

**DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 86 369**

**REQUERENTE:** ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.p.A., italiana,  
com sede em Via Valosa di Sopra 7, Monza, Mila-  
no, Itália.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS  
DOS ÁCIDOS 5-PENTILAMINO-5-OXOPENTANÓICO E 4-  
-PENTILAMINO-4-OXOBUTANÓICO COM ACÇÃO ANTAGÓNICA  
EM RELAÇÃO À COLESISTOQUININA".

**INVENTORES:** Francesco Makovec, Rolando Chiste, Walter  
Peris e Luigi Rovati.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. Itália, em 16 de Dezembro de 1986, sob o  
nº 67937/A-86.

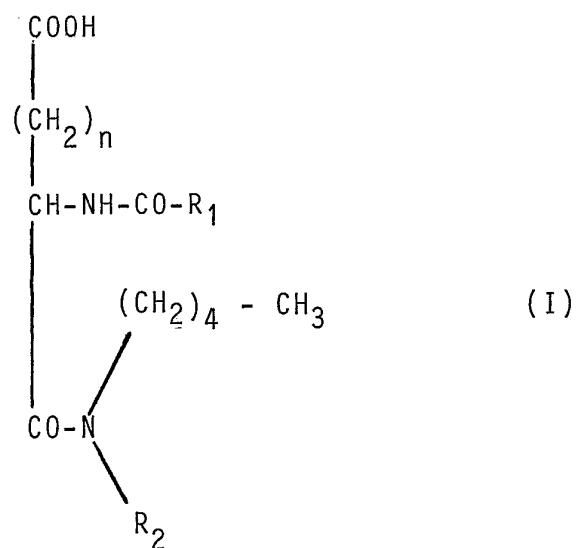
10-L. n° 86.369

4.

ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.p.A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS 5-PENTILAMINO-5-OXOPENTANÓICO E 4-PENTILAMINO-4-OXOBUTANÓICO COM ACÇÃO ANTAGÓNICA EM RELAÇÃO À COLECISTOQUININA"

A presente invenção diz respeito a novos derivados dos ácidos 5-pentilamino-5-oxopentanóico e 4-pentilamino-4-oxobutanóico de fórmula geral



na qual

n representa o número inteiro 1 ou 2;

R<sub>1</sub> representa um grupo 2-naftilo, 2- ou 3- quinolinilo, 2- ou 3-indolilo, 2- ou 3- benzofuranilo ou 2- ou 3- benzotiofenilo;

e

R<sub>2</sub> representa um grupo pentilo ou um grupo alcoxialquilo com 4 ou 5 átomos de carbono;

R<sub>2</sub> representa de preferência um grupo escolhido entre grupos pentilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo e 3-etoxipropilo.

Estes compostos a que a presente invenção diz respeito exibem importantes propriedades farmacológicas nos mamíferos, propriedades essas que se podem atribuir à forte acção antagónica em relação à colecistoquinina (CCK) ou a outros péptidos bioreguladores manifestada por muitos dos compostos de acordo com a presente invenção.

Consequentemente, pode utilizar-se estes compostos no tratamento de diversas doenças no homem, tais como as do sistema digestivo, por exemplo no tratamento da colite, disquinésia biliar e pancreatite.

Com base nas suas características farmacológicas também se pode encarar o seu uso no tratamento de perturbações mentais imputáveis a deficiências nos níveis fisiológicos dos neurónios de colecistoquinina ou de outros polipeptídos bioactivos e mesmo no tratamento de anorexia.

Os compostos de acordo com a presente invenção, como se

mencionou antes, exibem uma forte actividade anti-colecistoquinina em diversas situações experimentais quer *in vivo* quer *in vitro*.

Assim, em concentrações namomolares estes compostos inibem a ligação de colecistoquinina marcada às membranas celulares de vesícula biliar de boi, um tecido que se considera um órgão a ser atingido pela acção fisiológica da colecistoquinina.

Além do mais, estes compostos também são muito activos *in vivo*. De acordo com a dose, algumas vezes mesmo com doses inferiores a 1mg/Kg, inibem, por exemplo, a concentração e o esvaziamento da vesícula biliar induzidos pela gema de ovo, um indutor da liberação endógena de colecistoquinina. Estes compostos também favorecem o esvaziamento do estômago uma vez que inibem a contracção do piloro causada pela colecistoquinina.

Além do mais, a sua acção protectora é particularmente intensa na pancreatite experimental como, por exemplo, na pancreatite induzida por taurocolato de sódio.

