



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715384-8 A2



(22) Data de Depósito: 06/08/2007
(43) Data da Publicação: 18/06/2013
(RPI 2215)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/12
A61K 31/435
A61P 7/00

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2006 EP 06118608.6

(73) Titular(es): N.V. Organon

(72) Inventor(es): David Jonathan Bennett, Robert Gilfillan

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007058111 de 06/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/017650 de 14/02/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO. A invenção se refere ao composto N-(2-oxo-2-propoxietil)-β- fenil-D-fenilalanil-N- [(1 -amino-6-isoquinolinil)metil] -L-prolinamida ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, a uma composição farmacêutica composta do referido composto, assim como ao uso do composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de doenças mediadas por trombina.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO”

5 A invenção refere-se a um inibidor de trombina composto de um grupo amino-isoquinolina, a uma composição farmacêutica contendo o mesmo, assim como ao uso do referido inibidor para a fabricação de um medicamento para o tratamento e a prevenção de doenças mediadas por trombina.

10 A maioria dos inibidores de trombina semelhantes a peptídeo que tem sido relatada na literatura contém um grupo básico na assim chamada posição P₁ (R. Pfau, "Structure-based design of thrombin inhibitors", Current opinion in Drug Discovery & Development, 6, 437-450, 2003). Exemplos de tais grupos básicos incluem os aminoácidos básicos arginina e lisina e também guanidinas e benzamidinas. O radical básico nestes compostos é considerado como sendo essencial para a atividade antitrombótica. No
15 entanto, tais grupos altamente básicos geralmente são protonados em pH fisiológico e como conseqüência, tais compostos são pobremente absorvidos através do trato gastrointestinal depois da dosagem oral e têm uma biodisponibilidade oral baixa.

20 Os agentes terapêuticos que podem ser administrados oralmente, em geral, são grandemente preferidos e têm um potencial comercial aumentado por causa da sua facilidade de uso inerente.

No pedido internacional de patente WO 98/47876 (Akso Nobel N.V.) é apresentada uma classe de inibidores de trombina tendo um radical amino-isoquinolina como um grupo básico e estes compostos têm
25 propriedades de transporte transepitelial melhoradas. Especialmente, este pedido de patente exemplifica os compostos N-(carboximetil)-D-fenilalanil-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (WO98/ 47876: exemplo 77) e
N-(carboximetil)-D-(4-metoxifenil)alanil-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]L-prolinamida (WO98/ 47876: exemplo 111as), assim

como derivados de éster de pró-drogas dos mesmos.

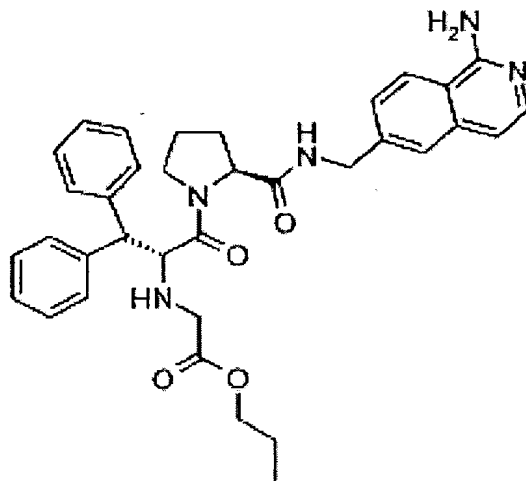
É desejável desenvolver-se inibidores de trombina mais altamente disponíveis, especialmente aqueles adequados para a administração oral.

5 A presente invenção se refere ao composto novo N-(2-oxo-2-propoxietil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida, que é altamente biodisponível através de administração oral.

Em outro aspecto, a invenção se refere a uma formulação farmacêutica composta de N-(2-oxo-2-propoxietil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida, ou a um sal farmacêuticamente
10 aceitável do mesmo, em combinação com um veículo ou diluente.

