



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 825184 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
C07D213/74 A A61K031/44 B

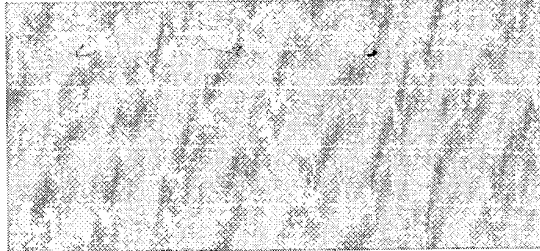
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.03.28	(73) <i>Titular(es):</i> ASTRAZENECA AB - 15185 SODERTALJE	SE
(30) <i>Prioridade:</i> 1993.03.29 GB 9306453 1993.12.15 GB 9325605		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.02.25	(72) <i>Inventor(es):</i> STUART DENNETT MILLS	GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.06.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS

(57) *Resumo:*

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS



f. l. A

## DESCRIÇÃO

**"DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS"**

A presente invenção refere-se a um derivado heterocíclico que inibe a adesão celular (por exemplo, agregação de plaquetas), a processos para a sua preparação e a composições farmacêuticas que o contenham.

Uma variedade de doenças envolve adesão celular durante o seu desenvolvimento. Por exemplo, a agregação de plaquetas está envolvida na formação de coágulos sanguíneos, que podem conduzir a doenças tais como trombose (p. ex. apoplexias e eventos trombóticos que acompanham angina instável e ataque isquêmico transiente), enfarte do miocárdio, aterosclerose, tromboembolismo e re-oclusão durante e após terapia trombolítica.

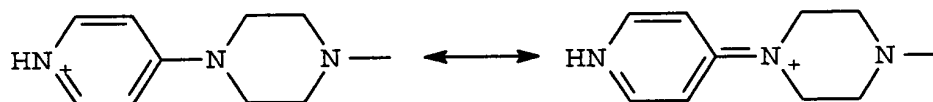
É vastamente aceite que a glicoproteína de membrana de plaqueta IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) medeia a agregação de plaquetas. Crê-se que as moléculas de adesão tais como fibrinogénio e Factor de von Willebrand se liguem a sítios GPIIb/IIIa em plaquetas adjacentes, provocando assim a sua agregação. Outras moléculas de adesão que são conhecidas por se ligarem a GPIIb/IIIa são fibronectina, vitronectina e trombospondina.

Surpreendentemente, como resultado de pesquisa aleatória, verificou-se agora que a capacidade para inibir a agregação de plaquetas e para inibir a ligação de fibrinogénio a GPIIb/IIIa era propriedade de certos derivados heterocíclicos contendo um grupo 4-[(4-piridil)piperazin-1-il ou relacionado.

f l A

Por isso, de acordo com um aspecto, a presente invenção proporciona um composto ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]fenoxibutírico, ou um éster ou amida deste metabolicamente lábil, ou um sal deste farmacologicamente aceitável.

Sem desejar estar ligado pela teoria, crê-se que o átomo de azoto no grupo piridilo funciona como uma substituição para o grupo guanidina fortemente básico na arginina. Crê-se que a função do átomo de azoto que está ligado ao piridilo no grupo representado por  $M^2$  contribua para a capacidade do átomo de azoto no grupo piridilo funcionar como uma base. Por exemplo num grupo 4-(4-piridil)piperazin-1-ilo, crê-se que o átomo de azoto no grupo piperazin-1-ilo contribua para a capacidade do átomo de azoto no grupo piridilo funcionar como uma base como apresentado abaixo:



São exemplos de derivados de éster metabolicamente lábeis de um grupo carboxilo ésteres formados com álcoois tais como alcanóis(1-6C), por exemplo metanol, etanol, propanol e isopropanol; indanol; adamantol; alcanoiloxi(1-6C)alcanóis(1-4C) tais como pivaloiloximetilo; glicolamidas; álcool (S-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metílico; e alquiloxi(1-4C) carbonilalcanóis(1-4C). Deve ser entendido que os compostos de fórmula I nos quais  $Z^1$  é hidroxilo podem formar ésteres internos.

