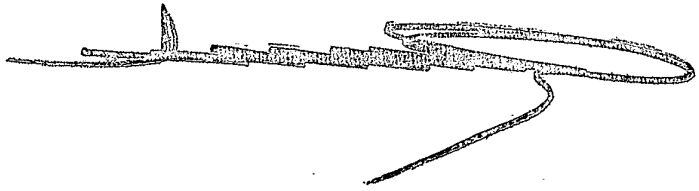
Os compostos com a fórmula (I) em que R^{11} é hidroxil podem também existir na forma oxo tautomérica. A referida forma, embora não explicitamente acima indicada, deve ser incluída no âmbito da invenção.

Os compostos desta invenção tem pelo menos um átomo de carbono assimétrico na sua estrutura, nomeadamente o átomo de carbono da piperazina ligado ao radical R^1 que pode estar presente na configuração R ou S. Consequentemente, os compostos com a fórmula (I) podem estar presentes em duas formas enantioméricas diferentes, que podem ser separadas umas das outras, por exemplo, convertendo a mistura de enantiómeros numa sua forma de sal de adição de ácido com um ácido opticamente activo, separando os sais diastereoméricos, por exemplo, por cristalização selectiva, e libertando os enantiómeros puros com um tratamento com uma substância alcalina.

Quando L tem um ou mais centros quirais adicionais, cada um destes centros quirais pode estar presente na configuração R ou S e os compostos com a fórmula (I) podem ter formas diastereoquímicas diferentes, que podem ser separadas umas das outras por processos de separação física tais como, cristalização selectiva e técnicas cromatográficas, por exemplo distribuição contra-corrente, cromatografia de coluna e técnicas semelhantes.

As formas estereoquímicas isoméricas puras podem também derivar das formas estereoquímicas isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida adequados, desde que a reacção ocorra estereoespecificamente. As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos com a fórmula (I) são naturalmente entendidas como sendo abrangidas no âmbito da invenção.

Os compostos com a fórmula (I) podem ser utilizados tal e qual ou sob a forma de um sal de adição de



ácido farmacêuticamente aceitável, sendo este último convenientemente obtido pelo tratamento da forma de base com um ácido adequado. Os ácidos adequados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos de halogênio, por exemplo, ácido bromídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e produtos semelhantes; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxipropiônico, 2-oxopropanóico, etanodióico, propanodióico, butanodióico, (Z)-2-butenodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxibutenodióico, 2,3-dihidroxibutanodióico, 2-hidroxil-1,2,3-propanocarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e produtos semelhantes. O termo forma de sal de adição de ácido como utilizado anteriormente também compreende os solvatos que os compostos com a fórmula (I) e seus sais de adição de ácido são capazes de formar. Exemplos desses solvatos são por exemplo os hidratos, alcoolatos e produtos semelhantes.

Os compostos particulares para uso na presente invenção são os compostos em que

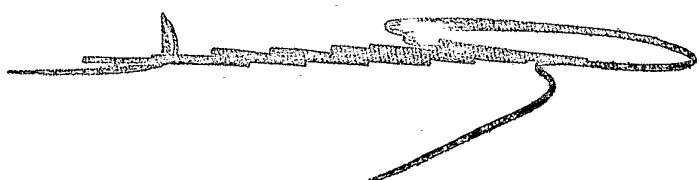
Ar^1 é fenilo opcionalmente substituído com flúor ou metoxi, e/ou

Ar^2 é fenilo opcionalmente substituído com flúor ou metoxi, ou 3-piridinilo, e/ou

R^1 é metilo, aminocarbonilo ou metilaminocarbonilo, e/ou Ar é um radical com a fórmula (i), (j), (l), ou (m).

Os compostos mais particulares são os compostos particulares em que Ar^1 é fenilo, 4-fluorofenilo ou 4-metoxifenilo, e/ou

Ar^2 é fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo ou 3-piridinilo, e/ou Ar é um radical com a fórmula (i) ou (j).



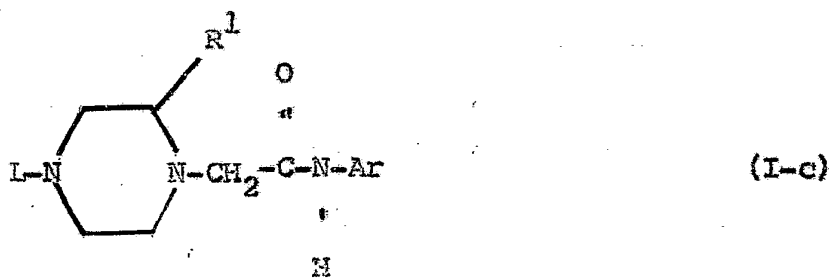
Os compostos particularmente preferidos são os compostos particulares adicionais em que L é 5, 5-bis(4-fluorofenil) fenilo, 5, 5-bis(4-fluorofenil)-4-pentinilo, 5-(4-fluorofenil)-5-(3-piridinil)-4-pentinilo, 4-[N-(3-piridinilcarbonil)amino]butilo, N, N-bis(4-fluorofenil)butanamida, 2-[bis(4-fluorofenil)metileno]amino]etilo ou 3-[4-fluorofenil]-3-piridinil]metoxi]propilo; e/ou R¹ é 2-metilo-3-metilo, 2-aminocarbonilo, 3-aminocarbonilo ou 3-metilaminocarbonilo; e/ou R² e R³ são ambos cloro ou metilo; e/ou R⁴ é hidrogênio, cloro, nitro, amino, dimetilamino, etilcarbonilamino, aminocarbonilamino, metoxi, etoxicarbonilo, acetilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, ciano ou aminometilo, ou R⁵ é acetilo, e/ou R⁶ é amino, dimetilamino, etilcarbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilo ou ciano.

Com particular interesse são as formas enantioméricas dos compostos dos grupos acima definidos, que se ligam selectivamente e bloqueiam o transporte da proteína das membranas das células,

Os compostos mais interessantes dentro da presente invenção são a (l)-(-)-2-aminocarbonil-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida (1-b), as suas formas de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas hidratadas, em particular o seu mono- e hemihidrato. Os compostos mais interessantes referidos são novos e possuem uma combinação única de selectividade farmacológica e características vantajosas, que não é compartilhada com os compostos de N-arilpiperazinoalcanamida já conhecidos. Além de serem inibidores potentes do transporte de nucleósidos selectivos, eles não tem propriedades antagonistas do Ca²⁺. A sua toxicidade aguda e crónica é muito pequena. Além disso, os referidos compostos não se ligam em grande extensão às proteínas do plasma e consequentemente a sua biodisponibili-

dade é excelente. O que simplifica e alarga muito a sua aplicação em terapia é o facto de eles serem facilmente reabsorvidos e podem assim ser administrados oralmente. Em ligação com as propriedades acima referidas, esta via conveniente de administração dos referidos compostos, torna-se particularmente adequados para a utilização prolongada, por exemplo em profilaxia de pacientes de alto risco ou em terapia de manutenção como é adiante referido. Uma vantagem adicional de utilizar compostos enantiomericamente puros reside no facto de a quantidade de medicamento a ser administrada poder ser diminuída dado que o enantiomorfo inactivo indesejável já não está presente. Esta técnica é particularmente vantajosa dado que ela reduz a probabilidade de sobredosagem e os efeitos laterais potencialmente indesejáveis como por exemplo cardiodepressão para as referidas sobredosagens.

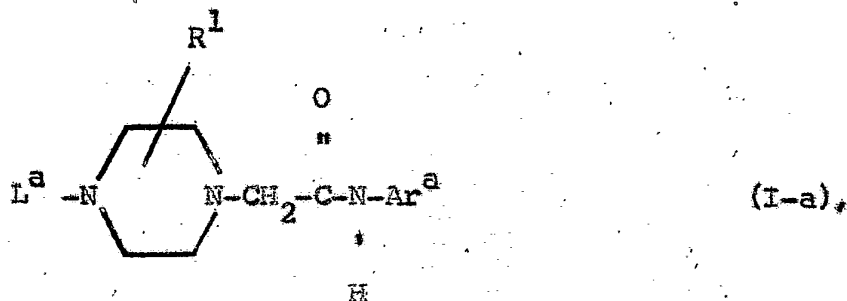
Compostos mais interessantes adicionais dentro da presente invenção são os compostos com a fórmula (I-c), como definido a seguir, em que a configuração no átomo de carbono ligado ao radical R^1 é o mesmo do composto acima mencionado (I-b). Os compostos com a fórmula (I-c) são também considerados novos.



Os compostos com a fórmula (I), as suas formas estereoquímicas isoméricas e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em que L, R^1 e Ar são como acima definidos, e em que

- 1) L é um radical com a fórmula (h), ou
- 2) Ar é um radical com a fórmula (m) em que R^{15} é amino, sendo os referidos compostos representados pela fór-

mula (I-a) e sendo os referidos radicais L e Ar representados respectivamente por L^a e Ar^a



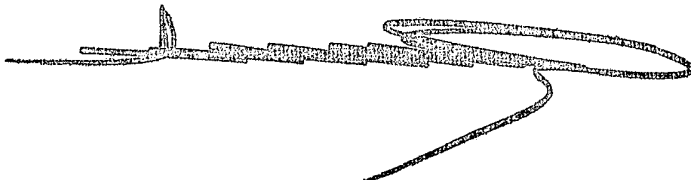
são também novos.

Os compostos novos interessantes são o hemihidrato de 3-(aminocarbonil)-4-[5,5bis(4-fluorofenil)pentil]-N-(6-amino-2,4-dimetil-3-piridinil)-1-piperazinoacetamida e 2-(aminocarbonil)-4-[2-[bis(4-fluorofenil)metileno]amino]oxi]etil]-N-(2,6-diclorofenil)-1-piperazinoacetamida.

Alguns dos compostos com a fórmula (I) bem como também as suas sínteses e as suas propriedades farmacológicas, são conhecidas da Patente Norte Americana Nº 4 766 125 e EP-A-O 285 219. Os novos compostos enantiomericamente puros com a fórmula (I) podem convenientemente ser preparados a partir de piperazinas enantiomericamente puras com a fórmula



na qual R^1 é como definido na fórmula (I), e em que um ou dois átomos de azoto da piperazina podem ser opcionalmente protegidos com um grupo selectivamente removível como por exemplo, um grupo l-arylalquilo, por exemplo, fenilmetilo, l-feniletilo e grupos semelhantes, um grupo (aril ou alquil

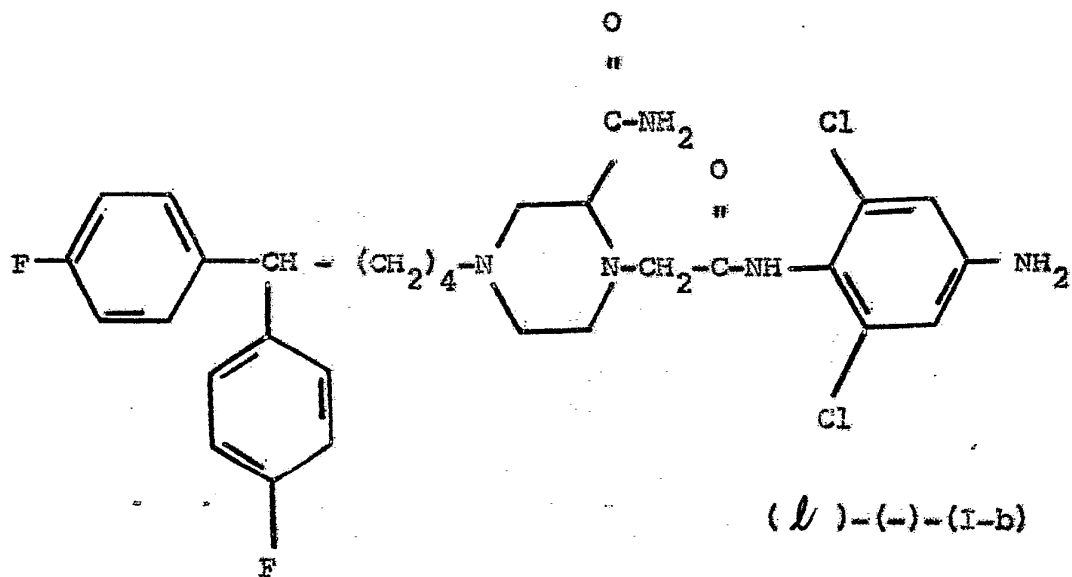


(1-4C)oxicarbonilo, por exemplo, fenoxicarbonilo, metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo e grupos protectores semelhantes. Os grupos protectores referidos podem ser removidos segundo processos conhecidos, como por exemplo hidrogenólise e hidrólise.