Um outro aspecto da invenção se refere ao composto N-(carboximetil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida, que é o inibidor seletivo de trombina que é gerado in situ a partir de N-
15 (2-oxo-2-propoxietil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida após a administração oral, o qual é utilizado como um intermediário na síntese do derivado da n-propil-pró-droga da invenção.

O composto da invenção N-(2-oxo-2-propoxietil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida, é representado
20 pela fórmula estrutural IA:



Fórmula 1A

Verificou-se que o derivado de n-propil éster 1A é altamente biodisponível por administração oral quando comparado com a biodisponibilidade dos derivados de n-propil éster correspondentes inibidores de amino-isoquinolina trombina estruturalmente muito semelhantes, tais como

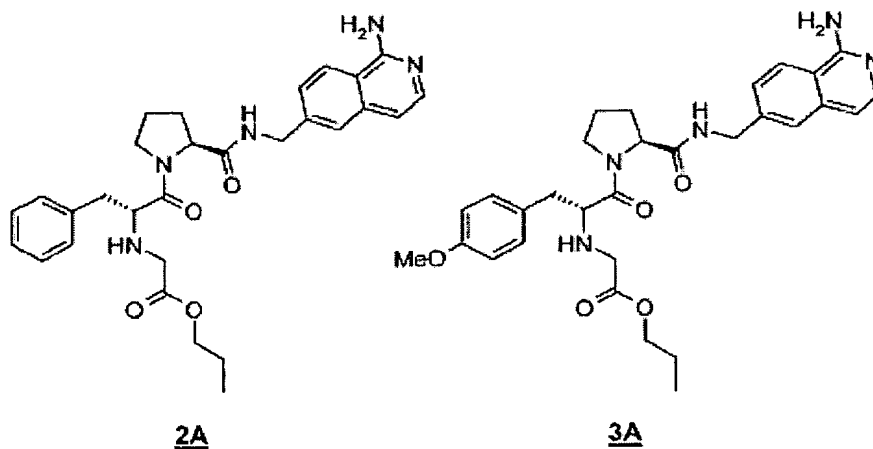
5 N-(carboximetil)-D-fenilalanil-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (2A) e N-(carboximetil)-D-(4-metoxifenil)-alanil-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]L-prolinamida (3A), apresentados na WO 98/4876.

Assim sendo, a administração oral do composto da invenção 1A resulta em concentrações de plasma notavelmente elevadas do inibidor de

10 trombina 1B, o derivado isento de ácido de 1A, que é gerado imediatamente in vivo tão logo entre na circulação.

A atividade oral inesperadamente melhorada do derivado novo de difenilalanina 1A em comparação com o derivado correspondente de fenilalanina 2A ou com o derivado de metoxifenilalanina 3A permite o

15 desenvolvimento de um agente antitrombótico para administração oral em uma dose relativamente baixa.



EXPERIÊNCIAS

Geral:

Os dados LC-MS foram adquiridos em um espectrômetro de

20 massa Applied Biosystems API150EX.

