

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 95.007**

**REQUERENTE:** HOECHST JAPAN LIMITED, japonesa, com sede em  
10-16, 8-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo,  
Japão

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPEU-  
TICOS CONTENDO DERIVADOS DE XANTINA E PARA A PRE-  
PARAÇÃO DESSES DERIVADOS"

**INVENTORES:** Toshizo Tanaka, Shoryo Mayashi e Yuko Morioka,  
residentes no Japão, e Dr. Ulrich Gebert, re-  
sidente na Alemanha Ocidental.

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

Japão em 16 de Agosto de 1989, sob o n.º. HEI-1-210187.



Descrição referente à patente de invenção de HOECHST JAPAN LIMITED, japonesa, industrial e comercial, com sede em 10-16, 8-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japão, (inventores: Toshizo Tanaka, Shoryo Mayashi e Yuko Morioka, residentes no Japão e Dr. Ulrich Gebert, residente na Alemanha Ocidental), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPÊUTICOS CONTENDO DERIVADOS DE XANTINA E PARA A PREPARAÇÃO DESSES DERIVADOS".

### Descrição

#### Antecedentes da presente invenção

##### (1) Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se à preparação de produtos farmacêuticos que são adequados para utilização no tratamento da úlcera péptica. A úlcera péptica é uma ulceração da membrana mucosa do estômago e/ou do duodeno; a membrana mucosa é lesada pela acção do ácido clorídrico e da pepsina devido à sua resistência diminuída em relação aos factores de agressão induzidos por várias causas, incluindo a tensão física e psicológica.

##### (2) Problemas que a presente invenção se propõe resolver

Até há muito pouco tempo, o bicarbonato de sódio e os compostos de alumínio foram utilizados para neutralizar o ácido gástrico como factor de agressão. Os fármacos geralmente utilizados agora para tratar a úlcera péptica incluem anti coli

nergicos, agentes gastro protectores, substâncias que aumentam o débito sanguíneo da mucosa, e antagonistas dos receptores  $H_2$ .

Os medicamentos utilizados no tratamento da úlcera péptica são ministrados durante longos períodos de tempo e por esse motivo devem ter efeitos colaterais mínimos e ao mesmo tempo devem possuir uma alta eficácia terapêutica. Todavia, os medicamentos actualmente disponíveis não são necessariamente satisfatórios no que respeita à segurança e à eficácia. Por outro lado, há outro problema associado com a utilização desses fármacos, nomeadamente, o da recaída da úlcera depois do tratamento ter sido interrompido. Por exemplo, os antagonistas dos receptores  $H_2$  são muito eficazes no que se refere a melhorar as úlceras gástricas e duodenais por inibirem a secreção ácida do estômago, mas as úlceras voltam com grande incidência logo que há paragem do tratamento com tais medicamentos.

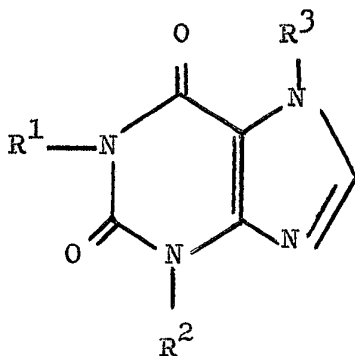
Por outro lado, a pentoxifilina, o composto de fórmula geral I em que  $R^1$  representa um grupo 5-exo-hexil e  $R^2$  e  $R^3$  são dois radicais metilo, já foi descrito por Vorobyev e Samsonov como sendo dotado de efeito anti-úlcera (Ter. Erkh. 57, 52-55, 1985). Por outro lado, foi descrito no pedido de patente japonesa nº. 225317/88 que os compostos representados pela fórmula geral I em que  $R^1$  representa um grupo 4-oxopentilo ou 5-oxohexilo,  $R^2$  representa um grupo etilo e  $R^3$  representa um grupo alquilo ( $C_2-C_4$ ), têm um efeito anti-úlcera superior ao da pentoxifilina.

Como resultado dos nossos estudos feitos em profundidade à procura de medicamentos superiores para o tratamento da úlcera péptica, descobriu-se que certos derivados específicos da xantina têm uma alta eficácia e suficiente segurança para serem adoptados como novos medicamentos adequados para uso no tratamento da doença ulcerosa, incluindo as irritações da mucosa gastro-intestinal causadas por certos medicamentos, tais como os agentes anti-inflamatórios não esteróides.

#### Descrição pormenorizada da invenção

Assim, a presente invenção proporciona agentes terapêuticos para o tratamento da úlcera péptica que contêm como

ingrediente activo, pelo menos um composto de fórmula geral I.