Exemplos de derivados amida metabolicamente lábeis de um grupo carboxilo incluem amidas formadas a partir de amônia e

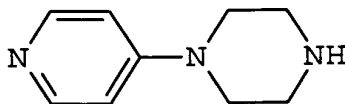
f l A

aminas tais como alquilamina(1-4C), por exemplo metilamina, dialquil(1-4C)aminas, alcoxi(1-4C)alquilaminas(1-4C), tais como metoxietilamina, fenilalquilaminas(1-2C) tais como benzilamina; e aminoácidos tais como glicina ou um éster deste.

Sais particulares farmacologicamente aceitáveis incluem, por exemplo, sais com ácidos que originam aniões fisiologicamente aceitáveis, tais como sais com ácidos minerais, por exemplo um haleto de hidrogénio (tal como cloreto de hidrogénio e brometo de hidrogénio), ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, e sais com ácidos orgânicos, por exemplo ácido trifluoroacético. Outros sais farmacologicamente aceitáveis incluem, por exemplo sais com bases inorgânicas tais como sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos (por exemplo sais de sódio), sais de amónio, e sais com aminas orgânicas e bases quaternárias formando catiões fisiologicamente aceitáveis, tais como sais com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilenodiamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina, etanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, hidróxido de tetrametilamónio e hidróxido de benziltrimetilamónio.

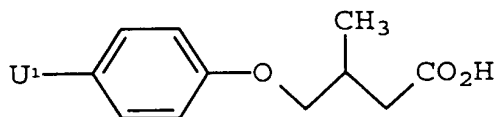
De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona um processo para preparar ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]fenoxibutírico, ou um éster ou amida deste, metabolicamente lábil, ou um sal deste farmacologicamente aceitável que compreende:

(A) reagir um composto de fórmula:



f. l. A

ou um sal deste de adição ácida com um composto de fórmula:



no qual  $U^1$  é um átomo ou grupo de saída.

Exemplos de valores de  $U^1$  incluem halogénio, tal como cloro ou bromo, e hidrocarbilsulfoniloxilo, tal como metanossulfoniloxilo e p-toluenossulfoniloxilo. Quando o grupo em  $X^1$  ao qual  $U^1$  está ligado é um grupo carbonilo,  $U^1$  pode também representar um grupo hidroxilo ou um derivado reactivo deste. Exemplos de derivados reactivos de um grupo hidroxilo incluem grupos aciloxilo tais como acetiloxilo, e grupo formados *in situ* fazendo reagir um composto de fórmula III no qual  $U^1$  é hidroxilo com um reagente de acoplamento peptídico. Exemplos de reagentes de acoplamento peptídicos incluem carbodiimidas tais como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), preferencialmente em combinação com hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (HOBT).

Exemplos de sais de adição ácida incluem, por exemplo os cloridratos.

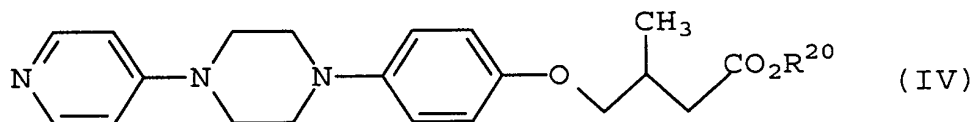
A reacção pode ser realizada convenientemente a uma temperatura no intervalo de desde  $-10$  a  $120^\circ C$ , preferencialmente de  $10$  a  $100^\circ C$ . Solventes adequados incluem, por exemplo éteres tais como tetrahydrofurano, amidas tais como dimetilformamida, nitrilos tais como acetonitrilo, hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano e álcoois tais como etanol ou isopropanol.