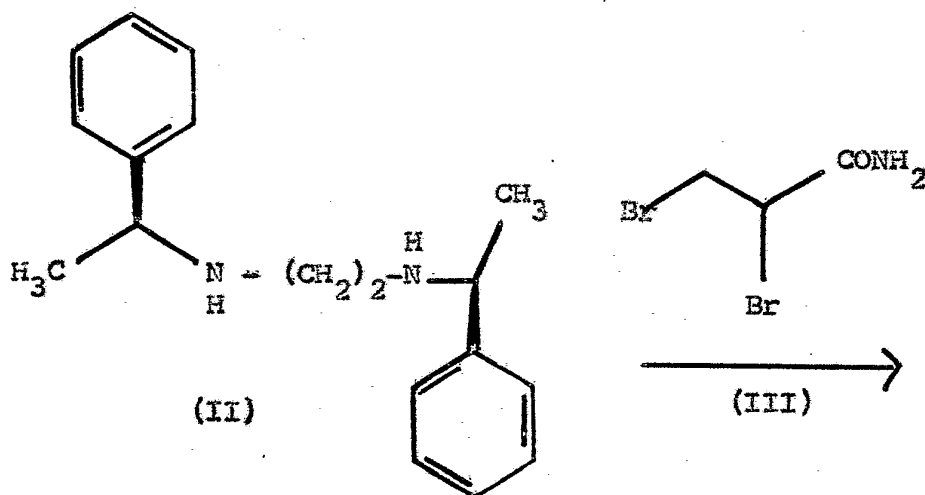
A referida preparação envolve geralmente a N-alquilação ou N-alquilação redutora consecutiva de cada átomo de azoto da piperazina com o radical L e o radical N-arilalcanamida adequados segundo processos conhecidos. A referida preparação dá-se tipicamente da seguinte maneira:

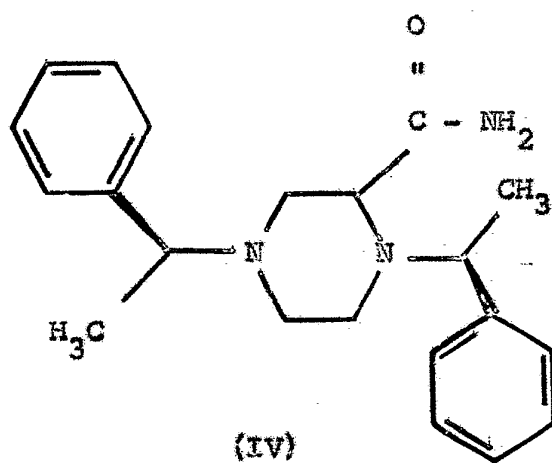
- (a) em derivados de piperazina não protegidos, o azoto mais reactivo, menos estericamente escondido na posição 4 é N-alquilado primeiro e depois o átomo de azoto restante livre na posição original 1 da piperazina de partida é feito reagir,
- (b) em derivados de piperazina monoprottegidos, o átomo de azoto livre é N-alquilado, o grupo protector é removido e o átomo de azoto agora não protegido é feito reagir, ou
- (c) em derivados de piperazina bis-prottegidos, ambos os grupos protegidos são removidos e continua-se como em (a), ou é removido um grupo selectivamente, continuando-se em seguida como em (b).

Por exemplo, o novo composto (L)-(-)-
-2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4- \sphericalangle 5,5-bis-
(4-fluorofenil)pentil₇-1-piperazinoacetamida com a fórmula



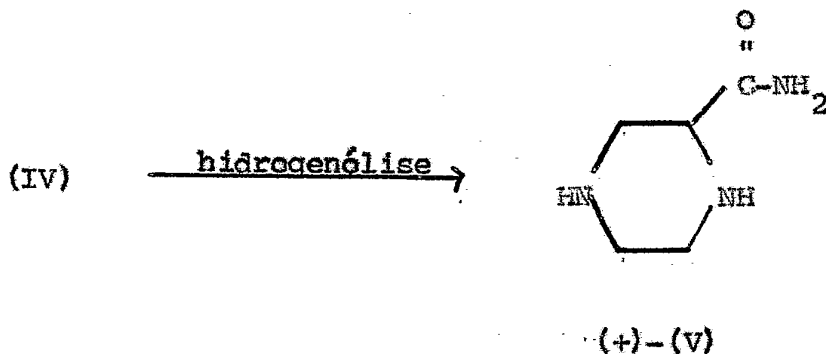
pode convenientemente ser preparado partindo de (-)-(S,S)-
-N¹,N²-bis(1-feniletil)1,2-etanodiamina (II)





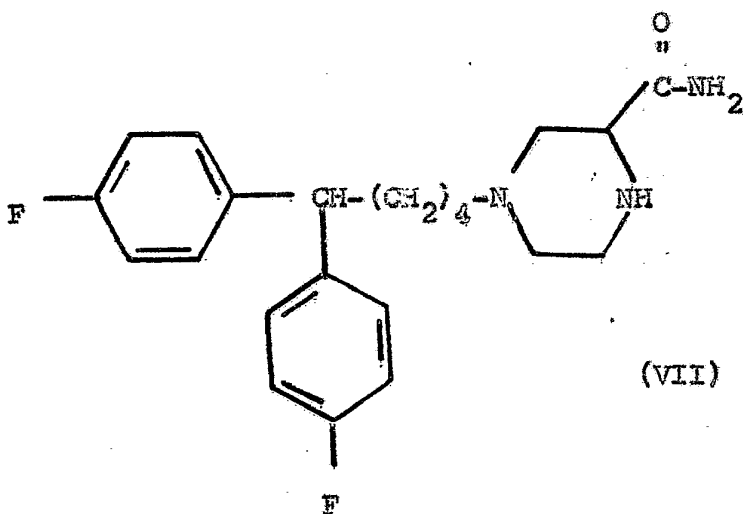
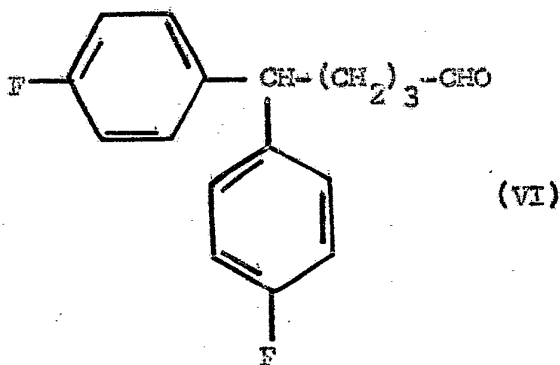
O intermediário (II) é ciclizado para um derivado da piperazina por dupla N-alquilação com 2,3-dibromopropanamida (III) num solvente inerte na reacção na presença de uma base. Os solventes adequados são os hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, benzeno, metilbenzeno e produtos semelhantes, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, tetraclorometano, clorobenzeno e produtos semelhantes. As bases adequadas são os carbonatos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos como, por exemplo, carbonato de sódio e potássio. A referida ciclização é preferivelmente efectuada à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

O intermediário com a fórmula (IV) é convertido na piperazina (+)-(V) por hidrogenólise numa atmosfera de hidrogénio num álcool, como, por exemplo, metanol, etanol e produtos semelhantes, e na presença de um catalisador de hidrogenação como por exemplo paládio em carvão, platina em carvão e produtos semelhantes.



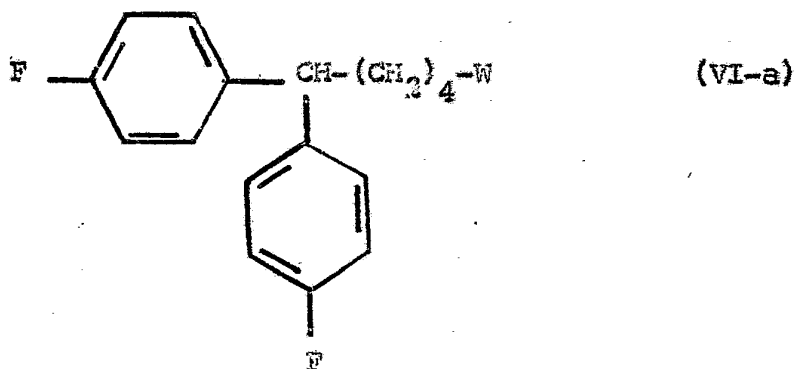
Em seguida o intermediário (+)-(V) é N-alquilado com redução de hidrogénio num alanol tal como, por exemplo, metanol, etanol e produtos semelhantes, na presença de um catalisador de hidrogenação como, por exemplo, paládio em carvão, platina em carvão e produtos semelhantes. Para evitar a reacção adicional do produto reaccional é vantajoso adicional um veneno catalisador, como por exemplo tiofeno, à mistura reaccional. Para aumentar a velocidade da reacção, a mistura reaccional é ligeiramente aquecida, em particular a cerca de 40°C a 60°C.