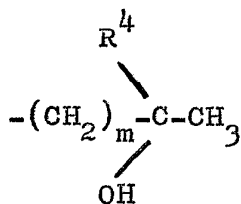


em que um dos radicais  $R^1$  e  $R^3$  representa um grupo  $-(CH_2)_m-\overset{R^4}{\underset{OH}{C}}-CH_3$

(em que m representa um inteiro compreendido entre 1 e 5,  $R^4$  representa um grupo alquilo ( $C-C_4$ ));

o outro radical  $R^1$  ou  $R^3$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquênico ( $C_3-C_6$ ) ou um grupo alquilo ( $C_1-C_8$ ) que pode ser substituído com o máximo de 2 grupos hidroxilo ou um grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ); e  $R^2$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ).

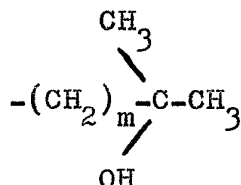
Neste contexto, dá-se preferência aos agentes terapêuticos que contêm pelo menos um composto de fórmula geral I em que qualquer dos radicais  $R^1$  ou  $R^3$  representa um grupo



(em que m é 3, 4 ou 5 e  $R^4$  representa um radical metilo ou etilo); o outro dos dois radicais  $R^1$  ou  $R^3$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquênico ( $C_3-C_4$ ) ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) opcionalmente substituído com o máximo de 2 grupos hidroxilo ou um grupo alcoxi ( $C_1-C_2$ ); e  $R^2$  representa metilo ou etilo.

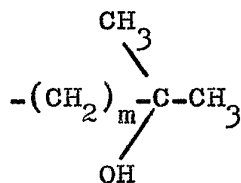
De acordo com outro aspecto preferencial da presente invenção, faz-se a descrição de agentes terapêuticos que

contêm pelo menos um dos compostos de fórmula I em que um dos radicais R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> representa um grupo:



(em que m é 4 ou 5); o outro radical R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> representa um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou é opcionalmente substituído com um grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) e R<sup>2</sup> representa um grupo metilo.

Entre estes agentes terapêuticos, os mais particularmente preferidos são os que contêm pelo menos um dos compostos de fórmula I em que R<sup>1</sup> representa um grupo



(em que m é 4 ou 5); R<sup>3</sup> representa um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou é opcionalmente substituído com um grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), e R<sup>2</sup> representa um grupo metilo.

A presente invenção diz também respeito aos novos derivados da xantina tri-substituída da fórmula geral I na qual R<sup>2</sup> representa um grupo etilo; e em que a)

R<sup>1</sup> representa um grupo 6-hidroxi-6-metil-heptilo e

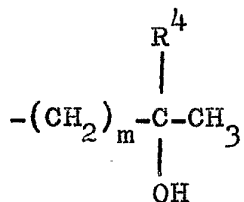
R<sup>3</sup> representa um grupo etilo, propilo ou isopropilo;  
ou b)

R<sup>1</sup> representa um grupo 5-hidroxi-5-metil-hexilo e

R<sup>3</sup> representa um grupo etilo ou butilo.

De acordo com outro dos seus aspectos, a presente invenção diz respeito a novos compostos xantínicos de fórmula geral I em que um dos radicais

R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa o grupo:



(em que m é um número inteiro de 1 a 5 e R<sup>4</sup> representa um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>));

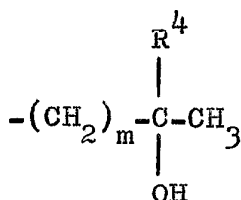
o outro dos radicais

R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa um grupo alquênico(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); e

R<sup>2</sup> representa um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

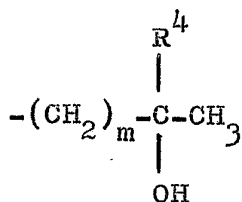
excluindo o composto 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

A presente invenção diz respeito em particular aos derivados da xantina de fórmula geral I em que um dos radicais R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa um grupo:



em que m é o número inteiro 3, 4 ou 5 e R<sup>4</sup> representa um grupo metilo ou etilo); o outro radical R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> representa um grupo alquênico(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>); e R<sup>2</sup> representa um grupo metilo ou etilo; excluindo o composto 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

Os derivados da xantina de acordo com a fórmula I são particularmente preferidos se um dos dois radicais R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> representa um grupo:



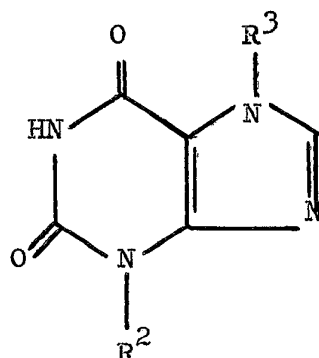
(em que  $m$  é um número inteiro até 4 e  $R^4$  representa um grupo metilo); o outro radical  $R^1$  ou  $R^3$  representa um grupo alilo ou butenilo; e  $R^2$  representa um grupo metilo ou etilo; excluindo o composto 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

Os compostos usados como ingredientes activos são caracterizados pelo seu grupo hidroxi-alquilo terciário e diferem neste ponto dos derivados da xantina que têm um grupo oxoalquilo cuja actividade anti-úlcerosa já foi publicada. Estes compostos são eficazes no tratamento da úlcera causada por substâncias necrosantes como o etanol e as causadas pela ansiedade psíquica (stress), sendo especialmente eficazes neste último caso.

Os compostos usados como ingredientes activos na presente invenção são preparados de acordo com os métodos descritos no pedido de Patente Japonesa em curso (JP-LOP) 501149/88, que corresponde à Patente Europeia 268 585. Os novos compostos são preparados por métodos conhecidos a partir de compostos conhecidos, em analogia com os métodos descritos, por exemplo, na referida JP-LOP ou ainda no pedido internacional publicado sob a égide do Tratado de Cooperação de Patentes WO 87/00523. Existe um método conveniente que consiste na introdução do radical  $R^1$  por alquilação. A alquilação é efectuada fazendo reagir um composto de fórmula geral I em que o radical  $R^1$  ou  $R^3$  representa um átomo de hidrogénio com um agente de alquilação como por exemplo o composto  $R^1$ -halogéneo em meio alcalino.

De modo mais pormenorizado, os novos derivados xantínicos tri-substituídos de fórmula geral I, em que o radical  $R^2$  representa um grupo etilo, e em que

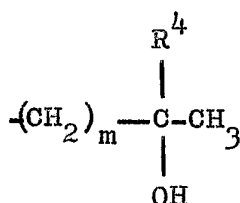
- a)  $R^1$  representa um grupo 5-hidroxi-5-metil-heptilo e  $R^3$  representa um grupo etilo, propilo ou isopropilo, ou
- b)  $R^1$  representa um grupo 5-hidroxi-5-hexilo e  $R^3$  representa um grupo etilo ou butilo, são preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral II



(II)

na qual os radicais  $R^2$  e  $R^3$  possuem as significações definidas antes, em presença de um agente alcalino ou sob a forma de um sal, sendo então a seguir alquilado com um agente de alquilação de fórmula  $R^1-X$ , em que  $R^1$  possui as significações definidas antes e X representa um átomo de halogéneo ou em éster do ácido sulfónico ou um éster do ácido fosfórico, para proporcionar um composto de fórmula geral I.

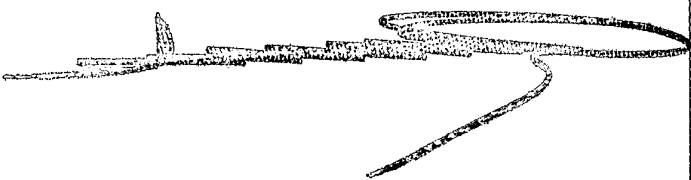
A presente invenção também diz respeito a um processo já definido antes que se caracteriza por preparar um composto de acordo com a fórmula I, em que um dos radicais  $R^1$  ou  $R^3$  representa o grupo



(em que m representa um inteiro compreendido entre 1 e 5 e  $R^4$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ )); o outro radical  $R^1$  ou  $R^3$  representa um grupo alqueno ( $C_3-C_6$ ); e  $R^2$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); exclui-se o composto 7-(3-butenil)-1-(5-5-hidroxi-5-metilhexilo)-3-metilxantina.


A reacção dos derivados da xantina di-substituídos de fórmula II, com os agentes de alquilação, efectua-se geralmente num agente dispersante ou num solvente que seja inerte em relação aos compostos que participam na reacção. Os agentes dispersantes ou os solventes possíveis são, em particular, os solventes apróticos dipolares, como por exemplo a formamida, a





dimetilformamida, a dimetilacetamida, e N-metil-pirrolidona, a tetrametilureia, a triamida do ácido hexametilfosfórico, o dimetilsulfóxido, a acetona e a butanona; no entanto, é também possível usar alcoóis como o metanol, o etileno-glicol e os correspondentes ésteres mono- e di-alquílicos, em que o grupo alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono mas que em conjunto não têm mais do que 5 átomos de carbono, o etanol, o propanol, o isopropanol e diversos butanóis; os hidrocarbonetos, como o benzeno, o tolueno ou os xilenos; os hidrocarbonetos halogenados, como o cloreto de metileno ou o clorofórmio; a piridina e misturas dos solventes referidos ou suas misturas com água.