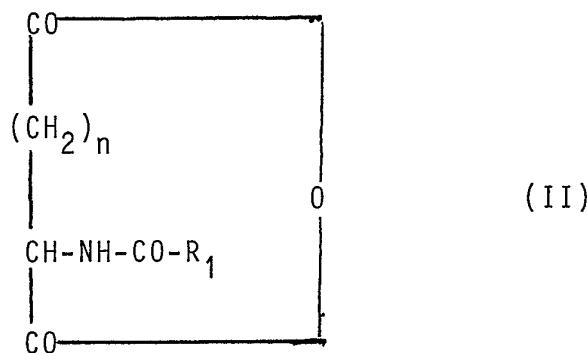
Pode preparar-se as formas farmacêuticas que incluem estes compostos utilizando técnicas convencionais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, suspensões, soluções e supositórios. Estas formas farmacêuticas podem administrar-se por via oral, parentérica ou rectal.

Usualmente, administra-se o ingrediente activo ao doente em uma quantidade compreendida entre 0,01 e 5 mg/Kg de peso do corpo por dose. Para administrar por via parentérica prefere-se utilizar um sal solúvel em água dos compostos de acordo com a presente

invenção como, por exemplo, o sal de sódio ou outro sal não tóxico e aceitável em farmácia. Como ingredientes inactivos, pode utilizar-se as substâncias normalmente utilizadas na indústria farmacêutica, como excipientes, ligantes, aromatizantes, dispersantes, corantes, molhantes, etc.,

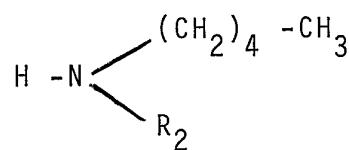
O método para a preparação de derivados dos ácidos 5-pentilamino-5-oxopentanóico e 4-pentilamino-4-oxobutanóico, de acordo com a presente invenção consiste:

a) em fazer reagir um anidrido interno de fórmula geral



na qual

n e R<sub>1</sub> têm os significados definidos antes,  
com uma amina de fórmula geral

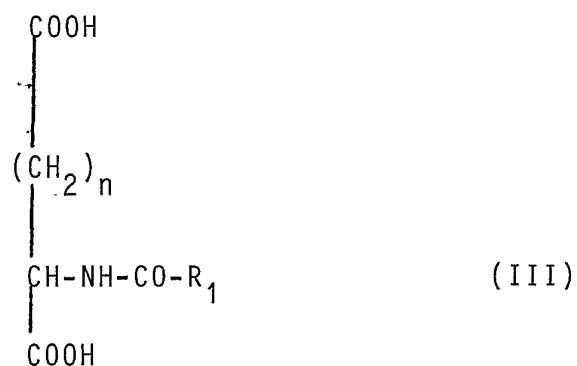


na qual

$R_2$  tem o significado definido antes,  
em uma proporção molar de 1 para 5, a uma temperatura compreendida  
entre  $-10^0\text{C}$  e  $10^0\text{C}$  e em separar da massa reaccional os compostos de  
fórmula geral I resultantes.

Estes anidridos internos de fórmula geral II são compostos novos não sintetizados anteriormente que se obtêm do seguinte modo:

b) Sob condições de Schotten-Bauman faz-se reagir ácido glutâmico com uma quantidade equimolecular de um cloreto de acilo de fórmula geral  $R_1\text{-CO-Cl}$ , na qual  $R_1$  e n têm os significados definidos antes, a uma temperatura compreendida entre  $0^0$  e  $15^0\text{C}$  para se obter um composto N-acilado de fórmula geral



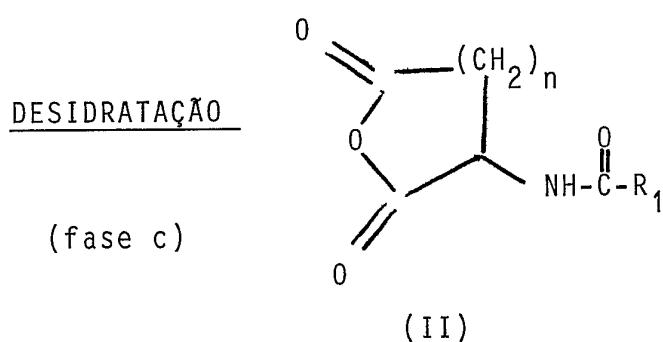
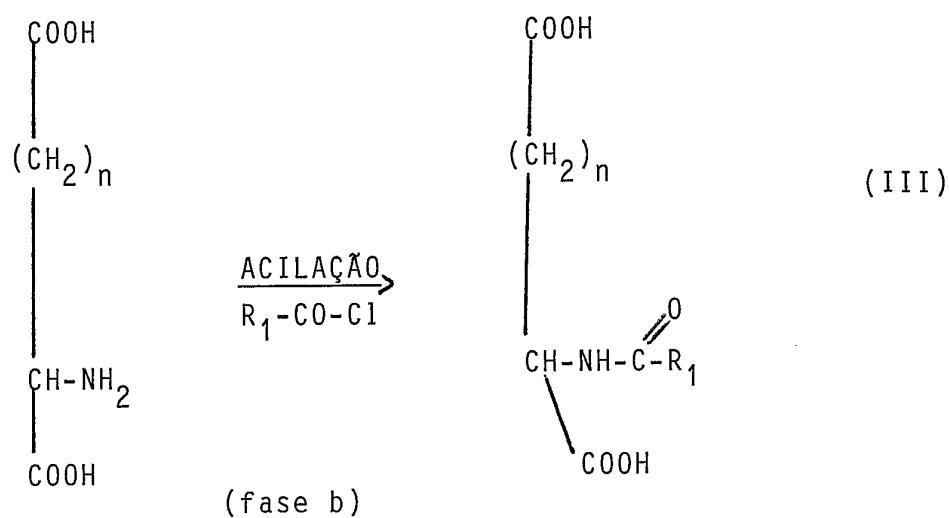
na qual