(+)-(V) alquilação redutora
—————→



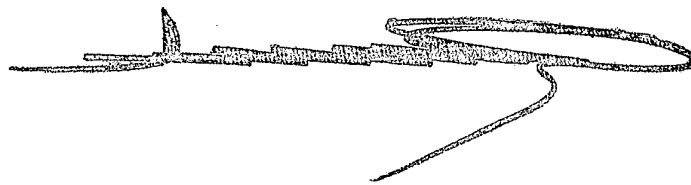
Alternativamente, o intermediário (VII) pode ser preparado por N-alquilação do intermediário (+)-(V) com um 5,5-bis(4-fluorofenil)pentano-1-halogeneto ou sulfonato

com a fórmula

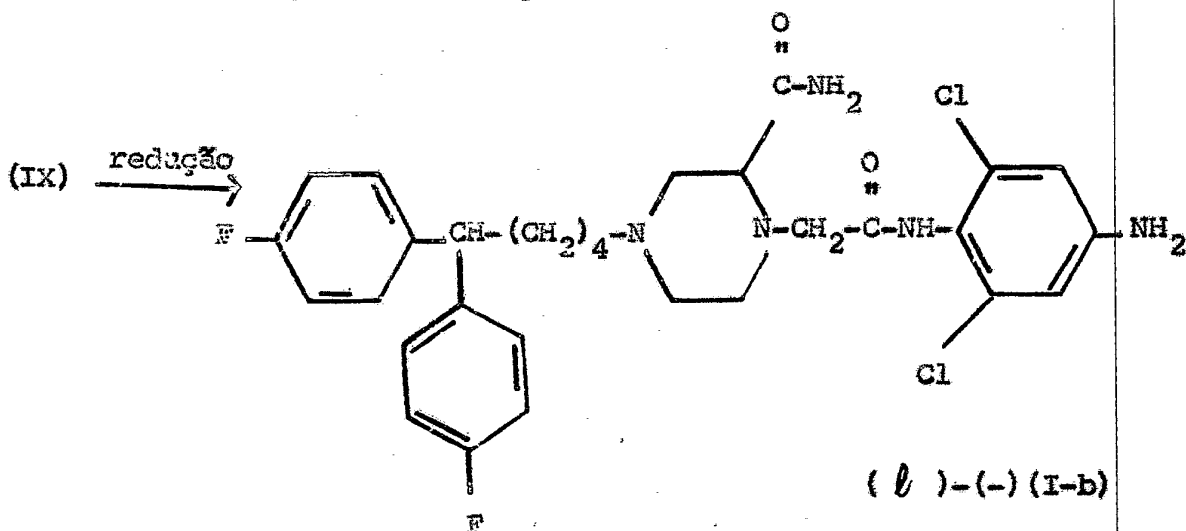


na qual W é halogéneo, por exemplo, cloro ou bromo, ou sulfonyloxi, por exemplo, metanossulfonyloxi, 4-metilbenzenossulfonyloxi e produtos semelhantes. A referida alquilação pode convenientemente ser conduzida num solvente inerte na reacção como, por exemplo, um alanol, por exemplo, metanol, butanol, ciclohexanol e produtos semelhantes, um solvente aprótico dipolar, por exemplo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo e produtos semelhantes, na presença de uma base, por exemplo, hidróxido ou carbonato de um metal alcalino ou alcalino-terroso, por exemplo, hidróxido ou carbonato de sódio ou de potássio

O intermediário assim obtido (VII) é N-alquilado com um reagente com a fórmula (VIII) na qual W representa um grupo de partida reactivo como, por exemplo, cloro ou bromo e produtos semelhantes, num solvente inerte na reacção na presença de uma base.

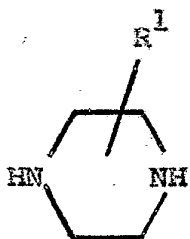


uma fase de redução de nitro para amino



A referida redução pode convenientemente ser conduzida num solvente inerte na reacção segundo processos de redução conhecidos. Por exemplo, o intermediário (IX) pode ser agitado numa atmosfera de hidrogénio num álcool, por exemplo, metanol, etanol e produtos semelhantes, na presença de um catalisador de hidrogenação como por exemplo paládio em carvão, platina em carvão, níquel de Raney e produtos semelhantes. Alternativamente a referida redução pode também ser efectuada por tratamento do intermediário (IX) com um reagente, por exemplo, sulfito de sódio, sulfoneto de sódio, hidrogenossulfito de sódio, cloreto de titânio (III) e produtos semelhantes.

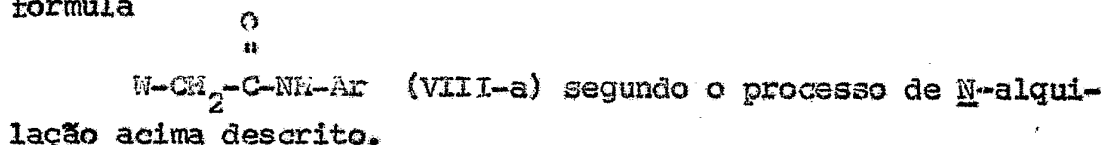
Os outros compostos novos com as fórmulas (I-a) e (I-c) como acima definidas são preparados segundo o processo acima descrito. Assim, a piperazina com a fórmula (V-a)



é N-alquilada com um reagente de alquilação adequado L-W (VI-b) ou é N-alquilada com redução com um reagente $L^1=O$ (VI-c), representando o referido $L^1=O$ um reagente com a fórmula L-H em que os dois átomos de hidrogénio geminais são substituídos por um grupo oxo, segundo os processos de reacção acima detalhadamente descritos. O intermediário assim obtido

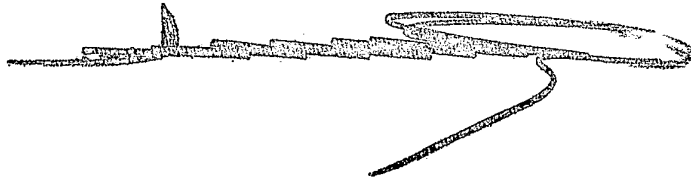


é em seguida N-alquilado com uma N-arilalcanamida com a fórmula



Em todas as fases de reacção anteriores, os intermediários e os compostos finais podem ser isolados e purificados segundo processos conhecidos, em particular, por cromatografia líquida e cristalização.

Tal como acima mencionado os compostos com fórmula (I) protegem o coração de danos no miocárdio e melhoram o sono e contrariam as doenças do sono. Vários destes compostos, mais particularmente o dicloridrato de 3-(aminocarbonil-4-[4,4-bis(4-fluorofenil)-butil-N-(2,6-diclorofenil)]-1-piperazinoacetamida, monohidratado, conhecido geralmente como mioflazina, é descrito como sendo um inibidor do transporte de nucleósidos através das membranas [Molecular Physiology, 8, 615-630 (1985)]. Uma vantagem importante e comum dos presentes compostos com a fórmula (I) para utilização nos processos a seguir descritos é o facto de eles serem activos quando administrados oralmente e ao contrário da mioflazina, terem uma excelente biodisponibilidade dado que não se ligam geralmente a proteínas do plasma.




O órgão ou o tecido muscular acima mencionado é em particular o coração ou o tecido cardíaco. As situações típicas em que a reperfusão sanguínea no referido órgão ou tecido muscular é diminuído ou está ausente compreendem, por exemplo, a trombose e cardioplegia. Isto é a paragem cardíaca antes da cirurgia de coração aberto ou antes da transplantação. Os danos de reperfusão ocorrem geralmente quando a reperfusão sanguínea é restaurada para a situação normal após a ocorrência de qualquer das situações acima mencionadas, por exemplo após trombólise natural ou simulada ou após reperfusão do coração após cardioplegia. O termo danos de reperfusão, tal como utilizado neste pedido, define o dano ao tecido e órgão que foram previamente destituídos de fornecimento do sangue após a reperfusão, isto é a restauração do fluxo sanguíneo através dos referidos tecidos e órgãos. O dano de reperfusão é um dano agudo que aparece imediatamente após a reperfusão e portanto deve ser considerado de tempos a tempos.

A quantidade de ingrediente activo com a fórmula (I) do presente processo é tal que se obtém a prevenção ou limitação eficazes de danos de reperfusão após a administração ao referido órgão ou tecido muscular.

Num aspecto adicional da presente invenção, é proporcionado um processo de tratamento do paciente que sofra de trombólise natural, trombólise estimulada (terapia trombolítica) ou reperfusão do coração após a cirurgia de coração aberto ou após ter recebido um coração de um dador com uma quantidade eficaz na prevenção e/ou limitação do dano de reperfusão, de um composto com a fórmula (I) tal como acima referido.

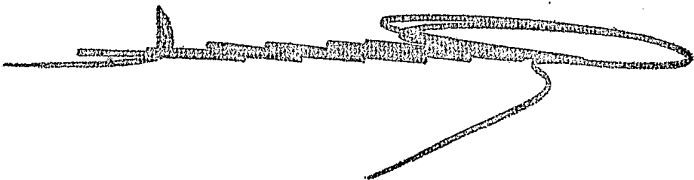
A trombólise tal como aqui utilizada define a lise de trombos, em particular a lise efectuada pela acção local da enzima proteolítica da plasmina dentro da substância dos trombos. O termo terapia trombolítica aqui



utilizado define a administração a um paciente que sofra de trombo ou trombos, de uma quantidade trombolítica eficaz de um agente trombolítico, seguido opcionalmente da terapia de manutenção com um agente anticoagulante, tal como, por exemplo, heparina, discoumacetato de etilo, ticlopidina e produtos semelhantes. Os agentes trombolíticos vulgarmente utilizados na referida terapia compreendem por exemplo, uroquinase, estreptoquinase, activador de plasminogénio de tecidos (tPA), fibrinolisisina e agentes semelhantes. O presente processo proporciona assim um processo para evitar ou limitar os danos de reperfusão após reperfusão seguida de trombólise estimulada, compreendendo o referido processo a administração ao paciente que recebe a terapia trombolítica de uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I), em evitar ou limitar os danos de reperfusão.

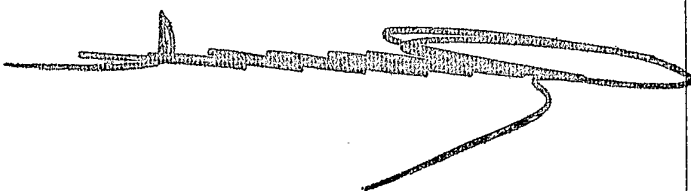
Mais em particular, o referido processo compreende a administração ao paciente simultaneamente, separadamente ou em sequência de uma quantidade trombolítica eficaz de um agente trombolítico, particularmente um agente trombolítico especificamente o mencionado acima, e uma quantidade que evitar e/ou limita os danos de reperfusão de um composto com a fórmula (I). O referido método também compreende a administração ao paciente duma terapia de manutenção profilática simultaneamente, separadamente ou em sequência de uma quantidade anticoagulante eficaz de um agente anticoagulante, particularmente o agente anticoagulante especificamente acima mencionado, e uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I).

A quantidade de cada um dos ingredientes activos, do agente trombolítico e do composto com a fórmula (I) no processo de acordo com a presente invenção é tal que se obtém uma trombólise eficaz, concomitante com a prevenção ou limitação eficaz dos danos de reperfusão, após a administração ao referido paciente. Quando se pretende uma terapia de manutenção, a quantidade de cada um dos ingredientes



activos, do agente anticoagulante e do composto com a fórmula (I) no processo de acordo com a presente invenção é tal que é obtida a prevenção eficaz da formação de trombos, concomitante após a administração de cada um dos ingredientes activos aos referidos pacientes. A quantidade do agente trombolítico para utilização no presente processo deve ser satisfatoriamente igual à quantidade de agente trombolítico vulgarmente utilizada na terapia trombolítica conhecida. Por exemplo pode ser administrada a estreptoquinase numa dose inicial de 250 000 a 600 000 unidades num período de 30 a 60 minutos, seguida de uma dose de manutenção de cerca de 100 000 unidades por hora durante até 72 horas, por vezes até 144 horas; a uroquinase pode ser administrada por infusão intravenosa partindo de uma dose inicial de cerca de 4400 unidades por kg de peso corpóreo em 10 minutos seguida de uma dose de manutenção de cerca de 4400 unidades por kg de peso corpóreo em cada hora durante até 12 horas; o activador de plasminogénico de tecidos pode ser administrado por infusão intravenosa de cerca de 100 mg num período de 3 horas. A quantidade do composto com a fórmula (I) para utilização no presente processo pode tipicamente variar de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo, particularmente de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg de peso corpóreo mais particularmente de cerca de 0,2 a cerca de 5 mg/kg de peso corpóreo.