Nalgumas circunstâncias, por exemplo quando um sal de adição ácida de um composto de fórmula II é utilizado como

f. l. A

material de partida, ou quando o composto de fórmula II é relativamente não reactivo, a reacção pode ser realizada vantajosamente na presença de uma base. Exemplos de bases adequadas incluem aminas terciárias, tais como trietilamina, e hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de metal alcalino, tais como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio. Quando o composto de fórmula II é relativamente não reactivo, pode ser utilizada convenientemente uma base forte tal como um hidreto de metal alcalino, por exemplo hidreto de potássio.

(B) decompor um éster de fórmula:



no qual  $R^{20}$  é um grupo de protecção de carboxilo.

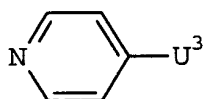
$R^{20}$  pode ser qualquer grupo de protecção de carboxilo convencional que pode ser removido sem interferir com outras partes da molécula. Exemplos de grupos de protecção de carboxilo incluem grupos alquilo(1-6C) (tais como metilo, etilo, propilo ou t-butilo), fenilo e benzilo, podendo a parte fenilo em qualquer deles conter 1 ou 2 de entre halogénio, alquilo(1-4C), alcóxido(1-4C) ou nitro.

A decomposição pode ser realizada utilizando qualquer um ou mais dos reagentes e condições convencionais conhecidos na técnica para converter ésteres carboxílicos em ácidos carboxílicos. Assim, por exemplo, a decomposição pode ser realizada convenientemente por hidrólise catalisada por base, por exemplo utilizando um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, potássio ou sódio, ou uma amina terciária tal como trietilamina na presença de água. A hidrólise catalisada por base pode ser realizada convenientemente na

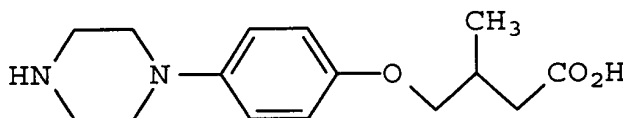
f. l. A

presença de um solvente tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol, ou um éter tal como tetrahydrofurano ou dioxano. Alternativamente, a decomposição pode ser realizada por hidrólise catalisada por ácido, por exemplo utilizando ácido acético ou ácido trifluoroacético aquoso. A temperatura está convenientemente no intervalo de -10 a 100°C, por exemplo de 10 a 50°C. Quando o resíduo de álcool é t-butilo, este pode ser conveniente removido através de aquecimento, por exemplo a uma temperatura no intervalo de desde 80 a 150°C, isoladamente ou na presença de um diluente adequado, tal como éter difenílico ou difenilsulfona. Um grupo benzilo pode ser convenientemente removido através de hidrogenação catalítica, por exemplo por hidrogenação na presença de paládio ou carbono a uma temperatura no intervalo de -10 a 100°C, na presença de um solvente tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol.

(C) reagir um composto de fórmula:



em que  $U^3$  é um átomo ou grupo de saída, com um composto de fórmula:



ou um sal deste de adição ácida.

Exemplos de valores para  $U^3$  incluem halogénio, tal como cloro ou bromo, e ciano.

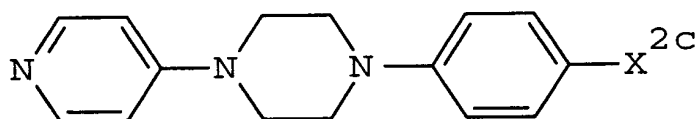
Exemplos de sais de adição ácida incluem por exemplo os cloridratos.

f L A

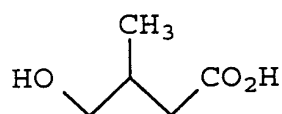
A reacção pode ser convenientemente realizada a uma temperatura no intervalo de  $-10$  a  $120^{\circ}\text{C}$ , preferencialmente de  $10$  a  $100^{\circ}\text{C}$ . Solventes adequados incluem, por exemplo, éteres tais como tetrahydrofurano e dioxano, amidas tais como dimetilformamida, nitrilos tais como acetonitrilo, hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, álcoois tais como etanol e água.