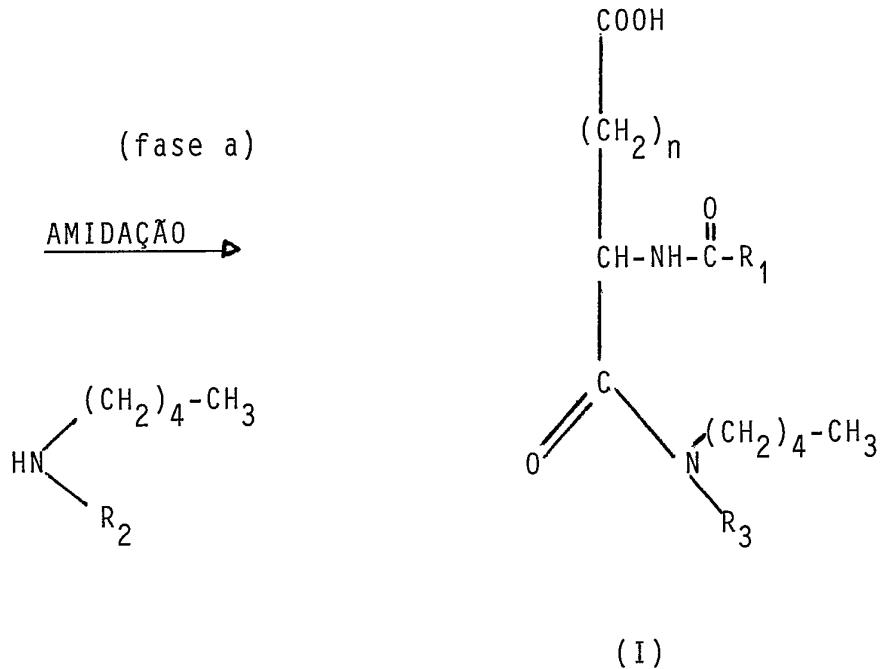
$R_1$  e n têm os significados definidos antes,

c) a uma temperatura compreendida entre  $20^0\text{C}$  e a temperatura de

refluxo desidrata-se um composto de fórmula geral III, citada antes, mediante reacção na presença de anidrido acético em uma proporção molar de 1 para 10, individualmente ou associado a um dissolvente inerte misável.

O esquema reaccional seguinte mostra de um modo global a sequência de fases que constituem o método de acordo com a presente invenção:

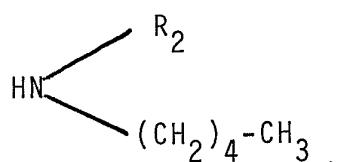




A fase b) que consiste numa acilação realiza-se aproximadamente à temperatura de 5°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 a 24 horas, de preferência durante 12 horas.

Na fase c) o tempo reaccional está de um modo geral compreendido entre aproximadamente 30 minutos e 12 horas, sendo de preferência de aproximadamente 3 horas e a quantidade de anidrido acético é preferencialmente de 3 moles por mole do composto de fórmula geral III.

Na fase "a", que consiste em uma amidação, a amina de fórmula geral



introduz-se, de preferência, na proporção molar de 2,5 para 1 em reação ao anidrido interno de fórmula geral II e a reacção realiza-se durante um intervalo de tempo compreendido entre aproximadamente 30 minutos e 12 horas, de preferência 3 horas.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

#### EXEMPLO 1

##### Preparação do ácido 2-naftoíl-glutâmico

(composto 1 do quadro 1)

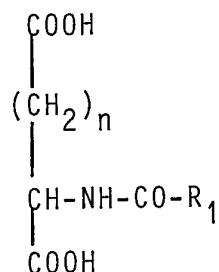
A uma solução contendo 14,7 g (0,1 mole) de ácido L-glutâmico em 200 ml de carbonato de sódio 1 N arrefecida até à temperatura de 5<sup>0</sup>C durante um intervalo de tempo de aproximadamente 30 minutos adicionaram-se, com agitação e arrefecimento simultâneos, 100 ml de carbonato de sódio 1N e 19,1 g (0,1 mole) de cloreto de naftoílo.