Os compostos com a fórmula (I) ou os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados antes, durante ou pouco depois da administração do agente trombolítico, desde que o intervalo de tempo entre a administração do agente trombolítico e a administração do composto com a fórmula (I) seja tal que seja limitado o dano de reperfusão. Quando se pretende a administração simultânea do agente trombolítico e do composto com a fórmula (I), pode ser particularmente conveniente uma composição contendo um agente trombolítico e um composto com a fórmula (I). Ora, o agente trombolítico e o composto com a



fórmula (I) podem ser administradas separadamente sob a forma de composições adequadas. De forma semelhante, quando se pretende a terapia de manutenção ou profilaxia com um anticoagulante, os compostos com a fórmula (I) podem ser administrados antes, durante ou após a administração de um agente anticoagulante.

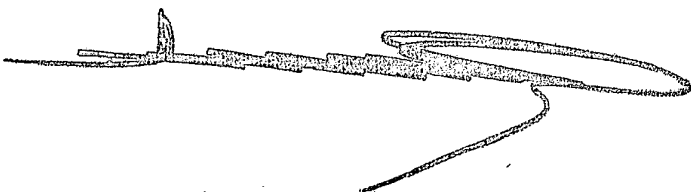
A presente invenção compreende ainda composições para prevenir ou limitar os danos de reperfusão após reperfusão depois de trombólise natural ou estimulada, após cardioplegia, compreendendo as referidas composições uma quantidade eficaz de prevenção ou limitação de danos de reperfusão de um composto com a fórmula (I).

As composições para prevenir ou limitar os danos de reperfusão após reperfusão seguida de trombólise estimulada podem ainda compreender uma quantidade trombolítica eficaz de um agente trombolítico, em particular o agente trombolítico especialmente especificamente mencionado acima.

As composições para utilização profilática ou para terapia de manutenção podem ainda compreender uma quantidade anticoagulante eficaz de um anticoagulante, em particular um anticoagulante especificamente mencionado acima.

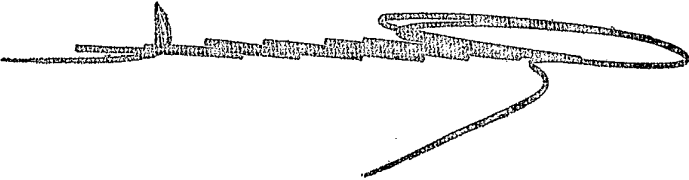
A quantidade de cada um dos ingredientes activos, do composto com a fórmula (I) e opcionalmente o agente trombolítico ou o anticoagulante, nas composições anteriores é tal que é obtido numa prevenção ou limitação eficaz dos danos de hiperfusão, quando aplicável concomitantemente com a trombólise eficaz ou com a prevenção eficaz da coagulação.

As composições interessantes entre os grupos de composições acima e adiante descritas, são as que compreendem uma ciclodextrina (CD) ou um seu derivado de éter, como complexante e/ou solubilizante. Como exemplos



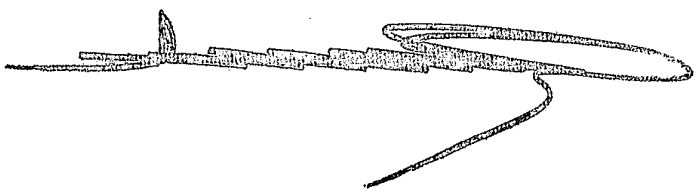
dessas ciclodextrinas podem ser mencionadas as α -CD, β -CD, γ -CD, e seus derivados de éter ou de éter misto. Em particular esses derivados de ciclodextrina são descritos nas patentes US-3.459.731, EP-A-O.140.197 e EP-AO.197.571.

Tipicamente esses derivados de éter ou de éter misto compreendem α -, β - ou γ -CD em que um ou mais grupos hidroxilo são substituídos com alquilo (1-6C), particularmente metilo, etilo ou isopropilo; e hidróxi alquilo (1-6C), particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo ou hidroximetilo; carboxialquilo (1-6C), particularmente carboximetilo ou carboxietilo; alquiloxi (1-6C) carbonialquilo (1-6C). São especialmente de notar como complexantes/ou solubilizantes a β -CD, 2,6-dimetil- β -CD e em particular a 2,6-hidroxipropil- β -CD, 2,6-hidroxietil- β -CD, 2,6-hidroxietil- γ -CD, e 2,6-hidroxipropil- γ -CD. Nos derivados de ciclodextrina acima referidos, o valor de DS (grau de substituição, isto é número médio de funções hidróxi por unidade de glicose) está de preferência na gama de 0,125 a 3, em particular de 0,3 a 2, mais em particular de 0,3 a 1. O valor de MS (grau molar de substituição, isto é, o número médio de moles do agente de substituição por unidade de glicose) está na gama de 0,125 a 10, em particular de 0,3 a 3 e mais particularmente de 0,3 a 1,5, de preferência de 0,35 a 0,50. Essas composições podem ser convenientemente preparadas dissolvendo a ciclodextrina ou o seu derivado de éter em água e adicionando a ela um composto com a fórmula (I) bem como outros adjuvantes e componentes tais como, por exemplo, cloreto de sódio, nitrato de potássio, glicose, manitol, sorbitol, xilitol e tampões tais como, por exemplo, tampões de fosfato acetato ou citrato; e opcionalmente concentrar-se ou secar-se a solução por evaporação a pressão reduzida ou por liofilização. A quantidade de ciclodextrina ou de seu derivado de éter na composição final varia geralmente de cerca de 1% a cerca de 40% em peso, particularmente de 2,5 a 25% e mais particularmente de 5% a 20%. A quantidade do ingrediente activo com a fórmula (I) nas referidas composições finais



varia geralmente de cerca de 0,01% a cerca de 1,0% em peso, particularmente de 0,025% a 0,5% e mais particularmente de 0,05% a 0,2%. As composições particularmente interessantes são as que compreendem (L)-(-) 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida como ingrediente activo e 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina como complexante e/ou imobilizante.

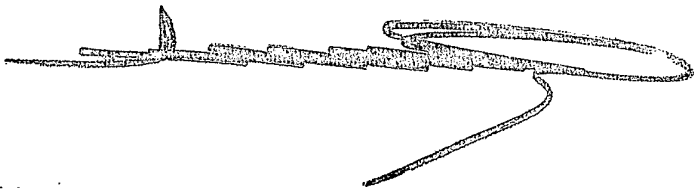
Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, é combinada uma quantidade eficaz dos ingredientes activos. Sob a forma de sal de adição de ácido ou de base ou como uma base, em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, que pode tomar muitas formas dependendo da forma da composição pretendida para administração. Estas composições farmacêuticas apresentam-se desajeitadamente numa forma de unidade de dosagem adequada, preferivelmente, para administração oral, rectal, percutânea, ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições para uma forma de dosagem oral, podem ser utilizados quaisquer sistemas farmacêuticamente habituais, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e produtos semelhantes e no caso de composições líquidas orais como por exemplo, suspensões, xaropes, elixires e soluções: ou veículos sólidos como por exemplo amidos, açúcares, caulinos, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e produtos semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Dada a sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, e nesse caso são obviamente utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas o veículo compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora se possam utilizar outros ingredientes, por exemplo, para ajudarem a solubilidade. As soluções injectáveis, por exemplo, podem ser preparadas compreendendo o veículo uma solução salina, uma solução de glicose, ou uma mistura de solução salina e de glicose. As suspensões



injectáveis podem também ser preparadas com veículos líquidos adequados, agentes de suspensão e produtos semelhantes. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente potenciador da penetração e/ou um agente molhante adequado, combinado opcionalmente com aditivos adequados de qualquer natureza em pequenas proporções, aditivos que não causem qualquer efeito prejudicial à pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições pretendidas. Estas composições podem ser administradas por exemplo como penso dérmico, como pomada ou como unguento. Os sais de adição de ácido de (I) devido à sua maior solubilidade em água em relação à forma de base correspondente, são obviamente mais adequados para a preparação de composições aquosas.

Uma característica especialmente interessante dos compostos com a fórmula (I) para utilização no processo é o facto dos referidos compostos poderem ser administrados oralmente simplificando assim substancialmente a administração dos referidos compostos a pacientes de elevado risco, mais em particular a pacientes que recebem terapia de manutenção ou anticoagulantes.

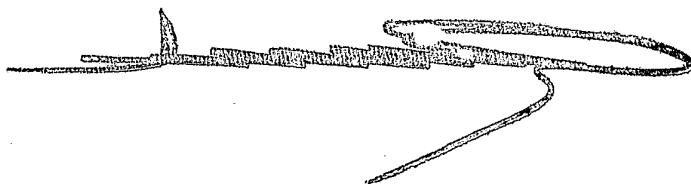
É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em formas de unidade de dosagem para facilitar de administração e por uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem tal como utilizada na especificação e reivindicações anexas oferece unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias contendo cada unidade uma quantidade adequada de ingrediente activo calculada de forma a produzir efeito terapêutico desejado, em associação com o veículo farmacêutico pretendido. Exemplos dessas formas de dosagens são os comprimidos (incluindo simples ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pó, bolachas, soluções ou suspensões injectáveis, colheres de chá, colheres de sopa e produtos se-



melhantes, e seus múltiplos segregados.

A presente invenção inclui ainda produtos contendo um composto com a fórmula (I) e um agente trombolítico como composição combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial em terapia trombolítica com a prevenção concomitante ou limitação concomitante dos danos de reperfusão. Esses produtos podem compreender, por exemplo, um dispositivo constituído por um recipiente com uma composição adequada contendo um composto com a fórmula (I) um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável contendo uma composição com um agente trombolítico. Esse produto pode ter a vantagem de um médico que pretenda administrar a terapia trombolítica com a prevenção ou limitação concomitante dos danos de reperfusão, pode escolher com base no diagnóstico do paciente a tratar, as quantidades adequadas de cada componente e a sequência e calendário da sua administração.

O termo cirurgia de coração aberto aqui utilizada define a intervenção cirúrgica no coração temporariamente desprovido da função circulatória. O processo da presente invenção proporciona particularmente um método de evitar ou limitar os danos de reperfusão após reperfusão do coração operado, compreendendo o referido método a administração ao paciente que sofre a cirurgia de coração aberto de uma quantidade de composto com a fórmula (I) eficaz na prevenção ou limitação dos danos da reperfusão. Mais particularmente, o referido método compreende tratar o referido paciente antes, durante e depois da cirurgia com uma quantidade eficaz de prevenção e/ou limitação dos danos de reperfusão de um composto com a fórmula (I). Uma técnica particularmente vantajosa consiste em parar o coração após cirurgia com uma solução cardiopilérgica compreendendo uma quantidade eficaz de prevenção e/ou limitação de danos da reperfusão de um composto com a fórmula (I).



O termo transplantação aqui utilizado define a transplantação de tecidos, em particular de órgãos e mais particularmente de coração de um animal de sangue quente para um recipiente identico dentro do grupo de animais de sangue quente, sendo os animais de sangue quente particularmente o homem. O método da presente invenção proporciona particularmente um método de prevenção ou limitação dos danos de reperfusão após reperfusão de um coração transplantado, compreendendo o referido método a administração ao paciente que recebe o coração do dador bem como a administração ao coração a ser transplantado de uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I).

Mais em particular, o referido método compreende parar um coração de um dador para a transplantação com uma solução cardioplégica, em que a referida solução cardioplégica compreende uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I), guardar o referido coração a frio na referida solução cardioplégica e transplantar o referido coração para outro paciente prétratado com uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I) e posteriormente efectuar a reperfusão do referido coração com sangue oxigenado.

