

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 96 876

REQUERENTE: LABORATORIOS ALMIRALL SA, espanhola, com sede em Cardoner 68-74, 08024, Barcelona, Espanha

EPÍGRAFE: "Processo para preparação de novos derivados da 4(1H)quinolona e de composições farmacêuticas"

INVENTORES: Carlos Puig Duran, Fernando Pujol Noguera, Jose Manuel Prieto Soto, Armando Vega Novella e Robert W. Gristwood.

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

Reino Unido, em 26 de Fevereiro de 1990, sob o Nº 9004288.8

26/01/89

PATENTE N° 96 876

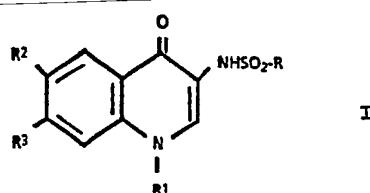
"Processo para preparação de novos derivados da 4(1H)quinolona e de composições farmacêuticas"

para que

LABORATORIOS ALMIRALL SA, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de novos derivados da 4(1H)quinolona com a fórmula I:

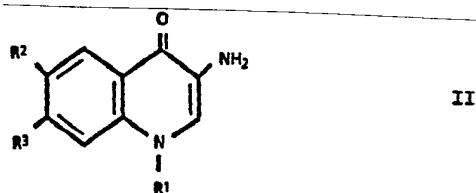


onde R representa um grupo alquilo contendo até 6 átomos de carbono,

R¹ representa um grupo alquilo ou alcenilo contendo até 6 átomos de carbono,

R² e R³ representam, cada um, hidrogénio, halogéneo, metóxi ou um grupo trifluorometilo, com a condição de que pelo menos um de R² e R³ seja hidrogénio, e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O processo compreende a condensação de uma 3-amino-4(1H)-

quinoxalona de fórmula geral II:



com um ácido de fórmula geral III



ou com um seu derivado reactivo.

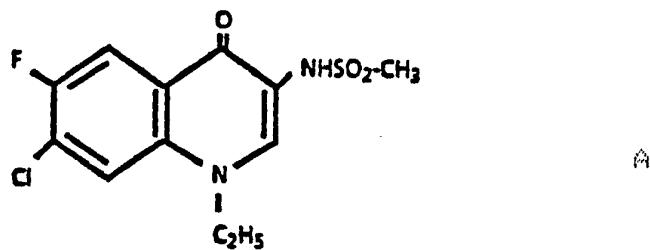
Os compostos são úteis para o tratamento de perturbações cardiovasculares e respiratórias e assim o invento também se refere à preparação de composições farmacêuticas.

D E S C R I C Ã O

Este invento refere-se a novos derivados de 4(1H)quinolona úteis terapeuticamente, a um processo para a sua preparação e a composições farmacêuticas que os contêm.

Nas Patentes Belgas Nós 882443 e 890477 e no Pedido de Patente Europeia Nº 172004, são descritas 4(1H)quinolonas com substituintes no carbono 3, que mostraram actividade anti-hipertensiva. De entre estes compostos tem especial interesse a 7-fluoro-1-metil-3-metilsulfinil-4(1H)quinolona (Flosequinan, INN). Por outro lado, T. Itai *et al.* (Chemical Abstracts Vol. 71, 113122 a (1969)) descreveram a 1-metil-3-amino-4(1H)quinolonas que não tinham actividades farmacológicas apreciáveis.

Numa publicação sobre quinolonas antibacterianas (R. Krishnan *et al.* J. Het. Chem. 23, 1801 (1986)), foi descrito o composto de fórmula A.



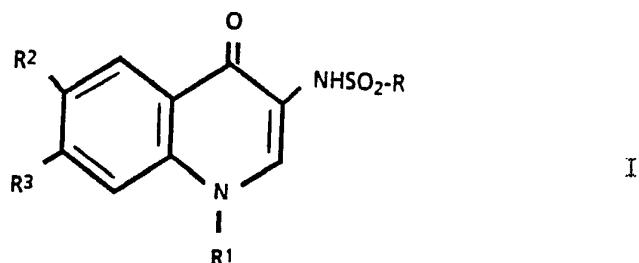
Este composto não exibe qualquer actividade antibacteriana de interesse.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que derivados da 4(1H)quinolona com um substituinte na posição 6 ou 7 e um grupo alquilsulfonamido na posição 3, proporciona novos compostos que apresentam não só uma actividade anti-hipertensiva oral mais elevada e mais duradoura, mas também uma toxicidade mais baixa.