A mistura reaccional reage durante 12 horas. Utilizando como indicador vermelho do Congo acidifica-se com ácido clorídrico concentrado e mediante filtração separa-se o precipitado resultante, que se cristaliza na mistura água/etanol (2:1). P.F. 159<sup>0</sup>-161<sup>0</sup>C. Por cromatografia em camada fina (CCF) e utilizando como eluente a mistura álcool isoamílico/acetona/água (5:2:2) obteve-se um Rf de 0,27. Obteve-se 26,5 g do produto (rendimento 92%).

Todos os compostos de fórmula geral III se sintetizam utilizando o mesmo método (ver o esquema citado antes).

No Quadro I pode observar-se os compostos assim obtidos, algumas das características que permitem a sua identificação, os rendimentos obtidos e os dissolventes utilizados na cristalização.

Quadro 1: Derivados dos ácidos N-acil-glutâmico e aspártico de fórmula geral



Compostos	n	$\text{R}_1$	Ponto de Fusão	Dissolventes de cristalização	Rendimento %
1	2	2-naftilo	166-68	água - etanol 2:1	92,0
2	2	2-indolilo	142-44	água - etanol 3:1	72,5
3	2	3-indolilo	150-54	água etanol 3:1	73,0
4	2	2-quinolinilo	98-104	acetato de etilo-ligroína	55,0
5	2	2-benzofuranilo	149-52	água	73,1
6	2	3-benzofuranilo	160-63	água	78,0
7	2	2-benzotiofenilo	158-61	água	77,5
8	1	2-naftilo	174-76	água etanol 3:1	90,5
9	1	2-indolilo	147-50	água etanol 3:1	74,5

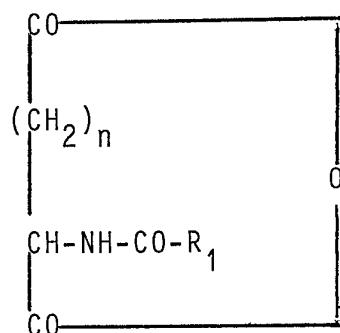
EXEMPLO 2

Preparação do anidrido 2-naftoíl-glutâmico  
(composto 10 do quadro 2)

A 30,1 g (0,1 mole) de ácido 2-naftoíl-glutâmico adicionam-se 30,6 g (0,3 mole) de anidrido acético com 60 ml de éter iso-propílico. Em condições de refluxo aquece-se a mistura reaccional a uma temperatura compreendida entre 73<sup>0</sup> e 77<sup>0</sup>C durante 2 horas, depois do que se arrefece, filtra, lava com um pouco de éter para eliminar o anidrido acético residual e seca. Obtiveram-se assim 24,8 g do composto (rendimento 88%). P.F. 181<sup>0</sup> - 182<sup>0</sup> C.

Todos os compostos de fórmula geral II são sintetizados utilizando o mesmo método (ver esquema citado antes). No Quadro 2 pode observar-se, a título de exemplificativo, numerosos exemplos destes compostos, algumas das características que permitem a sua identificação, bem como os rendimentos obtidos.

Quadro 2: Derivados do anidrido N-acil-glutâmico e aspártico de fórmula geral



Compostos	n	R <sub>1</sub>	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)
10		2-naftilo	181-182	88
11	2	2-indolilo	194-196	86
12	2	3-indolilo	197-199	83
13	2	2-quinolinilo	150-152	68
14	2	2-benzofuranilo	176-178	84
15	2	3-benzofuranilo	183-185	81
16	2	2-benzotiofenilo	177-180	93
17	1	1-naftilo	201-203	90
18	1	2-indolilo	195-197	85

EXEMPLO 3

Preparação do ácido D,L-4-(2-naftoílamino)-5-(di-n-pentamino)-5-oxopentanóico (composto 19 do Quadro 3)

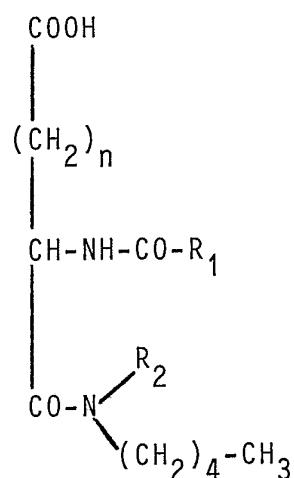
Em um reactor suspende-se em 100 ml de água 28,3 g (0,1 mole) de anidrido 2-naftoíl-glutâmico. Arrefece-se a suspensão até à temperatura de aproximadamente 5°C durante um intervalo de tempo de aproximadamente 15 minutos adicionam-se, gota a gota, 39,3 g (0,25 mole) de di-n-pentilamina. Conservada a esta temperatura a mistura reacional reage durante três horas depois do que se acidifica com ácido acético glacial. Filtra-se, lava-se com água até à neutralidade

e seca-se. Obtém-se 25,8 g (rendimento 58,5%) do composto. P.F. 119<sup>0</sup>-120<sup>0</sup> C, após cristalização em acetato de etilo. Por cromatografia em camada fina (CCF) obteve-se um Rf de 0,95 utilizando como eluente a mistura álcool isoamílico/acetona/água (5:2:2).