O termo solução cardioplégica aqui utilizado define as composições com valores normais de sal utilizadas geralmente em cardioplegia. As soluções cardioplégicas habitualmente utilizadas para parar um coração compreendem por exemplo soluções cardioplégicas de NIH hiper-calémicas, solução cardioplégica UW, solução cardioplégica de Collins M (115 meq K^+ /l), solução cardioplégica do Hospital de St. Thomas, injeção de Ringer tamponada com trome-tina (3,6%), Plegisol^(R) (Abbot) tamponada com uma injeção de hidrogenocarbonato de sódio (8,4%), solução de Krebs modificada com alto K (34 meq/l) e soluções cardioplégicas semelhantes. As temperaturas típicas para armazenar um coração para transplantação podem variar de 0°C a cerca de 10°C, particularmente de cerca de 0°C a cerca de 7°C e mais parti-



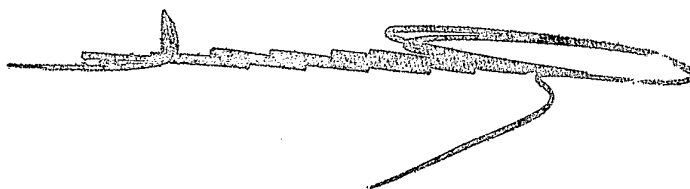
cularmente de cerca de 0°C a cerca de 4°C.

A quantidade de cada um dos ingredientes activos, da solução cardioplégica e do composto com a fórmula (I), no processo de acordo com a presente invenção é tal que seja obtida uma cardioplegia eficaz após a administração, concomitante com a prevenção ou limitação eficaz do dano de reperfusão após reperfusão do coração e após ter sido efectuada a cirurgia e após reperfusão do coração transplantado. Por exemplo, a quantidade de composto com a fórmula (I) na solução cardioplégica para utilização no presente processo pode tipicamente variar de cerca de 0,1 µM a cerca de 10 µM particularmente de cerca de 0,25 µM a cerca de 5 µM e mais particularmente de cerca de 0,8 µM a cerca de 2 µM.

A quantidade do ingrediente activo do composto com a fórmula (I), após administração ao paciente que recebe um coração dador é tal que seja obtida uma quantidade eficaz para a prevenção ou limitação dos danos de reperfusão após reperfusão do coração transplantado. Por exemplo quantidades de composto com a fórmula (I) para utilização do presente processo pode tipicamente variar de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo, particularmente de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg de peso corpóreo e mais particularmente de cerca de 0,2 a cerca de 5 mg/kg de peso corpóreo.

Constitui ainda outro aspecto da presente invenção um processo para armazenar um coração para transplantação numa solução cardioplégica a frio, que compreende administrar-se à referida solução cardioplégica uma quantidade eficaz de prolongamento da armazenagem do referido coração de um composto com a fórmula (I) como acima definido.

Uma característica especialmente interessante do presente processo de armazenar um coração para

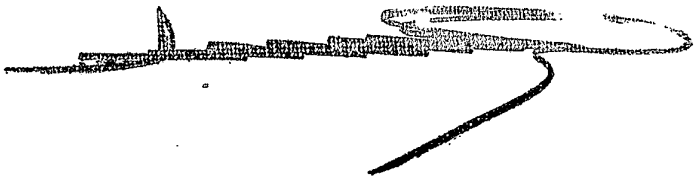


transplantação é o facto de a duração de armazenagem com sucesso de um coração para transplante numa solução cardioplégica compreendendo um composto com a fórmula (I) poder ser muito prolongada. Enquanto um coração para transplantação pode ser armazenado com sucesso durante cerca de 4 horas numa solução cardioplégica habitual sem um composto com a fórmula (I) a frio, e o novo método de armazenar um coração para transplantação numa solução cardioplégica compreendendo um composto com a fórmula (I) a frio permite armazenar o referido coração durante pelo menos 24 horas e transplantar o referido coração posteriormente de forma a se ter sucesso. Assim a presente invenção proporciona ainda um processo para armazenar um coração para transplantação a frio numa solução cardioplégica, particularmente a solução cardioplégica especificamente mencionada acima, compreendendo uma quantidade eficaz de protecção de um coração dador de um composto com a fórmula (I). A quantidade eficaz da protecção do coração de um dador do composto com a fórmula (I) na solução cardioplégica para utilização no presente método de armazenagem de um coração para transplantação pode tipicamente variar de cerca de 0,1 μM a cerca de 10 μM , particularmente de cerca de 0,5 μM a cerca de 5 μM e mais particularmente de cerca de 0,8 μM a cerca de 2 μM .

parte experimental

Exemplo 1 Preparação de (-)-2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4- \angle 5,5-bis(4-fluorofenil)-pentil7-1-piperazinoacetamida

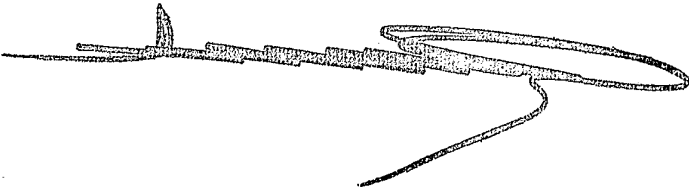
Foi refluxada durante 24 horas utilizando um separador de água uma mistura de 108,4 partes de (-)-(S,S)-N¹,N²-bis(1-feniletil)-1,2-etanodiamina, 93,8 partes de 2,3-dibromopropanamida, 334,5 partes de carbonato de potássio e 2958 partes de metilbenzeno. A mistura reaccional foi filtrada ainda quente e o precipitado foi repartido entre água e diclorometano, A fase orgânica foi separada e combinada com o filtrado. O conjunto foi seco, filtrado e evaporado.


O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (Lichroprep RP18; H₂O (0,5% CH₃COONH₄)/CH₃CN 55:45. O eluente da fracção pretendida foi evaporado produzindo 20,8 partes (15,4%) de [1(S), 2A, 4(S)]-1,4-bis(1-feniletíl)-2-piperazinocarboxamida (interm. 1).

Foi hidrogenada à pressão normal e à temperatura ambiente uma mistura de 20,8 partes do intermediário (1) e 198 partes de metanol com 2 partes de catalizador de paládio em carvão a 10%. Após ter sido absorvida a quantidade calculada de hidrogénio, o catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado, obtendo-se 7,8 partes (98,0%) de (+)-2-piperazino carboxamida (interm. 2).

Foi hidrogenada à pressão normal e a 50°C uma mistura de 3,9 partes do intermediário (2), 8,3 partes de 5,5-bis(4-fluorofenil)pentaldeído, 2 partes de uma solução de tiofeno em metanol (4%) e 198 partes de metanol com 2 partes de catalisador de paládio em carvão a 10%. Após ter sido absorvido a quantidade calculada de hidrogénio, o catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal etanodioato em etanol. O sal foi recristalizado de uma mistura de etanol e metanol. O produto foi separado por filtração e seco, obtendo-se 8,82 partes (61,6%) de (+)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-2-piperazinocarboxamida etanodioato (1:1);
 $[\alpha]_D^{20} = +10.02^\circ$ (con. = 0,5% em DMF) (interm. 3).

Foram absorvidas 8,82 partes do intermediário (3) em água e convertidos na base livre com NH₄OH. A base foi extraída com diclorometano (3x) e os extractos combinados foram secos, filtrados e evaporados. Ao resíduo foram adicionados as 6,5 partes de 1-cloro-N-(2,6-dicloro-4-nitrofenil), acetamida, 3,75 partes de N,N-dietiletanamida e 113 partes de N,N-dimetilformamida. Agitou-se o conjunto durante o fim de semana a 70°C e em seguida evaporou-se. O resíduo foi repartido entre NaHCO₃ (solução aquosa a



5%) e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\% \text{CH}_3\text{OH})$ 70:30). O eluente da fracção pretendida foi evaporado e o resíduo foi convertido no sal cloridrato em 2-propanol. O produto foi separado por filtração e seco em vazio a 50% obtendo-se 3,78 partes (30,5%) de (-)-2-(aminocarbonil-4- \int 5,5-bis(4-fluorofenil)fenil)-N-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-1-piperazinoacetamida monocloridrato, $\int \alpha_D^{20} = -18,47^\circ$ (con. = 0,5% em CH_3OH) (interm. 4).

Foi hidrogenada à pressão normal e à temperatura ambiente uma mistura de 3,6 partes do intermediário (4), uma parte de uma solução de tiofeno em metanol (4%) e 119 partes de metanol com 2 partes de catalisador de paládio em carvão a 10%. Após a quantidade calculada de hidrogénio ter sido absorvida, o catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna Lichroprep RP-18; H_2O (0,5% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 40:20:40). As fracções pretendidas foram concentradas e o produto foi deixado cristalizar da solução aquosa resultante. Ele foi separado por filtração, e seco em vazio a 60°C produzindo 1,49 partes (43,4%) de (-)-2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4- \int 5,5-bis(4-fluorofenil)pentil-1-piperazinoacetamida hemidrato, p. f. $123,4^\circ\text{C}$, $\int \alpha_D^{20} = -29,63^\circ$ (con. = 0,5% em CH_3OH) (comp. I-b).

Exemplo 2 : Exemplo Biológico

Foram parados corações de cão quer com cardioplegia NIH hipercalemica (grupo I, n=6) ou com a mesma cardioplegia após a adição de 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4- \int 5,5-bis(4-fluorofenil)pentil-1-piperazinoacetamida. Os corações foram guardados a frio durante 24 horas a uma temperatura de $0-5^\circ\text{C}$ (gelo-água) na

solução cardioplégica e em seguida foram transplantados ortopicamente. Aos cães recipientes foram administrados 0,1 mg/kg de peso corpóreo de 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida antes da transplantação. O teor no miocárdio de fosfato de alta energia (HEP) foi determinada em biópsias feitas em série. No grupo I o ATP era de 50% e o CrP de 18% do controlo após 24 horas de armazenagem. Durante 60 minutos de reperfusão em "bypass" cardiopulmonar (CPB) HEP o teor diminuiu ($p < 0,05$) e todos os animais desenvolviam um "coração de pedra" após a transplantação. Após 24 horas de armazenagem no grupo II os valores de ATP eram de 82% e CrP de 28% do controlo ($p < 0,05$ em função do grupo I). Após transplantação o teor de HEP permanecia estável e todos os corações podiam ser tratados com CPB sem suporte inotrópico com a excepção da isoprenalina. Assim, foi obtida a conservação óptima do miocárdio com a combinação de cardioplegia e inibição do transporte de nucleósidos.

Exemplo 3 : Exemplos de Composições

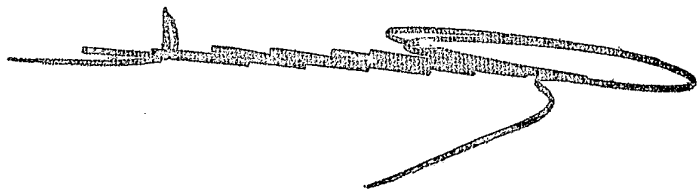
1. Solução Injectável

ingrediente activo *		1 g
ácido clorídrico 0,1N		0.041
2-hidroxipropil- β -ciclodextrina		50 g
cloreto de sódio		5.5 g
hidróxido de sódio 1N	até	pH 3.7-3.9
água	até	1l

* 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,4-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida

Processo de preparação

São dissolvidos 50 g de HP- β -ciclodextrina em 0,5 l de água.