Consequentemente, os novos derivados da 4(1H)quinolona do invento representam um avanço importante relativamente ao

Flosequinan e aos compostos relacionados descritos nos documentos anteriormente referidos.

Assim, o presente invento proporciona um derivado da 4(1H)quinolona de fórmula I:



onde R representa um grupo alquilo contendo até 6 átomos de carbono,

R¹ representa um grupo alquilo ou alcenilo contendo até 6 átomos de carbono,

R² e R³ representam, cada um, hidrogénio, halogéneo (preferivelmente flúor ou cloro), um grupo metoxi ou trifluorometilo, com a condição de que pelo menos um de R² e R³ seja hidrogénio, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os substituintes halogéneo também incluem bromo e iodo.

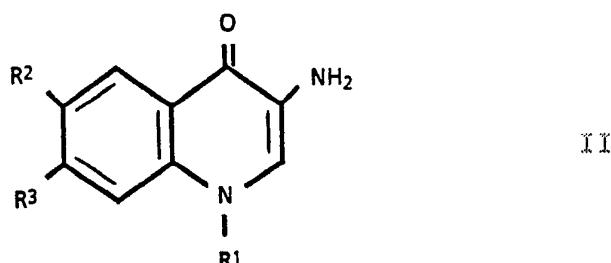
São preferidos os compostos de fórmula geral I, onde R e R¹ representam um grupo metilo, R² representa hidrogénio ou flúor e R³ representa hidrogénio, flúor ou cloro.

São compostos preferidos 1-metil-3-metilsulfonilamino-4(1H)-quinolona, 1-metil-3-metilsulfonilamino-6-fluoro-4(1H)quinolona, 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona e 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-fluoro-4(1H)quinolona.

De acordo com uma característica do presente invento os derivados da 4(1H)quinolona de fórmula geral I podem ser preparados a partir da correspondente 3-amino-4(1H)quinolona de



fórmula geral II:



(onde R^1 , R^2 e R^3 são definidos como anteriormente por um processo que compreende a condensação com um ácido de fórmula geral III:



ou com um seu derivado reactivo (onde R é definido como anteriormente). O derivado reactivo do referido ácido pode ser, por exemplo, um halogeneto (preferivelmente cloreto), ou o anidrido os quais estão disponíveis comercialmente. As 3-amino-4(1H)quinolonas de fórmula geral II podem ser preparadas por redução da 3-nitro-4(1H)quinolona correspondente (T. Itai et al. Chemical Abstracts Vol. 71, 113122 a (1969)).

A reacção de II com o derivado reactivo de III é realizada preferivelmente, na presença de um solvente orgânico inerte, por exemplo, tetra-hidrofurano, N,N -dimetilformamida, dioxano, tolueno, benzeno ou cloreto de metileno. A reacção é preferivelmente realizada a uma temperatura entre -5° e 120°C .

As 4(1H)quinolonas de fórmula geral I também podem ser preparadas, de acordo com o invento, pela reacção directa de um ácido de fórmula geral III com uma 3-amino-4(1H)quinolona de fórmula geral I. A reacção é preferivelmente realizada na presença de um agente de desidratação apropriado. Estes agentes incluem, N,N -diciclo-hexilcarbodiimida, carbonildiimidazolo, trióxido de enxofre em dimetil sulfóxido, acetona, dimetil-acetal ou um agente de desidratação polimérico. A reacção pode ser

realizada num solvente orgânico inerte, por exemplo, cloreto de metileno, acetona, N,N-dimetilformamida, piridina, acetato de etilo ou tetra-hidrofurano. Preferivelmente a reacção directa é realizada a uma temperatura entre 20°C e 110°C.

As 4(1H)quinolonas de fórmula geral I podem ser convertidas, por métodos conhecidos per se, em sais de adição de ácidos por exemplo, por reacção do composto básico com ácido em solventes apropriados, por exemplo álcoois, dialquil cetonas ou éteres. Sais de adição adequados são aqueles que são derivados de ácidos orgânicos, por exemplo, os hidrocloreto e os sulfatos.