Todos os compostos de fórmula geral I (ver o esquema citado antes) são sintetizados utilizando o mesmo método.

No Quadro 3 pode observar-se numerosos exemplos destes compostos, algumas características que permitem a sua identificação e os rendimentos obtidos.

Quadro 3: Derivados de fórmula geral



Compostos	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ponto de Fusão (°C)	Dissolventes de cristalização	Rf*	Rendimento (%)	FORMULA
19	2	2-naftilo	pentilo	119-120	acetato de etilo	0,95	58,5	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
20	2	2-indolilo	pentilo	190-192	acetato de etilo	0,95	54,0	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
21	2	3-indolilo	pentilo	197-199	acetato de etilo	0,92	47,0	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
22	2	2-quinolinilolo	pentilo	81-84	éter iso-propílico	0,89	24,0	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
23	2	2-benzofuranilo	pentilo	117-118	acetato de etilo	0,88	52,5	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
24	2	3-benzofuranilo	pentilo	110-113	acetato de etilo	0,85	51,0	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
25	2	2-benzotiofenilo	pentilo	123-125	éter iso-propílico	0,90	59,0	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
26	1	2-naftilo	pentilo	123-135	acetato de etilo	0,71	63,0	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
27	1	2-indolilo	pentilo	195-198	acetato de etilo	0,73	51,5	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
28	2	2-naftilo	3-metoxipropilo	98-100	álcool iso-propílico	0,80	56,5	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
29	2	2-naftilo	2-etoxietilo	110-112	álcool iso-propílico	0,82	44,0	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
30	2	2-naftilo	3-etoxipropilo	94-96	álcool iso-propílico	0,84	39,0	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
31	2	2-indolilo	3-metoxipropilo	167-170	álcool iso-propílico	0,83	52,0	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
32	2	2-benzofuranilo	3-metoxipropilo	85- 87	éter iso-propílico	0,79	44,5	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
33	1	2-naftilo	3-metoxipropilo	106-109	álcool iso-propílico	0,68	56,0	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>

(+) Os valores apresentados neste quadro foram obtidos utilizando como eluente a mistura álcool isoamílico/acetona/água (5:2:2).

As experiências farmacológicas seguintes realizadas in vitro e in vivo documentam a forte acção antagónica em relação à colecistoquinina dos compostos de acordo com a presente invenção.

Estudos sobre a ligação à membrana celular das vesículas biliares de bois.

Avaliou-se a capacidade de alguns compostos de acordo com a presente invenção para inibir a ligação de (125-I) - Bolton Hunter - CCK-8 aos receptores de colecistoquinina das membranas da vesícula biliar de boi por comparação com a substituição induzida pela colecistoquinina não marcada fria.

Preparou-se as membranas celulares de vesícula biliar de boi mediante homogeneização com tampão Tris (pH 7,4) e centrifugação do homogeneizado a uma aceleração pela gravidade de 50 000 durante 10 minutos. Incubaram-se depois as membranas durante 2 horas e à temperatura de 25°C conjuntamente com o marcador radioactivo e os compostos em ensaio.

Rejeitou-se o líquido sobrenadante e, utilizando um cintilador líquido, determinou-se a radioactividade ligada ao resíduo (pellet) resultante. A diferença entre a ligação durante a ausência e na preença de CCK-8  $10^{-6}$  M corresponde à ligação específica.

No Quadro 4 estão expostos os resultados obtidos que permitem observar os valores de CI50 que correspondem à concentração do antagonista em moles/litro, capaz de deslocar, nos receptores, 50% da (125-I) - CCK-8.

Compostos	CI50 (moles/ litro)	Compostos	CI50 (moles/ litro)
CCK-8	$0,2 \times 10^{-9}$	Composto 26	$6,6 \times 10^{-9}$
Composto 19	$2,2 \times 10^{-9}$	" 27	$2,4 \times 10^{-8}$
" 20	$2,1 \times 10^{-8}$	" 28	$5,6 \times 10^{-9}$
" 21	$7,8 \times 10^{-8}$	" 29	$9,2 \times 10^{-9}$
" 22	$1,2 \times 10^{-7}$	" 30	$0,7 \times 10^{-8}$
" 23	$1,2 \times 10^{-8}$	" 31	$8,6 \times 10^{-8}$
" 24	$7,5 \times 10^{-8}$	" 32	$4,0 \times 10^{-8}$
" 25	$9,0 \times 10^{-8}$	" 33	$8,6 \times 10^{-9}$

A partir dos dados apresentados neste quadro pode observar-se que os compostos reivindicados antagonizam cerca de 50% da ligação da CCK em concentrações que, para os compostos mais activos, são apenas 10 a 20 vezes mais elevadas do que as do antagonista específico, o que demonstra uma acção específica muito intensa.