Nalgumas circunstâncias, por exemplo quando um sal de adição ácida de um composto de fórmula VIII é utilizado como material de partida, a reacção pode ser realizada vantajosamente na presença de uma base. Exemplos de bases adequadas incluem aminas terciárias, tais como trietilamina, e hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de metal alcalino, tais como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio.

(D) reagir um composto de fórmula



com o composto apropriado de fórmula



ou um derivado reactivo do hidroxilo deste (tal como um haleto, por exemplo um brometo), em que  $\text{X}^{2c}$  é um grupo hidroxilo ou um derivado reactivo deste (tal como um haleto).

A reacção é realizada convenientemente na presença de uma base forte, tal como um hidreto de metal alcalino, por exemplo hidreto de sódio. Solventes adequados incluem amidas, tais como



f. l. A

dimetilformamida. A reacção é realizada convenientemente a uma temperatura no intervalo de 0 a 100°C.

Os intermediários utilizados nos processos acima mencionados são conhecidos ou podem ser preparados através de métodos análogos aos conhecidos para a preparação de compostos conhecidos.

Assim, os compostos de fórmula IV podem ser preparados através de métodos análogos aos processos (A), (C) e (D) aqui apresentados, mas partindo de materiais de partida apropriadamente protegidos.

O composto pode ser convertido em sais farmacologicamente aceitáveis e/ou ésteres ou amidas deste metabolicamente lábeis, através de métodos bem conhecidos na técnica. Por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável pode ser formado fazendo reagir um composto de fórmula I com um ácido capaz de originar um anião fisiologicamente aceitável, ou uma base capaz de originar um catião fisiologicamente aceitável. Um éster ou amida metabolicamente lábil farmacologicamente aceitável pode ser formado respectivamente através de esterificação de um composto de fórmula I utilizando uma técnica convencional, ou fazendo reagir um ácido, ou um derivado reactivo deste, com a amina apropriada.

A capacidade do composto para inibir a agregação de plaquetas pode ser demonstrada utilizando um teste convencional (a) baseado no descrito por Born (*Nature*, 1962, 194, 927-929) e envolvendo:

- (i) agregar plasma humano, citratado, rico em plaquetas, através da adição de difosfato de adenosina de modo a gerar uma curva de resposta à dose;

f l A

(ii) gerar uma curva de resposta à dose para agregação de plaquetas estimulada por ADP, na presença de quantidades crescentes de um composto teste (geralmente no intervalo de  $10^{-5}$  M a  $10^{-10}$  M); e

(iii) calcular um valor de  $pA_2$  indicando a potência da inibição da agregação de plaquetas do composto teste, calculando a média de várias concentrações, a partir do valor da resposta de 50% calculado para agregação de ADP na presença e ausência do composto teste.

O teste (a) pode ser modificado de modo a avaliar os efeitos de um composto teste *ex vivo* na agregação de plaquetas de sangue humano após administração do composto teste a um animal de laboratório, tal como um rato, coelho, cobaia, murganho ou cão. Por exemplo, grupos de quatro ratos Alderley Park Wistar machos sujeitos a jejum são doseados oralmente com um composto teste ou veículo apropriado, e a intervalos de tempo apropriados (1, 3, 5 e 8 horas após a dosagem) os animais são anestesiados com fluotano e sangrados por punção cardíaca. O sangue é recolhido em citrato a 3,2% (1 parte para 9 partes de sangue total) e o plasma pobre em plaquetas (PPP) preparado por centrifugação (4500 x g durante 10 min).

O sangue humano é recolhido em citrato trissódico a 3,2% (1 parte para 9 partes de sangue total) e centrifugado (200 x g durante 15 min) para produzir plasma rico em plaquetas (prp).