São adicionados sucessivamente 0,04 l de ácido clorídrico 0,1N e 1 g de 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida. Agita-se o conjunto até se obter uma solução transparente. Após diluição com água até 0,9 l, são dissolvidas 5,5 partes de cloreto de sódio com agitação. A acidez é ajustada com hidróxido de sódio 1 N até pH 3,7 - 3,9. A solução é diluída com água até 1 l, obtendo-se assim uma solução injectável contendo 1 mg/ml de ingrediente activo.

2. Solução Oral

ingrediente activo *		1 g
2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina		50 g
ácido clorídrico 0,1 N		0,04 l
sorbitol 70%		0,1 l
propilenoglicol		0,1 l
etilenodiaminotetraacetato de dissódio		2 g
ácido benzoico		3 g
aroma de lavagem de boca		1 g
hidróxido de sódio 1N	até	pH 4,0
água purificada	até	1 l

* 2^a (aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(5-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida.

Processo de preparação

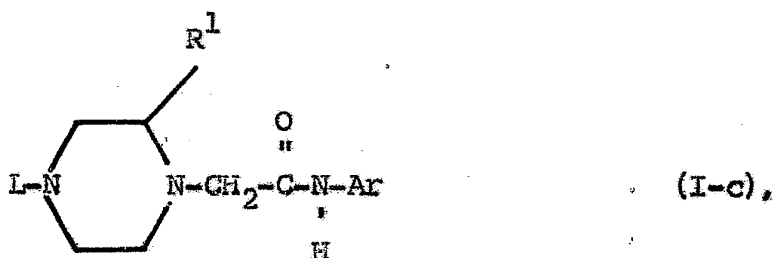
São dissolvidos 50 g de HP- β -ciclodextrina em 0,6 l de água. São adicionados sucessivamente 0,04 l de ácido clorídrico 0,1 N e 1 g de 2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida. O conjunto é agitado até se obter uma solução transparente. São dissolvidos 2 g de Na₂(EDTA) com agitação e são adicionados 0,1 l de sorbitol a 70%. A solução homogênea são adicionados sucessivamente uma solução de 3 g de ácido benzoico em 0,1 l de propileno glicol e 1 g

de aroma de lavagem de boca. A acidez é ajustada com hidróxido de sódio 1 N até pH 3,7 - 3,9. A solução é diluída com água até 1 l, obtendo-se assim uma solução oral contendo 1 mg/ml de ingrediente activo.

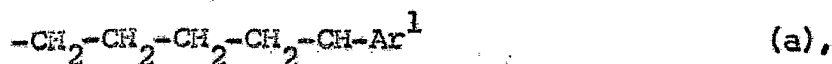
REIVINDICAÇÕES

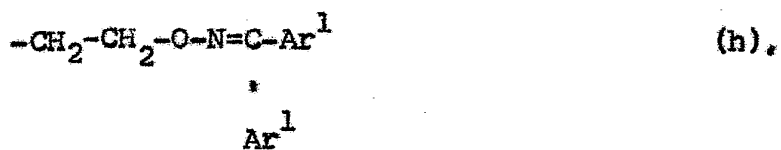
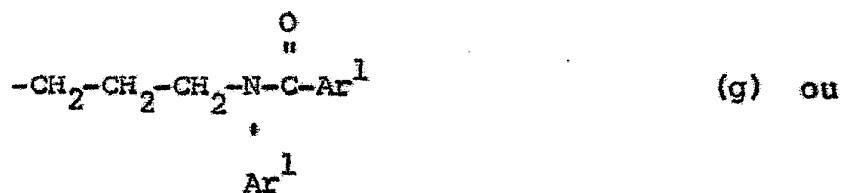
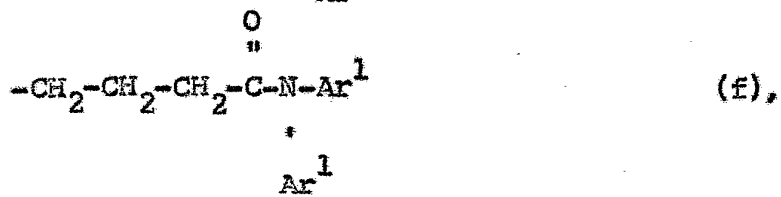
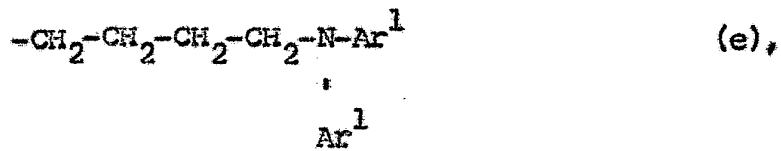
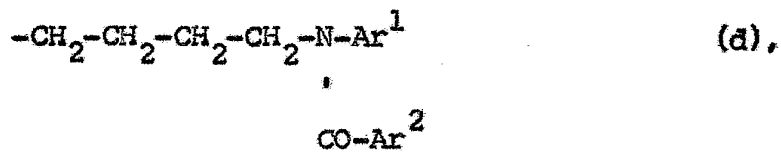
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I-c)



ou de uma sua forma isomérica estereoquímica ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, na qual L é um radical com a fórmula



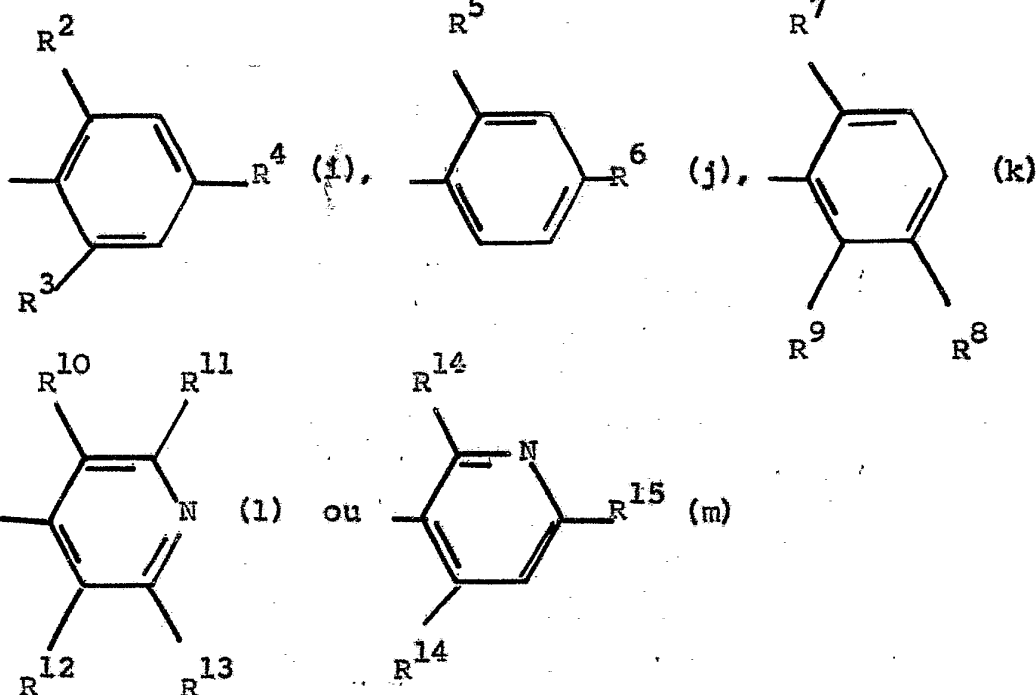
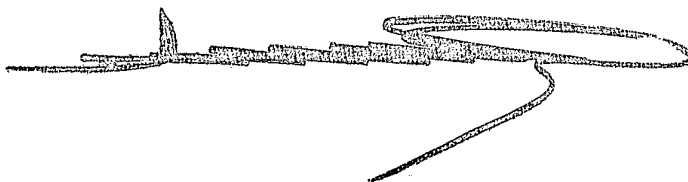


em que Ar^1 é fenilo opcionalmente substituído com halogéneo ou com alquiloxi(1-4C),

Ar^2 é fenilo opcionalmente substituído com halogéneo ou com alquiloxi(1-4C), ou piridinilo,

R^1 é alquilo(1-4C), aminocarbonilo ou (alquil(1-4C) aminocarbonilo,

Ar é um radical com a fórmula



R^2 e R^3 são independentemente halogênio ou alquilo(1-4C),

R^4 é hidrogênio, halogênio, nitro, amino, mono- ou di (alquil(1-4C), amino, alquil(1-4C)carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil(1-4C), alquiloxi(1-4C), alquiloxi(1-4C)carbonilo, alquil(1-4C)carbonilo, aminocarbonilo, mono- ou di(alquil(1-4C)aminocarbonilo, ciano ou aminometilo,

R^5 é alquil(1-4C)carbonilo,

R^6 é hidrogênio, amino, mono- ou di(alquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)carbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonil ou ciano,

R^7 é alquil(1-4C),

R^8 é halogênio ou alquil(1-4C)carbonilo,

R^9 é hidrogênio ou alquilo(1-4C),

R^{10} é halogéneo ou alquilo(1-4C),

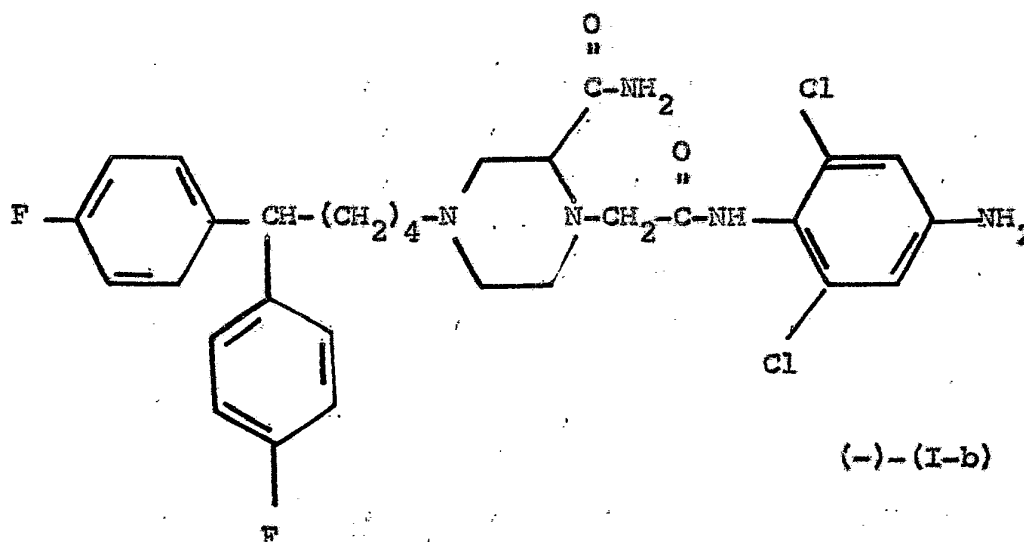
R^{11} é hidrogénio, hidroxí ou alquilo(1-4C),

R^{12} é halogéneo ou alquilo(1-4C),

R^{13} é hidrogénio ou

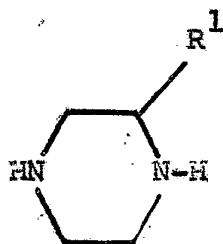
R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem também formar um radical alcanodílo(3-5C),
cada um de R^{14} é alquilo (1-4C) e

R^{15} é alquilo(1-4C) ou amino,
e o átomo de carbono que se liga ao radical R^1
tem a mesma configuração que no composto com a
fórmula