O espectro ¹H RMN foi registrado em espectrômetros Bruker

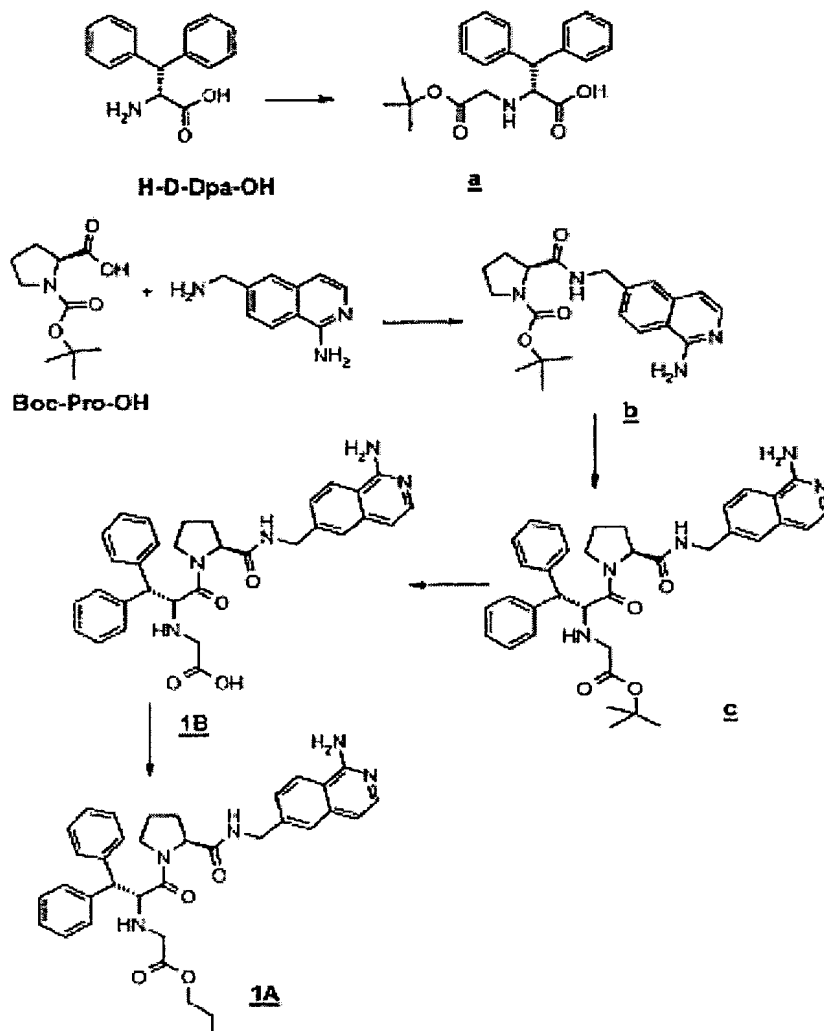
DPX 400 ou DRX 400.

Exemplo 1 (Esquema I):

N-(2-oxo-2-propoxietil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (1A)

5 A: N-[2-(1,1-dimetiletóxi)-2-oxoetil]β-fenil-D-fenilalanina(a)

Em uma mistura agitada de D-fenilalanina, H-D-Dpa-OH, (20,0 g, 82,9 mmoles) e carbonato de potássio (17,2 g, 125 mmoles) em dioxano/água (1:1, v/v), 100 ml) foi adicionado terc-butil bromoacetato (12,2 ml, 83,0 mmoles). Depois de agitação durante a noite, foi adicionada água (100 ml) e o pH foi ajustado para 5,5 com solução de ácido cítrico 0,5 M. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e então com dietil éter e foi secado sob vácuo para produzir 10,4 g do composto título a.



B: ácido 1,1-dimetil éster cloridrato (S)-2-[[[(1-amino-6-isoquinolil)metil]amino]carbonil]-1-pirrolidina carboxílico (b)

Em uma solução agitada de N-terc-butoxicarbonil-L-prolina, Boc-Pro-OH (6,73 g, 31,25 mmoles) em N,N-dimetilformamida anidra (100 ml) sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado cloridrato de 1-amino-6-aminometil-isoquinolina finamente moído (10,0 g, 4063 mmoles) e N,N-diisopropiletilamina (16,17 g, 125,00 mmoles). Depois de agitar a suspensão durante 15 minutos na temperatura ambiente, foi adicionado 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio hexafluorofosfato (17,67 g, 46,88 mmoles), em porções, durante 5 minutos, resultando eventualmente em uma completa dissolução do cloridrato em suspensão de 1-amino-6-aminometilisoquinolina. A mistura da reação foi agitada na temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio por mais 90 minutos após cujo tempo foi formado um precipitado amarelo de 1,1-dimetil éster cloridrato de ácido (S)-2-[[[(1-amino-6-isoquinolil)metil]amino]carbonil]-1-pirrolidina carboxílico (b). O precipitado foi recolhido por filtração, lavado com diclorometano (300 ml) até o filtrado ficar incolor, e então foi secado sob vácuo para produzir 7,8 g (56%) do composto título (94% puro através de HPLC-Luna C18(2) 46x30 mm, gradiente, fase móvel acetonitrila:água, 5-100%/4 min, constante 0,1% de ácido trifluoracético). Foi isolado mais produto do filtrado através de evaporação sob vácuo para a remoção de dimetilformamida e o excesso de diisopropiletil amina e adicionando-se 500 ml de diclorometano. O precipitado resultante foi removido por filtração, lavado com diclorometano (300 ml) e secado sob vácuo para produzir 4,6 g (33%) (91% puro através de HPLC-Luna C18(2) 46x30 mm, gradiente acetonitrila:água, 5-100%/4 min, constante 0,1% de ácido trifluoracético).