Volumes iguais (125  $\mu$ L) de ppp de rato e prp humano são misturados em conjunto, é adicionado ADP e o total incubado (37°C) e agitado (900 rpm) num agregómetro de plaquetas BioData. A agregação é induzida com ADP, e os valores de  $EC_{50}$  de agonistas são calculados para misturas de prp humano/ppp de rato, de animais doseados com composto ou veículo teste. É calculada para cada ponto de tempo uma razão de concentração média

f l A

(concentração de ADP necessária para provocar uma resposta de agregação de 50% em misturas de prp humano/ppp de rato de animais doseados com antagonista, a dividir pela concentração de ADP para provocar agregação de 50% em misturas de prp humano/ppp de rato de animais doseados com veículo).

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir a ligação de fibrinogénio a GPIIb/IIIa pode ser demonstrada utilizando o seguinte teste convencional (b) envolvendo:

(i) Preparação de lisados de plaquetas humanas.

Plasma rico em plaquetas (PRP) é recolhido por centrifugação (1000 rpm, 15 mins) de sangue total anticoagulado com citrato de dextrose ácida (citrato trissódico a 85 mM, ácido cítrico a 70 mM, d-glucose a 110 mM), 1 parte para 6 partes de sangue. É adicionada prostaciclina (PGI<sub>2</sub>, 1 µM) ao PRP antes da centrifugação (2400 rpm, 15 mins) e o sedimento resultante é ressuspenso em solução de Tyrode modificada (NaCl a 130 mM, KCl a 26 mM, NaHCO<sub>3</sub> a 12 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 0,5 mM, MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, CaCl<sub>2</sub> a 20 mM, Glucose a 12 mM, HEPES a 5 mM) contendo albumina de soro bovino a 3,5 g/L, PGI<sub>2</sub> a 1 µM e hirudina a 0,5 U/mL. A suspensão de plaquetas é centrifugada (2400 rpm, 15 mins) e o sedimento resultante ressuspenso em 500 µL de tampão de lise (octilglucósido a 50 mM, HEPES a 10 mM, NaCl a 150 mM, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM, MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, PMSF a 1 mM, NEM a 10 mM, leupeptina a 0,1 mM), agitada a 4°C durante 15 minutos depois centrifugada a 24000 rpm, 15 mins. O sobrenadante é armazenado a 4°C e o sedimento ressuspenso em 500 µL de tampão de lise. O processo de centrifugação é repetido mais 3 vezes, sendo os sobrenadantes reunidos armazenados a -70°C.

(ii) Purificação do receptor.

f. l. A

A glicoproteína IIB/IIIA é isolada a partir de lisados de plaquetas humanas utilizando uma coluna de afinidade de 2 mL de Sepharose activada com CNBr acoplada ao péptido (KYGRGDS). Um volume de lisado de plaquetas de 1,5 mL é colocado na coluna e deixado em repouso durante a noite a 4°C. O tampão (30 mL, octilglucósido a 25 mM, HEPES a 10 mM, NaCl a 150 mM, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM, MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, PMSF a 1 mM, NEM a 10 mM, leupeptina a 0,1 mM) é passado através da coluna e são recolhidas fracções de 2 mL à saída. A GPIIb/IIIA é eluída com 12 mL de tampão contendo HHLGGAKQAGDV (2 mg/mL, pH 7,5), a coluna é lavada utilizando 4 mL de tampão e a GPIIb/IIIA restante é eluída utilizando 12 mL de tampão contendo GRGDSPG (1 mg/mL pH 7,5). A coluna é finalmente lavada utilizando 20 mL de tampão e podem ser utilizadas até três das referidas preparações. As fracções contendo GPIIb/IIIA são identificadas utilizando electroforese em gel e imunotransferência, reunidas e armazenadas a -70°C.