Para confirmar os resultados deste estudo in vitro ensaiaram-se também alguns dos compostos mais activos in vivo.

#### Acção antiespástica sobre a vesícula biliar nos murganhos

Administrando de uma só vez, por via oral, 1 ml de uma suspensão a 30% (p/v) de gema de ovo liofilizada em soro fisiológico induziu-se o esvaziamento da vesícula biliar.

Como se afirmou antes observou-se que a gema de ovo induz a libertação de CCK endógena. Seleccionou-se a dose capaz de causar o esvaziamento praticamente total da vesícula biliar.

Quinze minutos antes de se administrar o constrictor administraram-se por via intraperitoneal (i.p.) os compostos antagonistas.

Utilizando a fórmula seguinte calculou-se para cada dose a actividade antiespástica em %:

$$\% = \frac{P_1 - P_2}{P_3 - P_2} \times 100$$

na qual

$P_1$  representa o peso médio das vesículas biliares pertencentes ao grupo de animais tratados com a associação compostos a ensaiar mais o constrictor,

$P_2$  representa o peso médio das vesículas biliares do grupo de animais tratados unicamente com o constrictor e

$P_3$  representa o peso médio das vesículas biliares do grupo de animais testemunha.

Ensaiaram-se doses diferentes dos compostos em estudo o que permitiu calcular o valor de DI50, isto é da dose (em mg/Kg i.p.) que permite inibir 50% da acção constrictora da gema de ovo.

No Quadro 5 pode observar-se os resultados obtidos estando os efeitos alcançados expressos sob a forma de DI50.

Quadro 5: Acção antiespástica relativamente à contracção da vesícula biliar induzida pela gema de ovo.

Composto	Doses (mg /Kg i.p.)	Inibição do esvaziamento da vesícula biliar (%)	DI50 (1) (mg/Kg i.p.)
19	0,03	12,1	
	0,1	41,2	0,11
	0,3	83,7	(0,99)
26	0,1	17,0	
	0,3	30,8	0,53
	1,0	66,7	(0,97)
28	0,1	16,5	
	0,3	36,2	0,62
	1,0	58,8	(0,99)
ATROPINA	5	3,7	
	10	21,6	INACTIVO
	15	10,5	
PAPAVERINA	25	0	
	50	0	INACTIVO
	75	26,1	

(1): r representa o coeficiente de correlação da recta de regressão.

Os compostos de acordo com a presente invenção reduzem o esvaziamento da vesícula biliar o que depende da dose administrada.

Quando se administra uma dose de 0,3 mg/Kg do composto 19 este bloqueia quase totalmente a contracção induzida pela gema de ovo.

Por outro lado a atropina é inactiva e a papaverina exerce uma ligeira acção somente quando administrada na dose tóxica de 75 mg/Kg o que provoca a morte de 20% dos animais tratados.

#### Acção antiespástica sobre a contracção do piloro nos ratos

Este ensaio demonstra a acção constrictora da CCK sobre o esfíncter do piloro. Administrhou-se por via intraperitoneal uma dose de 8 mcg /Kg de CCK o que induziu uma contracção próxima da contracção máxima do piloro. Quinze minutos antes de se administrar o constrictor, administraram-se por via intraperitoneal os compostos antagonistas. Dez minutos depois de se administrar o constrictor os animais ingeriram 25 ml/Kg de água e cinco minutos depois foram sacrificados. Removeu-se os estômagos e determinou-se o conteúdo gástrico retirando-o com uma seringa.

Utilizando a fórmula seguinte calculou-se para cada dose administrada a acção antiespástica em %:

$$\% = \frac{V_2 - V_1}{V_2 - V_3} \times 100$$

na qual

$V_1$  representa o volume do conteúdo gástrico do grupo dos animais tratados com o composto em ensaio associado ao constrictor,

$V_2$  representa o volume do conteúdo gástrico do grupo de animais tratados unicamente com o constrictor, e

$V_3$  representa o volume do conteúdo gástrico do grupo de animais testemunha.

Ensaiou-se diferentes doses destes compostos para se calcular o valor de DI50, isto é, a dose (em mg/Kg i.p.) capaz de inibir 50% da acção constrictora da CCK.

No Quadro 6 pode observar-se os resultados obtidos estando os efeitos alcançados expressos sob a forma de DI50.

Quadro 6: Acção antiespástica sobre a contracção do piloro induzida pela CCK em ratos.