C: cloridrato de N-[2[(2,2-dimetiletóxi)-2-oxoetil]-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (c)

Em uma suspensão do 1,1-dimetil éster cloridrato de ácido (S)-

2-[[[(1-amino-6-isoquinolil)metil]amino]carbonil]-1-pirrolidina carboxílico (b) (4,14 g, 9,34 mmoles) em diclorometano (20 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (8 ml). Depois de agitar-se a solução durante 2 h, o solvente e o excesso de ácido trifluoracético foram removidos a vácuo. O resíduo foi então
 5 dissolvido em N,N-dimetilformamida (41 ml) e ácido 2-(terc-butóxi-carbonilmetil-amino)-3,3-difenil-propiónico (Boc-D-Dpa-OH) (3,30 g, 9,3 mmoles), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio hexafluorofosfato (5,31 g, 13,9 mmoles) e N,N-diisopropiletilamina (9,75 ml, 56 mmoles). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora e então foi
 10 adicionada água até ser formado um precipitado. O precipitado úmido foi recolhido por filtração e então foi extraído em acetato de etila, secado (MgSO₄), filtrado e evaporado até a secura para produzir o produto bruto (7,2 g). A purificação através de cromatografia de coluna (sílica, na forma de gradiente de eluição com misturas de diclorometano e metanol (0-10%)
 15 produziu 4,6 g do composto título c como uma goma.

D: cloridrato de N-(carboximetil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (1B)

Em uma solução de cloridrato de N-[2-(1,1-dimetiletóxi)-2-oxoetil]-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolil)metil]-L-prolinamida
 20 c (4,6 g, 7,1 mmoles) em diclorometano (25 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (4,6 ml). Depois de repouso durante a noite, a solução foi evaporada até a secura, dissolvida em diclorometano e foi adicionado ácido clorídrico em dietil éter em excesso. O produto foi precipitado pela adição de dietil éter anidro, e então foi recolhido por filtração, e secado sob vácuo para
 25 produzir 2,8 g. Foram obtidas mais 0,8 g por precipitação a partir dos licores mãe.

¹H RMN δ(CD₃OD) 1,32 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,68 (dd, 2H; J = 17,1 Hz), 3,80 (d, 2H; J = 17,1Hz) (4,15 (m, 1H), 4,52 (d, 1H; J = 16,6Hz), 4,59 (d, 1H; J = 11,5Hz), 4,69 (d, 1H; J = 16,1 Hz), 5,3 (d,

1H; 11,5Hz), 7,2-7,6 (m, 10H), 7,66 (d, 2H; J = 7,5Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,89 (s, 1H), 8,38 (d, 1H; J = 9Hz); MS m/z 552,2 (M+H)⁺

E: Dicloridrato de N-(2-propóxi-2-oxoetil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (1A)