(iii) ELISA para GPIIb/IIIA

Placas de microtitulação de 96 poços são revestidas com 100 µL de receptor de fibrinogénio de plaquetas humanas (GPIIb/IIIA) diluído em tampão de revestimento (Tris-HCl a 20 mM, NaCl a 150 mM, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM, pH 7,4) e deixadas durante a noite a 4°C. As placas são lavadas utilizando tampão de lavagem (Tris-HCl a 50 mM, NaCl a 100 mM, CaCl<sub>2</sub> a 2 mM, pH 7,4) e bloqueadas por ligação não específica através da adição de 200 µL de BSA a 2% (2 horas, 30°C). As placas são lavadas antes da incubação (2 horas, 30°C) com 100 µL de fibrinogénio biotinilado (10 nM) contendo ou o veículo ou o composto teste. As placas são lavadas, incubadas com estreptavidina (5 µg/mL, 1 hora, temperatura ambiente), depois lavadas novamente antes da adição de 100 µL de peroxidase de rabanetes biotinilada (0,1 µg/mL, 1

f L A

hora, temperatura ambiente). As placas são então lavadas e volumes iguais de substrato de peroxidase (3, 5, tetrametilbenzidina a 0,4 g/L) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,02%) são misturados em conjunto imediatamente antes da adição de 150 µL a cada poço. A cor é deixada a desenvolver durante 10-15 min antes das densidades ópticas serem medidas a 650 nm.

#### Abreviaturas

PMSF Fluoreto de fenilmetilsulfonilo

HEPES (N-[2-Hidroxietil]piperazina-N-[ácido 2-etanossulfônico])

NEM N-etilmaleimida

A concentração do composto necessária para provocar uma inibição de 50% da ligação do fibrinogénio biotinilado é calculada e expressa como um pIC<sub>50</sub> (-log(IC<sub>50</sub>)).

De um modo geral os compostos que apresentam actividade neste teste apresentam um pIC<sub>50</sub> maior do que cerca de 4,0.

Os efeitos de cada um dos compostos de fórmula I exemplificados nos testes acima são fornecidos na tabela abaixo. Quando é fornecido o intervalo de valores o composto foi testado mais do que uma vez. Um traço (-) significa que o composto não foi testado.

#### TABELA DE RESULTADOS DO TESTE BIOLÓGICO

<u>Exemplo</u>	<u>Teste (a)</u>	<u>Teste (b)</u>
----------------	------------------	------------------

1

7,2

8

12

f l A

Como referido anteriormente, o composto pode ser utilizado na terapia ou prevenção de doenças nas quais esteja envolvida adesão celular (especialmente agregação de plaquetas), por exemplo trombose venosa ou arterial (p. ex. embolia pulmonar, apoplexia e eventos trombóticos que acompanham angina instável e ataque isquêmico transiente), enfarte do miocárdio, aterosclerose, tromboembolismo e re-oclusão durante e após terapia trombolítica. O composto pode também ser útil para a prevenção de re-oclusão e restenose a seguir a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) e enxertia de artéria coronária por "bypass". Deve também ser entendido que o composto pode ser útil no tratamento de outras doenças mediadas por ligação de moléculas de adesão a GPIIb/IIIa, por exemplo cancro.

De acordo com outro aspecto, por isso, a invenção proporciona um método de inibição de agregação de plaquetas num mamífero de sangue quente que requeira tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de ácido RS 3-metil-4-[4-piridil]piperazin-1-il]fenoxibutírico [o composto] ou de um éster ou amida deste metabolicamente lábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável.

De acordo com ainda outro aspecto, a invenção proporciona um método de inibição da ligação de fibrinogénio a GPIIb/IIIa num animal de sangue quente que requeira tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz do composto ou de um éster ou amida deste metabolicamente lábil, um sal deste farmacêuticamente aceitável.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona a utilização do composto, ou de um éster ou amida deste metabolicamente lábil, ou um sal deste farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo agregação de plaquetas.

f l A

De acordo com ainda outro aspecto, a invenção proporciona a utilização do composto, ou de um éster ou amida deste metabolicamente lábil, ou um sal deste farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo ligação de fibrinogénio a GPIIb/IIIa.

De um modo geral, o composto será administrado para este objectivo por uma via oral, rectal, tópica, intravenosa, subcutânea, intramuscular ou de inalação, de modo a que seja fornecida uma dose no intervalo entre 0,01 e 50 mg/kg de peso corporal, dependendo da via de administração, da idade e sexo do doente e da severidade da condição a ser tratada.