As 4(1H)quinolonas de fórmula geral I também podem ser convertidas em sais farmacologicamente aceitáveis com um hidróxido de metal alcalino usando, por exemplo, água, metanol, etanol como solvente, a uma temperatura entre 40°C e 100°C. Os metais alcalinos incluem sódio e potássio.

As experiências com os animais de teste usuais foram conduzidas e avaliadas da seguinte forma:

Anéis de traqueia isolados de cobaias (tonus espontâneo).

Cobaias macho (400-500 g) foram mortas e as suas traqueias removidas e cortadas em pares de anéis. Os anéis foram então montados em banhos de órgãos contendo solução de Krebs-Henseleit, a 37°C, e oxigenados com 95% CO₂ + 5% O₂ sob 1 g de tensão de repouso (Allen et al., Br. J. Pharmacol. (1986), 89, 385). Após um período de estabilização de uma hora, foram obtidas respostas à isoprenalina a 10⁻⁶ M. Os tecidos foram, então, lavados e, após um período para re-estabilização (20 min), foram investigados os efeitos das drogas de teste e do Flosequinan adicionando, aos banhos, concentrações cumulativas destes.

As respostas foram medidas como a percentagem da resposta de relaxação à isoprenalina a 10⁻⁶ M. Foi calculada a concentração que produz uma relaxação de 50% (EC₅₀) tomando as respostas à

[Handwritten signature]

isoprenalina como 100%.

Tiras isoladas de ventrículos direitos de cobaias

Cobaias macho de 400-500 g de peso foram mortas, os seus corações foram removidos, e foram cortadas, do lado direito, duas preparações ventriculares (ca 1 cm x 1 mm). Estas foram então montadas em banhos de orgãos contendo solução modificada de Krebs-Henseleit, a 37°C e foram arejadas continuamente com 95% CO₂ + 5% O₂. As preparações foram colocadas sob 1 g de tensão de repouso e estimuladas electricamente para se contrairem a 1Hz, enquanto a força de contração era medida usando um transductor isométrico de força (Gristwood and Owen, Br. J. Pharmacol. (1985), 87, 91P). As preparações foram equilibradas durante 60 minutos durante os quais foram lavadas, todos os 15 minutos, com tampão fresco. Foram adicionados aos banhos de orgãos flosequinan e compostos de teste, em concentrações de 10⁻⁶ a 10⁻⁴ M e as respostas foram medidas como aumento percentual na tensão desenvolvida.

Actividade vasodilatadora em ratazanas anestesiadas

Ratazanas Wistar macho com pesos na gama de 300-400 g foram anestesiadas com pentobarbital (60 mg/kg i.p.). A traqueia foi canulada para permitir respiração artificial. A artéria carótida e uma veia jugular foram canuladas para permitir o registo da pressão arterial média e a administração de drogas i.v., respectivamente.

Depois de um período de estabilização (20 minutos), foram administrados o flosequinan ou as drogas de teste, por injecção em bolus, e foram registadas as quedas na pressão sanguínea média. As respostas foram medidas como a percentagem de queda da pressão sanguínea sob controlo, calculando a dose que produzia em efeito de 30% (ED₃₀).

Cães biale conscientes com hipertensão renal

Cães biale macho foram tornados hipertensos pelo método de Page (J. Amer. Med. Assoc. (1939), 113, 2046). Dois meses mais tarde, estes animais foram preparados com ansas de carótida exteriorizadas (Gristwood et al., Br. J. Pharmacol. (1988), 93 893), três semanas antes de serem usados para experimentação. Os animais foram mantidos em jejum 17 horas antes da administração oral de flosequinan ou dos compostos de teste. Os animais foram colocados em dispositivos de restrição e permitiu-se que repousassem durante 1 hora. A pressão sanguínea média foi medida (PSM) por punção da ansa da carótida com uma agulha 18G ligada a um transductor de pressão. As drogas (suspensas em 1% metilcelulose + 0,05% Tween 80) foram ministradas oralmente por alimentação forçada em diferentes doses, e a pressão sanguínea média foi medida, durante 4 horas, usando um polígrafo. As respostas às drogas foram medidas calculando a área sob a curva de queda em percentagem da pressão sanguínea média e o tempo (unidades = % queda em PMS x horas) (Allen et. al., J. Clin. Pharmacol. (1982), 18-238).