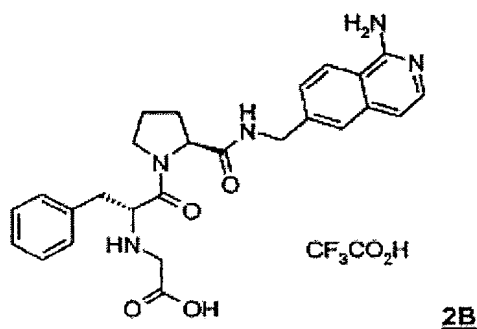
5 Em uma suspensão de cloridrato de N-(carboximetil)-β-fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida (1B: 300 mg, 0,5 mmoles) em n-propanol (5 ml) foram adicionados, gota a gota, 0,4 ml de cloreto de tionila. Depois de agitação durante três dias, a solução foi diluída com diclorometano, lavada com solução aquosa a 5%
10 de bicarbonato de sódio e evaporada até a secura. O produto bruto foi purificado através de HPLC em fase reversa e então foi convertido no sal de cloridrato sendo dissolvido em uma pequena quantidade de metanol e precipitando com ácido clorídrico 1M em dietil éter. Após a adição de mais dietil éter anidro, o precipitado resultante foi recolhido por filtração
15 e foi secado sob vácuo para produzir 185 mg do composto título como um pó branco.

¹H RMN δ(CD₃OD) 0,85 (t, 3H; J = 7,5Hz), 1,33 (m, 1H), 1,57 (sext, 2H; J = 7Hz), 1,83 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,51 (m, 1H) 3,73 (d, 1H; J = 17,6Hz), 3,84 (d, 1H; J = 17,6 Hz), 4,07 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H; J = 5,0, 8,0 Hz), 4,53 (d, 1H; J = 16,6 Hz), 4,56 (d, 1H; J = 13,6 Hz), 4,70 (d, 1H; J = 16,6 Hz), 5,20 (d, 1H; J = 11Hz), 7,23-7,44 (m, 7H), 7,50 (t, 2H; J = 7,5Hz), 7,56 (d, 1H; J = 7,0Hz), 7,65 (d, 2H; J = 7,5Hz), 7,72 (dd, 1H; J = 1,5, 8,0Hz), 7,90 (s, 1H), 8,39 (d, 1H; J = 8,5 Hz); MS m/z 594,4 (M+H)⁺

25 Utilizando-se métodos semelhantes àqueles descritos acima e detalhados no esquema I, foram preparados os derivados correspondentes partindo-se de D-fenilalanina ou O-metil-D-tirosina ao invés de D-difenilalanina. Os compostos 2B e 3B foram isolados e utilizados para teste subsequente como sais de trifluoracetato.

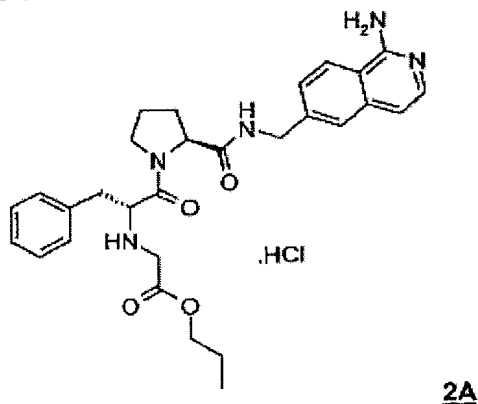
Exemplo 2

2B: trifluoracetato de N-(carboximetil)-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida



^1H RMN δ (CD_3OD) 1,41 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H; J = 5,0, 13,1 Hz), 3,40 (dd, 1H; J = 10,6, 13,1Hz), 3,45 (m, 1H), 3,73 (d, 1H; J = 16,6 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 4,34 (dd, 1H; J = 4,5, 8,1Hz), 4,5 (dd, 1H; J = 5,0, 10,6 Hz), 4,51 (d, 1H; J = 16,1Hz), 4,72 (d, 1H; J = 16,6Hz), 7,23 (d, 1H; J = 7,1Hz), 7,27-7,43 (m, 5H), 7,52 (d, 1H; J = 7,1Hz), 7,71 (dd, 1H; J=1,5, 8,6Hz), 7,90 (s, 1H), 8,34 (d, 1H; J=8,6Hz), MS m/z 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