Compostos	Doses (mg/Kg i.p.)	Inibição da contracção do piloro (%)	DI50 (1) (mg/Kg i.p.)
19	0,01	17,3	
	0,03	28,7	0,05
	0,1	70,7	
	0,3	95,5	(0,98)
26	0,03	24,8	
	0,1	50,0	0,14
	0,3	57,7	
	1,0	78,9	(0,98)
28	0,03	12,5	
	0,1	29,2	0,30
	0,3	46,7	
	1,0	73,0	(0,99)

(1): entre parênteses r representa o coeficiente de correlação da recta de regressão.

Alguns dos compostos de acordo com a presente invenção inibem 50% da contracção do piloro causada por 8 mcg/Kg de CCK-8, em concentrações muito baixas compreendidas entre 50 e 300 mcg/Kg, isto é em doses apenas 6 a 37 vezes superiores à do constrictor hormonal.

### Pancreatite induzida por taurocolato de sódio

Seguiu-se o método descrito por Aho et al. em "Scandinavian J. Gastroenterology" 15 (1980), 411-16.

Submeteram-se ratos machos pesando aproximadamente 250 g a uma laparotomia, expondo-se o pâncreas. Injectou-se diretamente no tecido pancreático 0,3 ml de uma solução de taurocolato de sódio a 6%.

Os produtos em observação administraram-se por via intraperitoneal (i.p.) 30 minutos antes da intervenção cirúrgica e 3 horas depois da mesma.

Seis horas depois da laparotomia e após anestesia com éter colheu-se sangue do plexo retro-orbital, sacrificaram-se os animais e removeu-se o pâncreas que se pesou. Determinou-se a actividade da amilase no soro pelo método de Ceska [ "Clin. Chim. Acta" 26 (1969), 437-444 ].

Ensaiaram-se doses diferentes destes compostos o que permitiu calcular o valor de DI50, isto é, a dose (em mg/Kg i.p.) capaz de inibir 50% da acção tóxica do taurocolato de sódio, expressos ambos como a inibição do aumento de peso do pâncreas (%) e como a inibição do aumento da amilase no soro (%).

No Quadro 7 podem observar-se os resultados obtidos com os compostos 19 e 28.

Quadro 7 : Exemplos da acção protectora dos compostos reivindicados em pancreatite induzida por taurocolato em ratos.

	Razão entre o peso do pâncreas e o peso do animal (%)	Inibição de aumento de peso (%) (DI50 mg/Kg i.p.)	Amilase no soro (U/ml)	Inibição do aumento de amilase (%) (DI50 mg/Kg i.p.)
Testemunhas	0,39	-	8,0	-
Testemunhas + taurocolato	0,54	-	16,6	-
Composto 19 (1 mg/Kg) + taurocolato	0,49	33,3	12,7	45,3
Composto 19 (3mg/Kg) +taurocolato	0,43	73,3	10,0	76,7
Composto 19 (10mg/Kg) + taurocolato	0,40 DI50=1,7	93,3 (r=0,98)	8,8 DI50=1,1 (r=0,98)	90,7
Testemunhas	0,35	-	7,7	-
Testemunhas + taurocolato	0,59	-	13,7	-
Composto 28 (3mg/Kg) + taurocolato	0,52	29,2	11,0	45,0
Composto 28 (10 mg/Kg) + taurocolato	0,47	50,0	9,6	68,3
Composto 28 (20 mg/Kg) + taurocolato	0,43 DI50=9,2	66,6 (r=0,99)	8,4 DI50=4,1 (r=0,99)	88,3

(r) = coeficiente de correlação

-22-

O taurocolato de sódio induz pancreatite o que provoca um aumento no peso do órgão, que se torna também edematoso, sem elasticidade e hemorrágico.

Além disso, a amilase no soro quase duplica.

Os compostos de acordo com a presente invenção bloqueiam estes efeitos o que depende da dose administrada. Por exemplo a administração por via intraperitoneal de aproximadamente 1,5 mg/Kg do composto 19 inibe 50% do aumento de peso do pâncreas e do aumento de amilase no soro.

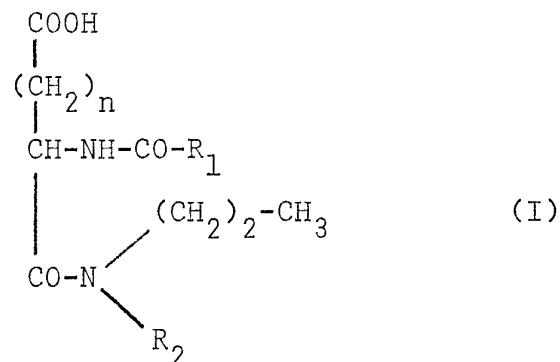
Os dados experimentais citados antes demonstram assim uma possível utilidade destes compostos no tratamento de diversas situações patológicas relacionadas com o tracto gastrointestinal como, por exemplo, nas síndromes espásticas e dores generalizadas como, por exemplo, na disquinésia biliar ou quando se pretende provocar o esvaziamento do estomôago para se melhorar a digestão.