O composto será geralmente utilizado sob a forma de uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou um sal deste farmacologicamente aceitável como aqui definido acima, juntamente com um diluente ou transportador farmacologicamente aceitável. Uma tal composição é fornecida como outra característica da invenção e pode estar numa variedade de formas de dosagem. Por exemplo, pode estar sob a forma de comprimidos, cápsulas, soluções ou suspensões para administração oral; sob a forma de um creme ou unguentos para emplastos transdérmicos (pele) para administração tópica; sob a forma de um supositório para administração rectal; sob a forma de uma solução ou suspensão estéril para administração por injeção intravenosa ou intramuscular; sob a forma de um aerossol ou uma solução ou suspensão nebulizadora, para administração por inalação; e sob a forma de um pó, juntamente com diluentes sólidos inertes farmacologicamente aceitáveis tais como lactose, para administração por insuflação. Dependendo da via de administração, a composição pode compreender, por exemplo, de 0,1 a 99,9% em peso do composto.

f. l. A

As composições farmacêuticas podem ser obtidas por procedimentos convencionais utilizando diluentes e transportadores farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na técnica. Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem ser formados convenientemente com um revestimento entérico, por exemplo compreendendo ftalato de acetato de celulose, para minimizar o contacto do ingrediente activo com ácidos do estômago.

O composto pode ser co-administrado ou co-formulado com um ou mais agentes conhecidos como sendo úteis em doenças ou condições que se pretende serem tratadas; por exemplo um inibidor de agregação de plaquetas conhecido (p. ex. aspirina, um antagonista de tromboxano ou um inibidor da sintase de tromboxano), agente hipolipidémico, agente anti-hipertensivo, agente trombolítico (tal como estreptoquinase, uroquinase, pró-uroquinase, activador de plasminogénio do tecido e derivados destes), bloqueador beta-adrenérgico ou um vasodilatador pode também estar presente com utilidade numa composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento de uma doença ou condição do coração ou vascular.

Adicionalmente à sua utilização em medicina terapêutica o composto é também útil como ferramenta farmacológica no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste para a avaliação dos efeitos de moléculas de adesão em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e murganhos, como parte da pesquisa para novos agentes terapêuticos. Os compostos de fórmula I podem também ser utilizados devido às suas propriedades inibidoras de agregação de plaquetas no auxílio para armazenar sangue e para manter a viabilidade do sangue e dos vasos sanguíneos em animais de sangue quente (ou partes destes) que sofrem circulação extracorporal artificial, por exemplo durante transplantes de



f L A

membros ou de órgãos. Quando utilizado para este objectivo o composto ou um sal deste fisiologicamente aceitável será geralmente administrado de modo a que seja alcançada no sangue uma concentração de estado estável no intervalo, por exemplo de 0,1 a 10 mg por litro.

A invenção será agora ilustrada pelos Exemplos não limitantes seguintes, nos quais, salvo referência em contrário:

- (i) as concentrações e evaporações foram realizadas por evaporação em rotação *in vacuo*;
- (ii) as operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é no intervalo entre 18-26°C;
- (iii) a cromatografia em coluna foi realizada em sílica (Merck, Art. 9385) disponível de E Merck and Co., Darmstadt, Alemanha; e em alumina neutra (Alumina N ICN, Akt. III ou IV) disponível de ICN Biomedicals GmbH, D-3440 Eschwege, Alemanha;
- (iv) os rendimentos são fornecidos apenas para ilustração e não são necessariamente o máximo atingível por desenvolvimento de processo diligente;
- (v) os espectros de RMN de protão são normalmente determinados a 200 MHz ou 250 MHz em sulfóxido de dimetilo-d<sub>6</sub> utilizando tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno, e são expressos como desvios químicos (valores delta) em partes por milhão relativamente a TMS utilizando abreviaturas convencionais para designação de picos principais: s, simpleto; m, multipletto; t, triplete; br, largo; d, dupletto; e
- (vi) éter refere-se a éter dietílico, THF a tetrahydrofurano, DMF a N,N-dimetilformamida, DMSO a sulfóxido de dimetilo, TFA a ácido trifluoroacético; HOBT a 1-hidroxibenzotriazole; e NBA a álcool m-nitrobenzílico.

f L A

(vii) Secar com papel PS refere-se à utilização de papel de separação de fases Whatman PS.