Toxicidade

A toxicidade aguda de cada composto foi determinada em grupos de 5 ratinhos Swiss macho por dose. A administração de flosequinan e dos compostos de teste foi feita pela via intraperitoneal, até à dose de 300 mg/kg. Após 48 horas foi registado o número de mortes e a dose que produz 100% de mortes (LD_{100}).

(Segue Tabela)

TABELA 1. RESULTADOS COMPARATIVOS PARA O FLOSEGUINAN E COMPOSTOS DE FÓRMULA I

COMPOSTOS	ANEL DE TRIPIEDEA EC50 (M)	TIRADURA CULAF 2 EC50 (10-4M)	P.S. MEDIDA NA ED30 (mg/kg IV)	ED30 CONSIDERADA EM RATTINOS mg/kg IP	LAZO HIFERENO ED100 mg/kg testado	LAZO HIFERENO ED100 >300
FLOSEGUINAN	2,00	75 (10-4M)	0,20	0,03	52	1,60
1	0,24	82	0,02	54 (1 mg/kg)	86	0,01
3	0,60	53	0,06	51 (1 mg/kg)	65	>300
4	0,50	55 (10-6M)	0,01	48	52	>300
5	0,42	35 (10-6M)	0,03	50	32	>300
11						

* Ver estruturas na Tabela 2



A tabela 1 mostra que os compostos de fórmula I são mais potentes que o flosequinan, no que respeita aos seus efeitos nos anéis de traqueia de cobaias (tónus espontâneo), e nas tiras ventriculares direitas de cobaias onde todos os compostos foram de 3 a 10 vezes mais potentes que o flosequinan. Na pressão sanguínea média em ratazanas anestesiadas, os compostos do título, administrados intravenosamente, produziram um decréscimo importante, sendo, pelo menos, 3 vezes mais potentes do que o flosequinan.

Os compostos de título são menos tóxicos do que o flosequinan por administração i.p. a ratinhos e também mais reactivos no cão hipertenso consciente, como determinado pela área sob a curva, indicando maior potência e duração de acção.

Portanto, os compostos do presente invento são agentes activos para o tratamento de perturbações cardiovasculares e respiratórias tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e asma.

Assim, o presente invento proporciona derivados de 4(1H)qui-nolona de fórmula geral I, seus sais farmaceuticamente activos, e composições farmacêuticas compreendendo tais derivados e seus sais, para uso no tratamento ou terapia do corpo humano ou animal.

Consequentemente, os derivados da 4(1H)quiñolona da fórmula I, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e composições farmacêuticas compreendendo tais derivados e seus sais podem ser usados num método de tratamento de perturbações cardiovasculares e respiratórias do corpo humano ou animal, o qual compreende a administração, a um receptor em necessidade dessa terapia, de uma quantidade eficaz dos ditos derivados ou seus sais ou das referidas composições.

O presente invento também proporciona composições farmacêuticas que compreendem, como ingrediente activo, pelo menos um composto de fórmula geral I, ou um sal farmacologicamente acei-

tável em associação com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. O ingrediente activo pode compreender 0,001% a 99% em peso, preferivelmente 0,01% a 90% em peso, da composição, dependendo da natureza da formulação e de se fazer diluição adicional antes da aplicação. Preferivelmente as composições são feitas numa forma adequada para administração oral, tópica, percutânea ou parenteral.

Os veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, os quais são misturados com o composto activo, ou com compostos ou sais de tais compostos, para formar as composições deste invento, são bem conhecidos per se e os excipientes usados dependem inter alia do método de administração pretendido para as composições.

As composições deste invento são preferivelmente adaptadas para administração per os. Neste caso, a composição para administração oral pode tomar a forma de comprimidos, cápsulas ou preparações líquidas, tais como misturas, elixires, xaropes ou suspensões, contendo todos um ou mais compostos do invento; tais preparações podem ser preparadas por métodos bem conhecidos na arte.

Os diluentes que podem ser usados na preparação das composições incluem aqueles diluentes líquidos e sólidos que são compatíveis com o ingrediente activo, juntamente com agentes corantes ou saborizantes, se desejado. Os comprimidos ou cápsulas podem, convenientemente, conter entre 1 e 50 mg do ingrediente activo ou a quantidade equivalente de um seu sal.

A composição líquida adaptada para uso oral pode ter a forma de soluções ou suspensões. As soluções podem ser soluções aquosas de um sal solúvel ou de outros derivados do composto activo em associação com, por exemplo, sacarose para formar um xarope. As suspensões podem compreender um composto activo insolúvel, do invento, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em associação com água, juntamente com um agente de suspensão ou um agente saborizante.