10 2A: Cloridrato de N-(2-propóxi-2-oxoetil)-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida

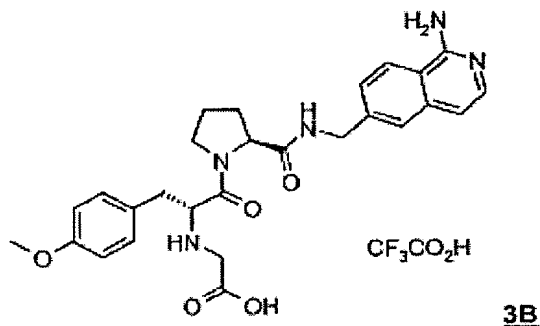


15 ^1H RMN δ (CD_3OD) 0,89 (t, 3H; J=7,6Hz), 1,41(m, 1H), 1,62 (sext, 2H; J=7,6Hz), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H; J=1,5, 10,6Hz), 3,37 (dd, 1H; J=5,5, 13,1Hz), 3,47 (m, 1H), 3,93 (d, 1H; J=17,1 Hz), 4,06 (d, 1H; J=17,1Hz), 4,14 (m, 2H), 4,36 (dd, 1H; 5,0, 9,1Hz), 4,54 (m, 2H), 4,71 (d, 1H; J=17,1 Hz), 7,26 (d, 1H; 7,1Hz), 7,29-7,44 (m, 5H), 7,56 (d, 1H; J=7,1Hz), 7,73 (d, 1H; J=8,6Hz), 7,92 (s, 1H), 8,38 (d, 1H; J=8,6Hz);

MS m/z 518,2 (M+H)⁺

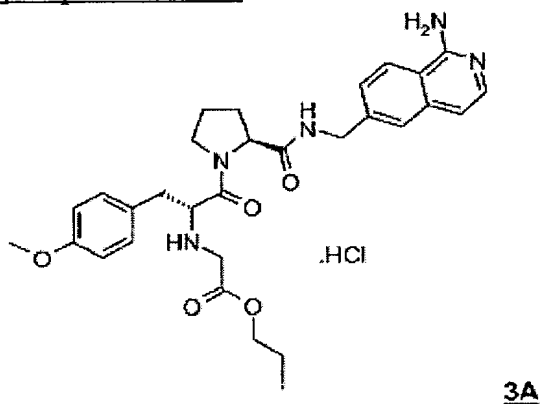
Exemplo 3

3B. Trifluoracetato de N-(carboximetil)-O-metil-tirosinil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida



- 5 ¹ RMN δ (CD₃OD) 1,46 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,56 (m, 1H),
 3,08 (dd, 1H; J = 10,6m 12,6Hz), 3,27 (dd, 1H; J = 5,5, 13,6Hz), 3,47 (m,
 1H), 3,71 (d, 1H; J=16,1 Hz), 3,79 (d, 1H; J=15,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,36 (dd,
 1H; J=4,0, 8,6 Hz), 4,46 (dd, 1H; J=4,0, 8,66Hz), 4,51 (d, 1H; J=16,6Hz),
 4,72 (d, 1H; J=16,6 Hz), 6,92 (d, 2H; J=8,6Hz), 7,21 (d, 2H; J=8,6Hz),
 10 7,24(d, 1H, 7,1Hz), 7,52 (d, 1H; J=7,1Hz), 7,71 (d, 1H; J=8,1 Hz), 7,90 (s,
 1H), 8,35 (d, 1H; J=9,1Hz); MS m/z 506,3 (M+H)⁺

3A: Cloridrato de N-(2-propóxi-2-oxoetil)-O-metil-D-tirosinil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida



- 15 ¹H RMN δ (CD₃OD) 0,88 (t, 3H; J=7,1Hz), 1,47 (m, 1H), 1,61 (sext, 2H;
 J=7,1Hz), 1,86 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H; J=10,6,
 15,1 Hz), 3,31 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,91 (d, 1H; J = 16,6Hz),
 4,04 (d, 1H; J = 16,6Hz), 4,13 (m, 2H), 4,38 (dd, 1H; 5,0, 9,1Hz), 4,48 (dd,

1H; J=5,0, 10,6 Hz), 4,54 (d, 1H; J=16,1Hz), 4,71 (d, 1H; J=16,1Hz), 6,93 (d, 2H; J=8,6Hz), 7,22 (d, 2H; J=8,6Hz), 7,26 (d, 1H; 7,1 Hz), 7,55 (d, 1H; J=7,1 Hz), 7,73 (dd, 1H; J=2,0, 8,6Hz), 7,92 (s, 1H), 8,38 (d, 1H; J=8,6Hz); MS m/z 548,3 (M+H)⁺

5 Exemplo 4: Ensaio da atividade de trombina

A atividade inibidora de trombina foi avaliada através da pré-incubação do composto teste em várias concentrações com α -trombina humana a 37°C. Depois de 10 minutos, foi adicionado na mistura o substrato cromogênico H-D-Phe-Pipecolinil-Arg-p-nitroanilida (S-2238) e foi medida a alteração na absorbância ao longo dos 8 minutos seguintes. Ambos o 1A e o 1B eram inibidores efetivos de α -trombina humana de uma forma dependente da concentração, com os valores IC₅₀ de 13,0 nM e 12,6 nM, respectivamente (ambos, n=5; figura 1). Em experiências adicionais nas quais foi também variada a concentração de S-2238, os registros de [S]/V contra [S] eram paralelos para cada concentração de S-2238 usada, indicando a natureza competitiva da inibição. A análise Hanes-Woolf destes dados produziu as determinações Ki de 0,9 nM (n=5) para 1B e 1,0 nM (n=3) para 1A. Na tabela 1 é apresentada uma comparação dos parâmetros de atividade dos compostos 2 e 3.

20 **Tabela 1.** Parâmetros de atividade inibitória de trombina

Composto	IC50 (nM)	Ki (nM)
1A	13,0	1,0
1B	12,6	0,9
2A	573	34,5
2B	864	45,5
3A	197	1,8
3B	358	5,4

Exemplo 5

Determinação da biodisponibilidade dos compostos 1A, 2A e 3A em ratos

Animais

Ratos machos Wistar Ola (~ 250 g). Alimentos e água eram

disponíveis ad libitum em todos os estudos.

Preparação cirúrgica

5 Para os estudos fármaco-cinéticos intravenosos, foram inseridos catéteres (Portex politeno-ID 0,58 mm, OD 0,96 mm com uma ponta feita a partir de um tubo de silicone medicinal SF, SFM1-1350) na veia jugular direita sob anestesia de isoflurano. O tubo foi exteriorizado na parte de trás do pescoço, e foi enchido com solução salina heparinizada (100 IU/ml) e fechado com rolha. Os animais foram deixados em recuperação com um tempo mínimo de 48 h antes da dosagem.

10 Administração dos compostos

Os compostos 1A, 2A e 3A foram administrados oralmente (PO). Os compostos 1B, 2B e 3B foram administrados intravenosamente (IV). Foram retiradas amostras de sangue em série (para o plasma) de uma veia lateral em momentos a partir de 3 minutos até 24 h (a amostra terminal através de punção cardíaca) de acordo com um protocolo projetado de matriz (3 amostras por ponto de tempo). As amostras de plasma foram estocadas a 20°C até a análise.

Análise da amostra de plasma

20 As amostras de plasma foram analisadas em relação aos derivados pertinentes de trombina isentos de ácido 1B, 2B e 3B utilizando-se um método LC-MS. Os valores de C_{max} (concentração máxima de plasma) e de AUC foram determinados a partir de perfis de concentração média de plasma-tempo.