EXEMPLO 1 Trifluoroacetato de ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il] fenoxibutírico,

A uma suspensão agitada de 4-[(4-piridil)piperazin-1-il]fenol (1,02 g) em DMF anidra (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (dispersão de 60% em óleo mineral, 0,16 g) e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. À solução resultante foi adicionado 4-bromo-3-metilbutirato de etilo e a mistura foi agitada durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo partilhado entre água e diclorometano. O material insolúvel foi removido por centrifugação. A camada orgânica foi filtrada através de papel de separação de fases (Whatman IPS) e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica por eluição com metanol/diclorometano/amónia concentrada (50/950/5) para produzir 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]fenoxibutirato de etilo (0,27 g), que foi hidrolizado em metanol (3 mL) e hidróxido de sódio aquoso (1 N, 2 mL) durante 2 horas à temperatura ambiente. A solução foi evaporada e o resíduo purificado por HPLC de fase reversa (água/acetonitrilo/gradiente de TFA a 0,1%) para produzir um vidro que cristalizou sob trituração com éter para produzir o composto do título (0,08 g): p.f. 169-171°C; RMN( $d_6$ DMSO)  $\delta$  13,45 (1H, largo), 12,07 (1H, largo) 8,27 (2H,d), 7,28 (2H,d), 6,9 (4H,m), 3,80 (6H,m), 3,16 (4H,t), 2,45 (1H,m), 2,37 (1H,m), 2,12 (1H,m), 1,0 (3H,d); m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>. 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 55,2; H, 5,6; N, 8,9. Encontrado: C, 55,3; H, 5,6; N, 8,7%.

EXEMPLO 2

Formas de dosagem farmacêutica ilustrativas, adequadas para apresentação de compostos da invenção para utilização

f. l. A

terapêutica ou profilática incluem as seguintes, que podem ser obtidas através de procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica.

Tabela I	mg/comprimido
Ingrediente activo	1,0
Lactose Farmac. Eur.	93,25
Croscarmelose de sódio	4,0
Pasta de amido de milho (pasta aquosa a 5% p/v)	0,75
Estearato de magnésio	1,0

Tabela II	mg/comprimido
Ingrediente activo	50
Lactose	223,75
Croscarmelose de sódio	6,0
Amido de milho	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta aquosa a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

Tabela III	mg/comprimido
Ingrediente activo	100
Lactose	182,75
Croscarmelose de sódio	12,0
Pasta de amido de milho (pasta aquosa a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

Cápsula	mg/cápsula
Ingrediente activo	10
Lactose Farm. Eur.	488,5
Estearato de magnésio	1,5

Injecção	mg/mL
Ingrediente activo (sal de adição ácida)	1,0
Cloreto de sódio	9,0
Água purificada até 1,0 mL	

Lisboa, 07 de Setembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

*h - A*

## REIVINDICAÇÕES

1. Ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il] fenoxibutí-rico ou um éster ou amida deste metabolicamente lábil.
2. Ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il] fenoxibutí-rico ou um sal deste farmacêuticamente aceitável.
3. Ácido RS 3-metil-4-[4-(4-piridil)piperazin-1-il] fenoxibutí-rico.
4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, para utilização em terapia médica.
5. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, juntamente com um diluente ou transportador farmacêuticamente aceitável.
6. Utilização de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo a agregação de plaquetas.
7. Utilização de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença envolvendo a ligação de fibrinogénio a Glicoproteína IIb/IIIa.

Lisboa, 07 de Setembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