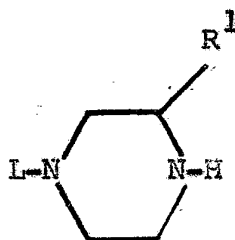
caracterizado por

N-alquilar-se uma piperazina com a fórmula



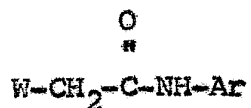
(V-a)

com um reagente alquilante L-W (VI-b) em que W representa um grupo reactivo substituível num solvente inerte na reacção na presença de uma base, ou alternativamente, N-alquilar-se com redução a referida piperazina (V-a) com um reagente $L^1=O$ (VI-c) em que $L^1=O$ representa um reagente L-H em que os dois átomos de hidrogénio geminais são substituídos por um grupo oxo, numa atmosfera de hidrogénio num solvente inerte na reacção na presença de um catalisador de hidrogenação, obtendo-se assim um intermediário com a fórmula



(VII-a)

e posteriormente, N-alquilar-se (VII-a) com um reagente com a fórmula

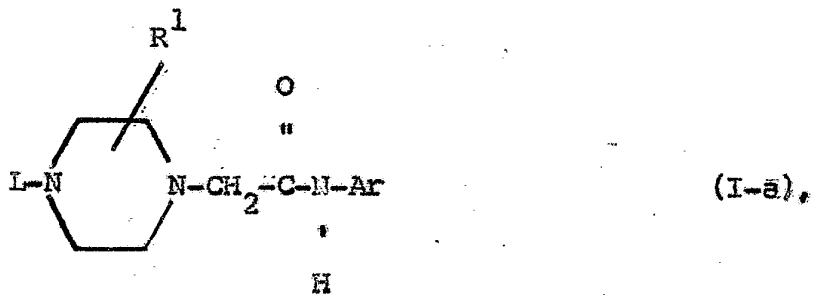


(VIII-a)

num solvente inerte na reacção na presença de uma base.

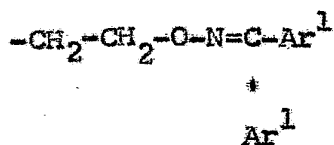
≈ 2ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I-a)



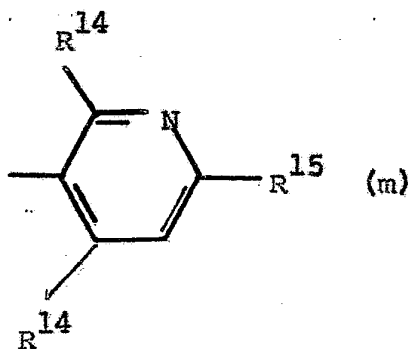
ou de uma sua forma isomérica estereoquímica ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, na qual

1) L é um radical com a fórmula



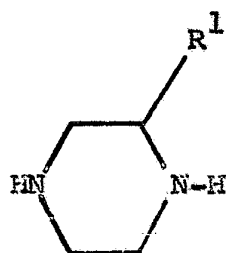
em que Ar^1 é fenilo opcionalmente substituído com halogênio ou com alcoxi(1-4C), ou R^1 é alquilo(1-4C), aminocarbonilo ou (alquil(1-4C), aminocarbonilo, ou

2) Ar é um radical com a fórmula



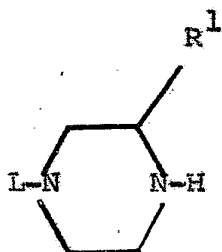
em que cada R^{14} é alquilo(1-4C) e R^{15} é amino,

caracterizado por N-alquilar-se-uma piperazina com a fórmula



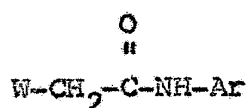
(V-a)

com um reagente alquilante L-W (VI-b) em que W representa um grupo reactivo substituível num solvente inerte na reacção na presença de uma base, ou alternativamente, N-alquilar-se com redução a referida piperazina (V-a) com um reagente $L^1=O$ (VI-c) em que $L^1=O$ representa um reagente L-H em que dois átomos de hidrogénio geminais são substituídos por um grupo oxo, numa atmosfera de hidrogénio num solvente inerte na reacção na presença de um catalisador de hidrogenação, obtendo-se assim um intermediário com a fórmula



(VII-a)

e posteriormente N-alquilar-se (VII-a) com um reagente com a fórmula



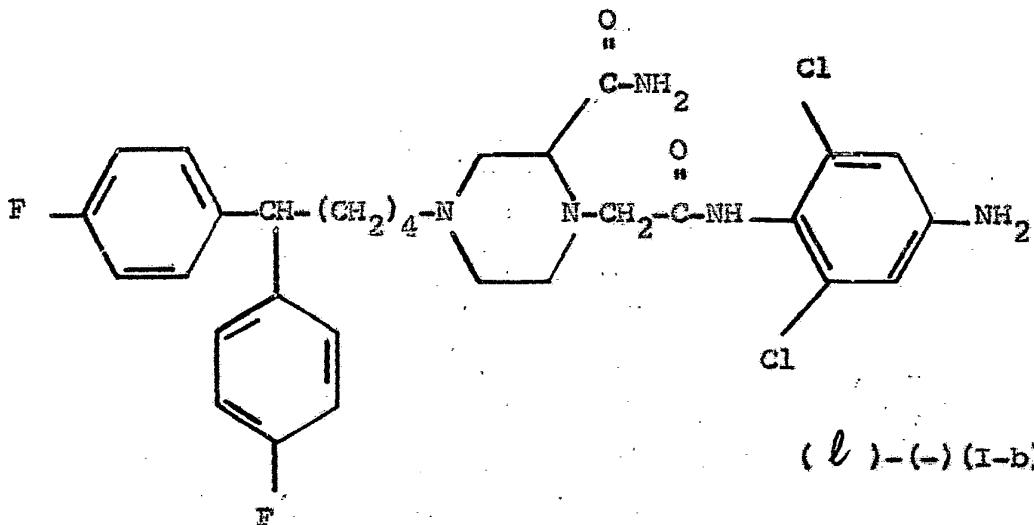
(VIII-a)

num solvente inerte na reacção na presença de uma base.

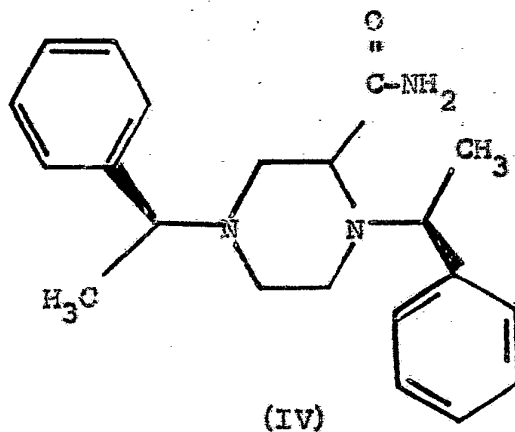
- 3ª -

Processo para a preparação do composto
 (l)-(-)-2-(aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-
 -[5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida
 (I-b)

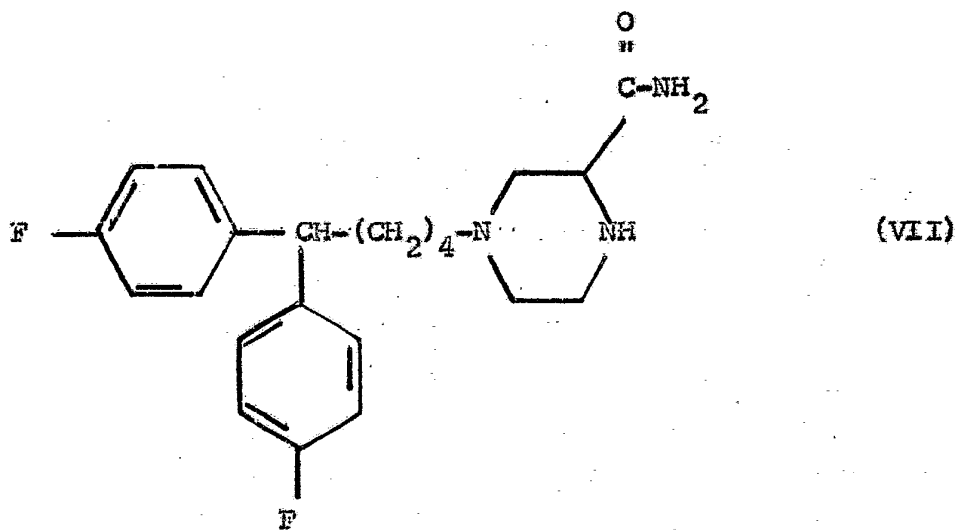
- 40 -



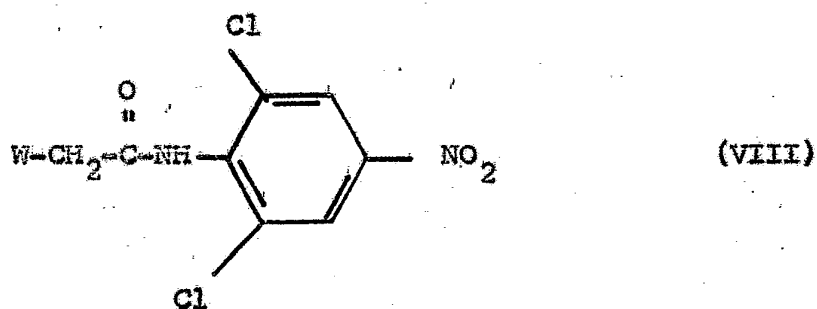
caracterizado por
 ciclizar-se (-)-(S,S)- N^1, N^2 -bis(1-feniletil)-1,2etanodiamina (II) com 2,3-dibromopropanamida (III) num solvente inerte na reacção na presença de uma base, obtendo-se assim um intermediário com a fórmula



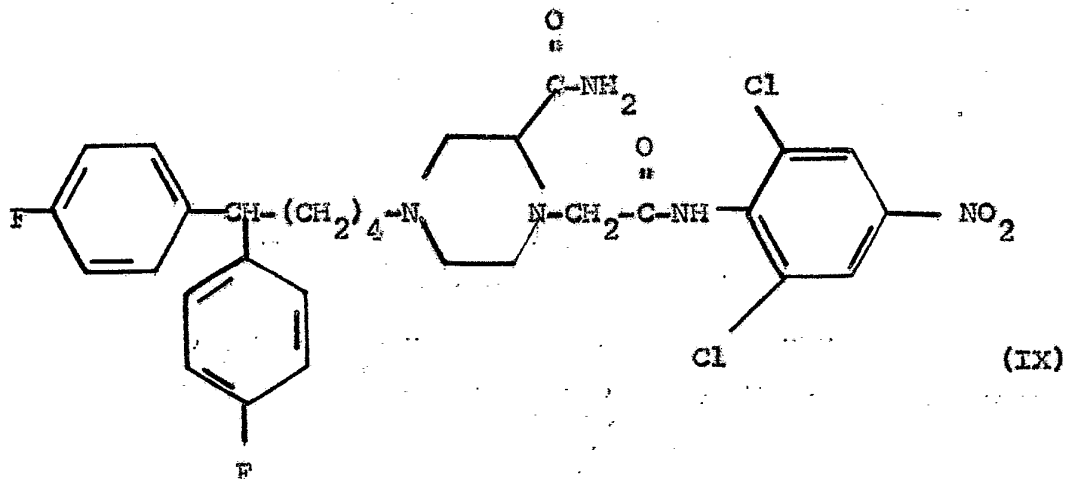
hidrogenolisar-se o intermediário (IV) numa atmosfera de hidrogénio num alcanol na presença de um catalisador de hidrogenação, N -alquilar-se com redução a (+)-2-aminocarbonil piperazina (V) assim obtida com 5,5-bis(4-fluorofenil)pentaldeído numa atmosfera de hidrogénio num alcanol na presença de um catalisador de hidrogenação,
 N -alquilar-se o derivado da piperazina assim obtido com a fórmula

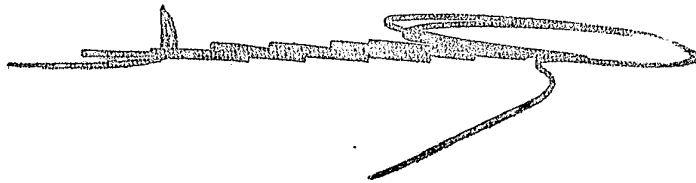


com um reagente alquilante com a fórmula



na qual W representa um grupo reactivo substituível, num solvente inerte na reacção na presença de uma base, e reduzir-se o intermediário assim obtido com a fórmula





na presença de um agente redutor num solvente inerte da reacção.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente o composto (*l*) -
- (-)-2-aminocarbonil)-N-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-
- [5,5-bis(4-fluorofenil)pentil]-1-piperazinoacetamida, ou um seu sal de adição de ácido ou hidrato farmacologicamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacológica para evitar ou limitar o dano de reperfusão após reperfusão caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para evitar ou limitar o dano de reperfusão de um composto com a fórmula I-a, I-b ou I-c quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4.