As composições para injecção parenteral podem ser preparadas

a partir de sais solúveis, os quais podem, ou não, ser criodescidos e os quais podem ser dissolvidos em água ou num fluido apropriado para injeção parenteral.

As doses efectivas estão normalmente na gama de 5-100 mg de ingrediente activo por dia.

Os seguintes Exemplos ilustram a preparação de compostos do presente invento.

Exemplo 1

A uma solução de 1-metil-3-amino-4(1H)quinolona (2,5 g; 0,0144 moles) em tetra-hidrofurano (80 ml) e em trietilamina (1,5 g; 0,0148), foi lentamente adicionada uma outra solução de cloreto de metassulfônico (1,8 g; 0,0157 moles) em tetra-hidrofurano (20 ml). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante duas horas e depois foi aquecida a 50°C durante mais 2 horas. Após remoção do solvente in vacuo, o resíduo foi tratado com água e acetato de etilo e agitado durante alguns minutos. A solução orgânica foi decantada, seca (Na_2SO_4), descolorada e o solvente removido in vacuo para produzir 1-metil-3-metilsulfonamido-4(1H)quinolona (2,5 g; 69,4%). Ponto de fusão: 219-220°C (após recristalização em etanol).

Os derivados de 4(1H)quinolona de fórmula geral I incluídos na tabela 2 foram preparados de acordo com os processos revelados neste exemplo 1.

(Segue Tabela)

TABELA 2

Composto Nº	R	R ¹	R ²	R ³	Ponto de Fusão °C
1	CH ₃	CH ₃	H	H	219-220
2	"	"	Cl	"	265-267
3	"	"	F	"	248-249(d)
4	"	"	H	Cl	254-255
5	"	"	"	CH ₃	230-231
6	"	"	"	F	262-263
7	"	"	"	OCH ₃	272-274
8	"	C ₂ H ₅	"	H	204-205
9	"	C ₃ H ₇	"	"	232-234
10	"	Alilo	"	"	195-197
11	"	CH ₃	OCH ₃	"	233-234
12	C ₂ H ₅	"	H	"	194-196

EXEMPLO 2

Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (0,14 g; 0,0035 moles) em água (10 ml) a uma suspensão de 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona (1,0 g; 0,0035 moles) em água (10 ml). A mistura resultante foi agitada até dissolução e o solvente foi removido, sob pressão reduzida, até à secura. O resíduo foi recristalizado numa mistura de metanol-água para produzir o sal de sódio da 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona, ponto de fusão: 308-310°C (d).

EXEMPLO 3

Suspendeu-se 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona (1,0 g; 0,0035 moles) numa mistura de ácido clorídrico concentrado (20 ml) e metanol (20 ml). A suspensão resultante foi aquecida até dissolução e depois arrefecida, cristalizando-se o hidrocloreto da 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quino-

lona, ponto de fusão: 250-253°C (d).

EXEMPLO 4

Prepararam-se 100.000 cápsulas contendo cada uma 10 mg de 1-metil-3-metilsulfonilamino-6-fluoro-4(1H)quinolona (ingrediente activo) a partir da seguinte formulação:

1-metil-3-metilsulfonilamino-6-fluoro-4(1H)quinolona	1 kg
Nono-hidrato de lactose	11,7 Kg
Amido de milho	1 kg
Dióxido de silicone coloidal	0,1 kg
Estearato de magnésio	0,2 kg

Procedimento

Os ingredientes anteriores foram peneirados através de um peneiro de 60 mesh e, depois, foram misturados num misturador adequado e introduzidos em 100.000 cápsulas de gelatina.