E particularmente vantajosa a utilização destes produtos no tratamento da pancreatite, uma vez que compostos activos inócuos cuja eficácia se tem demonstrado através de experiências farmacológicas pertinentes não actuam nesta situação patológica.

Pode ainda considerar-se uma utilização terapêutica favorável de muitos dos compostos de acordo com a presente invenção em estados de anorexia e também no tratamento de algumas situações patológicas do SNC relacionadas com deficiências nos níveis fisiológicos de CCK, presentes nos neurónios, ou de outros polipéptidos bioactivos.

## R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de derivados de ácido-5-pentilamino-5-oxopentanóico e de ácido 4-pentilamino-4-oxobutanoíco de fórmula geral



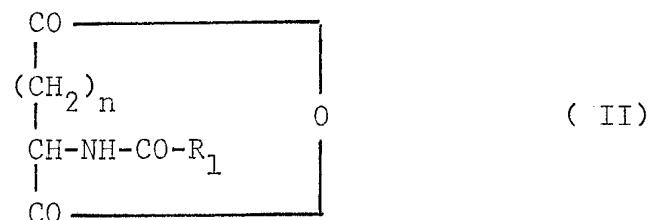
na qual

$n$  representa o número inteiro 1 ou 2;

$R_1$  representa um grupo 2-naftilo, 2- ou 3-quinolinilo, 2- ou 3-indolilo, 2- ou 3-benzofuranilo ou 2- ou 3-benzotiofenilo; e

$R_2$  representa um grupo pentilo ou um grupo alcoxialquilo com 4 ou 5 átomos de carbono;

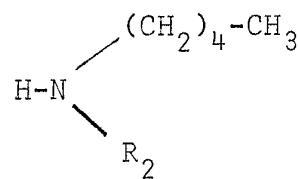
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um anidrido interno de fórmula geral



na qual

$n \in R_1$  têm os significados definidos antes  
com uma amina secundária de fórmula

•



na qual

$\text{R}_2$  tem o significado definido antes,

em uma proporção molar de 1 para 5, a uma temperatura compreendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e  $10^{\circ}\text{C}$  e de se separar da massa reacional os compostos de fórmula geral I resultantes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar a referida amina secundária em uma proporção molar de 2,5 para 1 em relação ao anidrido interno de fórmula geral II e de se realizar a reacção durante um intervalo de tempo compreendido entre 30 minutos e 12 horas.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $\text{R}_2$  representa um grupo pentilo ou 3-metoxipropilo e  $\text{R}_1$  representa um grupo 2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

Lisboa, 15 de Dezembro de 1987

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

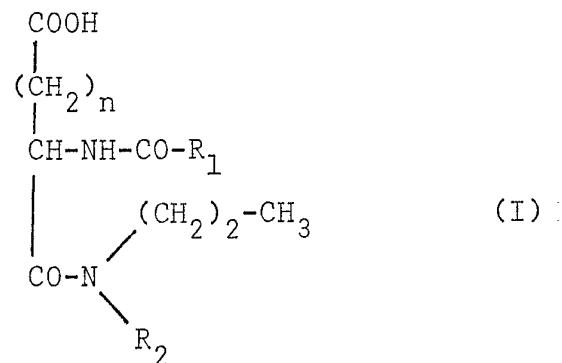
Miguel Araújo

## R E S U M O

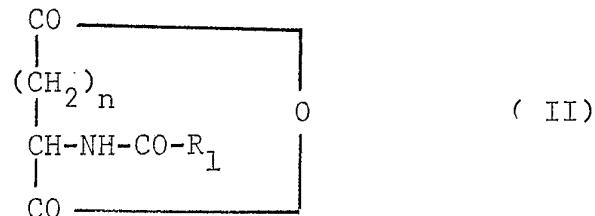
---

"Processo para a preparação de novos derivados dos ácidos 5-pentilamino-5-oxopentanóico e 4-pentilamino-4-oxobutanóico com acção antagónica em relação à colecistoquinina"

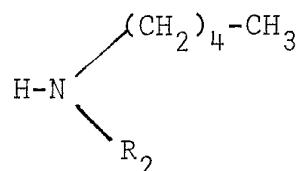
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



que consiste em fazer reagir um anidrido interno de fórmula geral



com uma amina secundária de fórmula



e em separar da massa reacional os compostos de fórmula geral I resultantes.

Estes compostos exibem uma intensa acção antagónica em re-

lação à colecistoquinina e são especialmente úteis no tratamento de perturbações do sistema digestivo ou do sistema nervoso central quando estas últimas são atribuíveis a deficiências nos níveis fisiológicos de colecistoquinina, presentes nos neurónios, ou de outros polipeptídos bioactivos afins.

Lisboa, 15 de Dezembro de 1987

O Reitor Oficial da Universidade de Lisboa

*M. M. Lacerda*