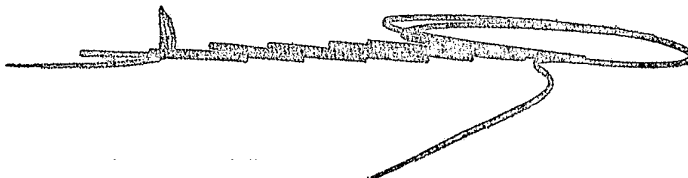
- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por se incorporar ainda uma quantidade trombolítica eficaz de um agente trombolítico.

- 7ª -

Processo de acordo com as reivindicações 5 ou 6 caracterizado por se incorporar ainda 1% a 40% de uma ciclodextrina ou de um seu derivado de éter.

- 43 -

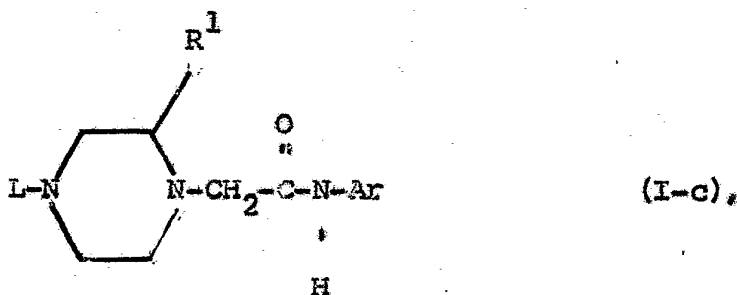


- 8ª -

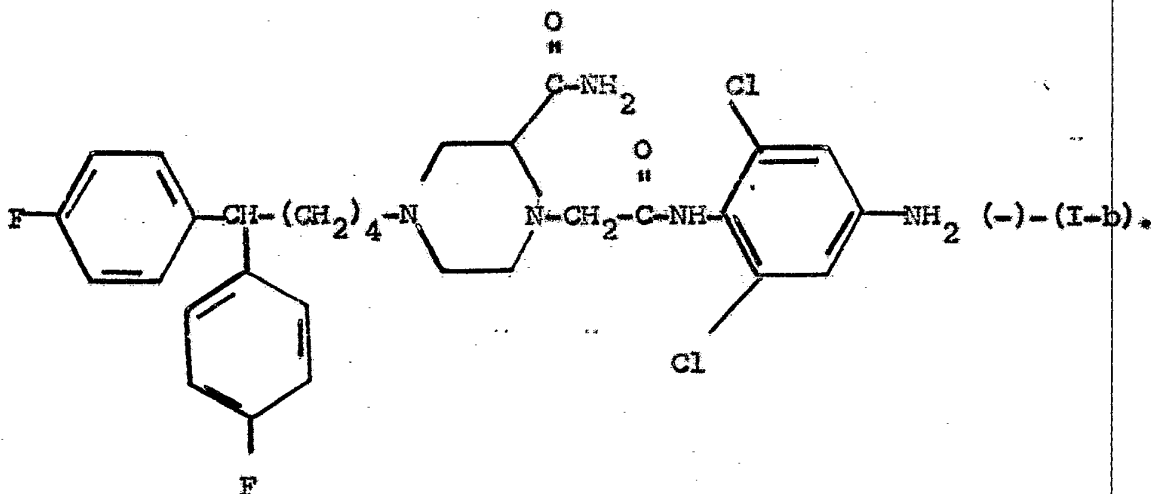
Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por se incorporar 0,01% a 1,0% de um composto com a fórmula (I) quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

- 9ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar um veículo inerte e como ingrediente activo uma quantidade eficaz de para evitar ou limitar o dano de reperfusão de um composto com a fórmula

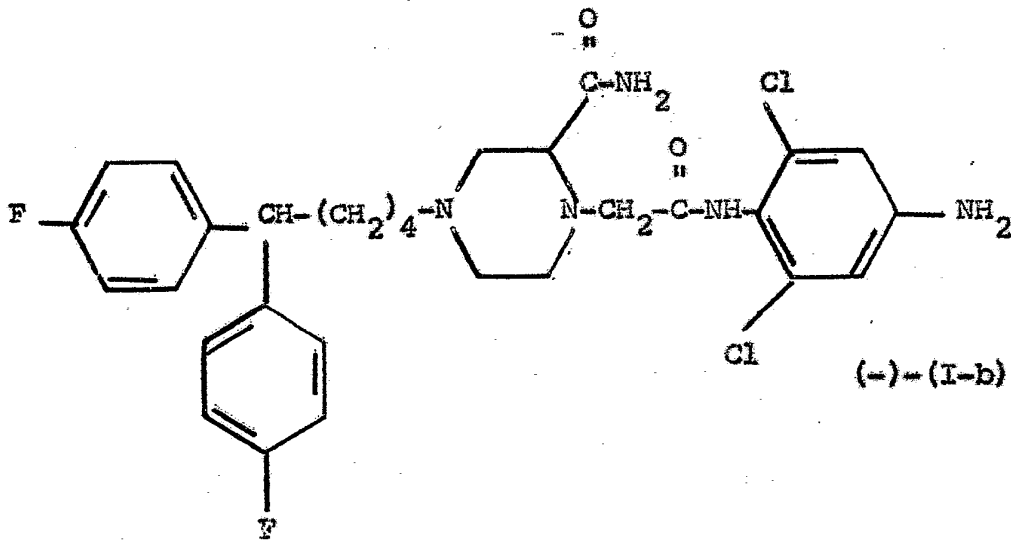


na qual L, R¹ e Ar são como definidos para a fórmula (I) na reivindicação 1 e em que o átomo de carbono contendo o radical R¹ tem a mesma configuração como no composto



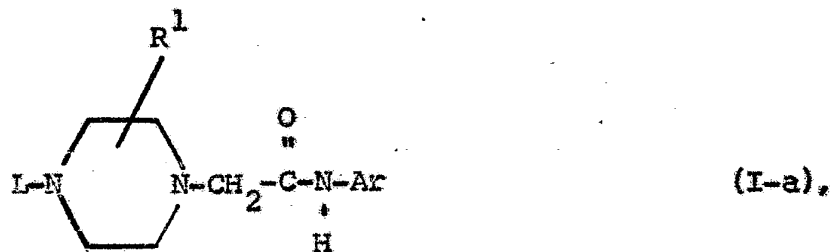
- 10ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar um veículo inerte e como ingrediente activo uma quantidade eficaz para evitar um limitar o dano de reperfusão de um composto com a fórmula



- 11ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar um veículo inerte e como ingrediente activo uma quantidade eficaz para evitar ou limitar o dano de reperfusão de um composto com a fórmula



na qual L, R¹ e Ar são como definidos na reivindicação 1 e em que

1) L é um radical com a fórmula (h), ou

- 45 -

2) Ar é um radical com a fórmula (m) em que R¹⁵ é amino.

- 12ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 5 a 11 caracterizado por se misturar intimamente o ingrediente activo com o veículo.

- 13ª -

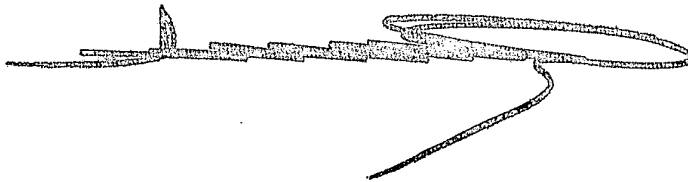
Processo para a preparação de um produto sob a forma de uma composição farmacéutica combinada para a utilização simultânea, em separado ou sequencial em terapia trombolítica com a consequente prevenção ou limitação do dano de reperfusão caracterizado por se incorporar um agente trombolítico e como ingrediente activo uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 22 de Novembro de 1989, sob o número de série 440,142.

Lisboa, 22 de Novembro de 1990.

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

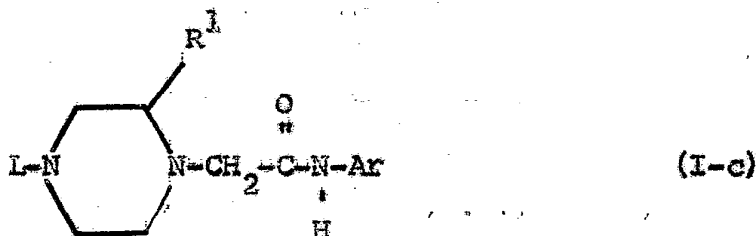




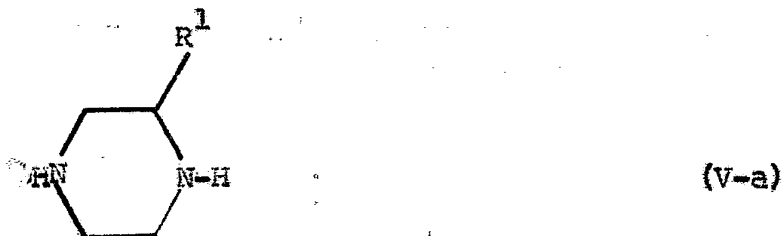
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZI-
NOALCANAMIDA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

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

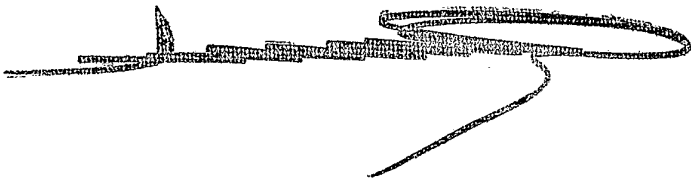


ou de uma sua forma isomérica estereoquímica ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende N-alquilar-se uma piperazina com a fórmula



com um reagente alquilante L-W (VI-b) num solvente inerte na reacção na presença de uma base, ou alternativamente, N-alquilar-se com redução a referida piperazina (V-a) com um reagente L¹=O (VI-c) numa atmosfera de hidrogénio num solvente inerte na reacção na presença de um catalisador de hidrogenação, obtendo-se assim um intermediário com a fórmula





e posteriormente, N-alquilar-se (VII-a) com um reagente com a fórmula



num solvente inerte na reacção na presença de uma base.