Experiências

25 Foram executados os seguintes conjuntos de experiências:

-O composto 1B em solução salina foi administrado intravenosamente (IV) em 5 ratos em uma base de 5 mg/kg (5 mg/ml de solução dosada a 1 ml/kg).

-O composto 1B em solução salina foi administrado oralmente

(PO) em 4 ratos em uma base de 10 mg/kg (2 mg/ml de solução dosada a 5 ml/kg).

5 -O composto 1A em 5% de mulgofen/95% de solução salina foi administrado oralmente em 5 ratos em uma base de 10 mg/kg (2 mg/ml de solução dosada a 5 ml/kg).

-O composto 2B em solução salina foi administrado intravenosamente em 4 ratos em uma base de 2 mg/kg (2 mg/kg dosado a 1 ml/kg).

10 -O composto 2A em solução salina foi administrado oralmente em 4 ratos em uma base de 10 mg/kg (2 mg/ml de solução dosada a 5 ml/kg).

-O composto 3B em solução salina foi administrado intravenosamente em 4 ratos em uma base de 2 mg/kg (2 mg/ml de solução dosada a 1 ml/kg).

15 -O composto 3A em solução salina foi administrado oralmente em 4 ratos em uma base de 10 mg/kg (2 mg/ml de solução dosada a 5 ml/kg).

Resultados

20 Foi executada análise farmacocinética que não em compartimentos utilizando-se WinNonlin Professional 3.1 e 4.1. Os parâmetros farmacocinéticos resultantes são apresentados na tabela 2.

25 Verificou-se que a biodisponibilidade, expressa como $AUC(IV)/AUC(PO) \times 100\%$ era muito elevada (58%) para o derivado de n-propil éster (1A) do derivado de difenila alanina do cloridrato de N-(carboximetil)- β -fenil-D-penilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida em comparação com as biodisponibilidades dos inibidores correspondente de fenilalanina (2A) e p-metoxifenilalanina (3A).

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos

Composto	1B ^a	1B ^b	1B ^b após administração de 1A	2B	2B após administração de 2A	3B	3B após administração de 3A
Dose (mg/kg)	5	10	10	2	10	2	10
Rota	IV	PO	PO	IV	PO	IV	PO
Veículo	Solução salina		mul/sal	Solução salina	Solução salina	Solução salina	Solução salina
AUC/IV (ng/ml.h)	4864			659		1008	
T1/2 (h)	0,32			0,61		0,16	
Eliminação (ml/min/kg)	17			54		34	
Vss (L/kg)	0,48			2,4		0,46	
C max (ng/ml)		35	2130		4		62
T max (h)		1,2	1		0,067		1,6
auc (po) (ng/ml.h)		119	5647		ND		97
Biodisponibilidade (%)		1,3	58 ^b		Negligível		1,9

ND = não determinado

a = os dados são uma média de dois estudos

b = a biodisponibilidade de 1B após a administração de 1A variou entre 30 e 60%, medido em várias experiências, em ratos

5 Ola Wistar, sendo diferentes no tipo de veículo (suspensão em gelatina/manitol ou uma solução em manitol/solução salina tamponada por fosfato ou em 5% de mulgofen/95% de solução salina) usada para o composto 1A.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-(2-oxo-2-propoxietil)- β -fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
- 5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser como o sal de dicloridrato.
3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de ser constituída do composto como definido na reivindicação 1 e auxiliares farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.
- 10 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de se destinar ao uso em terapia.
5. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para tratamento ou para a prevenção de doenças mediadas por trombina.
- 15 6. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-(carboximetil)- β -fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO”

5 A invenção se refere ao composto N-(2-oxo-2-propoxietil)- β -fenil-D-fenilalanil-N-[(1-amino-6-isoquinolinil)metil]-L-prolinamida ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, a uma composição farmacêutica composta do referido composto, assim como ao uso do composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de doenças mediadas por trombina.