EXEMPLO 5

Prepararam-se 1.000 garrafas de suspensão (capacidade 150 ml) contendo cada uma 150 mg de 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona, como segue:

1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona	150 g
Celulose microcristalina	1.500 g
Carboximetilcelulose de sódio	900 g
Solução aquosa de sorbitol a 70%	33.000 g
Glicerina	4.500 g
Polissorbato 80	400 g
Metil-p-hidroxibenzoato de sódio	240 g
Propil-p-hidroxibenzoato de sódio	60 g
Silicone anti-espuma	150 g
Sacarina de sódio	300 g
Saborizante	q.b.
Água desmineralizada q.b.	150 litros

Procedimento

Adicionou-se uma suspensão, moída em húmido, de carboximetilcelulose de sódio, em glicerina a uma solução de metil-p-hidroxibenzoato de sódio, propil-p-hidroxibenzoato de sódio e sacarina de sódio em 30 litros de água desmineralizada. Após agitação durante 1 hora, foi adicionada uma suspensão de celulose microcristalina em 60 litros de água desmineralizada e, depois, a solução de sorbitol, o polissorbato 80, a 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona e saborizante foram sucessivamente adicionados com agitação. O volume da mistura foi ajustado a 125 litros de água desmineralizada e moído através de um moinho coloidal. Foi adicionado silicone anti-espuma e o volume da suspensão completado com água desmineralizada e a mistura foi engarrafada em garrafas de 150 ml usando uma máquina de enchimento apropriada.

EXEMPLO 6

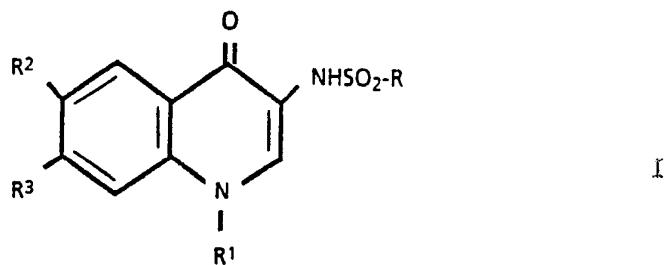
Prepararam-se 10.000 supositórios contendo cada um 50 mg de 1-metil-3-metilsulfonilamino-4(1H)quinolona como segue:

1-metil-3-metilsulfonilamino-4(1H)quinolona	500 g
manteiga de cacau	19.500 g

A manteiga de cacau foi fundida e o composto activo foi suspenso nela. A mistura foi, então, vertida em moldes para supositórios, adequados, para se produzirem supositórios de 2,0 g.

REIVINDICAÇÕES

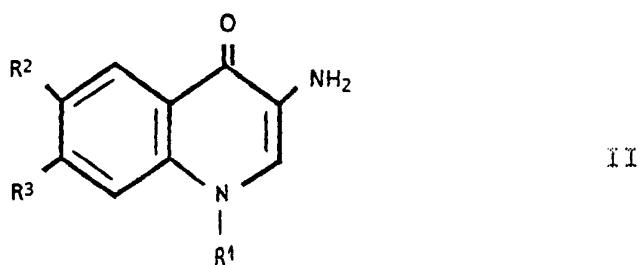
1 - Processo para a preparação de derivados de 4(1H)quinolona de fórmula geral I:



onde R representa um grupo alquilo contendo até 6 átomos de carbono.

R^1 representa um grupo alquilo ou alcenilo contendo até 6 átomos de carbono.

R^2 e R^3 representam, cada um, hidrogénio, halogéneo, metóxi ou um grupo trifluorometilo, com a condição de que pelo menos um de R^2 e R^3 seja hidrogénio, e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender a condensação de uma 3-amino-4(1H)quinolona de fórmula geral II:



(onde R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos) com um ácido de fórmula geral III:



ou com um seu derivado reactivo (onde R é como definido acima).

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a reacção directa de um ácido de fórmula geral

III com a 3-amino-4(1H)quinolona, de fórmula geral II, na presença de um agente de desidratação.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por R² ser hidrogénio e R³ ser cloro ou flúor ou R³ ser hidrogénio e R² ser cloro ou flúor.

4 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R e R¹ representarem um grupo metilo, R² representar hidrogénio ou flúor e R³ representar hidrogénio, flúor ou cloro.

5 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 caracterizado por se preparar a 1-metil-3-metilsulfonilamino-4(1H)quinolona.

6 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar a 1-metil-3-metilsulfonilamino-6-fluoro-4(1H)quinolona.

7 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar a 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-cloro-4(1H)quinolona.

8 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar a 1-metil-3-metilsulfonilamino-7-fluoro-4(1H)quinolona.

9 - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica a qual comprehende como ingrediente activo, um derivado da 4(1H)quinolona de fórmula I, caracterizado por compreender a mistura de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

72 242
N. 61889

~18~

Lisboa, 25. FEV. 1991

Por LABORATORIOS ALMIRALL SA

~ O AGENTE OFICIAL ~