As reacções de alquilação são vantajosamente efetuadas em presença de um agente condensador alcalino. Os agentes que são adequados para este fim são, por exemplo, os hidróxidos, carbonatos, hidretos e alcoolatos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, e as bases orgânicas como as trialquilaminas (por exemplo a trietil- ou a tributil-amina), os hidróxidos de fosfónio ou de amónio quaternário e as resinas reticuladas com grupos estáveis de amónio ou de fosfónio opcionalmente substituídos. Todavia os derivados da xantina podem também ser utilizados na reacção de alquilação de maneira directa sob a forma dos seus sais separadamente preparados, por exemplo, sais de metais alcalinos, de metais alcalino-terrosos ou de amónio ou fosfónio opcionalmente substituídos. Os compostos xantínicos di-substituídos podem além disso ser adequadamente alquilados simultaneamente na presença dos agentes condensadores orgânicos anteriormente referidos e sob a forma dos seus sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos com a ajuda dos denominados catalisadores de transferência de fase, como por exemplo as aminas terciárias, os sais de fosfónio ou de amónio quaternário ou os ésteres em coroa, preferencialmente num sistema bifásico sob as condições de catálise de transferência de fase. Os catalisadores de transferência de fase adequados, que se encontram na sua generalidade comercialmente acessíveis são, entre outros, os sais de tetra-alquil( $C_1-C_4$ ) - e de metil-trioctil-amónio e -fosfónio, os sais de metil, de meristil, de fenil e de benzil-trialquil( $C_1-C_4$ )- e de cetil-trimetil-amónio e os sais de alquil( $C_1-C_{12}$ ) - e de benzil-trifenil-fosfónio, tendo-se veri



ficado, como regra, que destes compostos os mais eficazes são aqueles que têm um catião mais volumoso e uma estrutura mais simétrica.

A introdução do radical  $R^1$  pelos processos descritos antes é em geral efectuada a uma temperatura de reacção compreendida entre  $0^\circ C$  e o ponto de ebulição do meio utilizado nessa reacção, preferencialmente entre  $20^\circ C$  e  $130^\circ C$ , se apropriado sob pressão aumentada ou reduzida, mas em geral à pressão atmosférica, o que torna possível que o tempo de reacção varie entre menos de 1 hora e várias horas.

Os agentes terapêuticos são preparados juntando adequadamente pelo menos um composto de fórmula I com pelo menos um veículo e/ou excipiente de tipo habitual, sob uma forma adequada para administração.


As vias de administração possíveis para os compostos desta invenção são a oral, a intravenosa, a subcutânea, a intramuscular, e a rectal. A dose clínica é de cerca de 100-900 mg/60 Kg de peso corporal, preferencialmente cerca de 300-600 mg/60 Kg de peso corporal.

As formulações utilizadas são as pastilhas, as pastilhas revestidas com açúcar, as cápsulas, as pílulas, os pós, os grânulos, os supositórios, e as injecções. As pastilhas, as pastilhas revestidas com açúcar, as cápsulas, e os grânulos são desejáveis para administração oral, as injecções para administração parentérica e os supositórios para administração rectal.

Os compostos da invenção podem ser utilizados caca um como um princípio activo isolado ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento de úlcera péptica, incluindo os anti-ácidos.

Para injecções, utiliza-se o pó para injecções. Neste caso, os compostos desta invenção são dissolvidos em água contendo um ou mais excipientes hidro-solúveis adequados tais como o manitol, a sacarose, a lactose, a maltose, a glicose, e a frutose.

Depois coloca-se a solução no frasco ou na âmpola



que são selados após liofilização do seu conteúdo.

Para a administração oral, pode acrescentar-se para além das formulações que foram referidas anteriormente, uma preparação que seja de revestimento entérico. Neste caso, as pastilhas, os grânulos, ou os microgrânulos são preparados utilizando-se os seguintes aditivos de acordo com o que for necessário: excipientes tais como o manitol, a sacarose, a lactose, a maltose, o amido, a sílica, e o fosfato de cálcio; lubrificantes tais como o talco e o estearato de magnésio; ligantes tais como a carboximetilcelulose de sódio, a metilcelulose, a gelatina, e a goma arábica; e agentes desintegrantes tais como a carboxi-metilcelulose de cálcio. As pastilhas, os grânulos ou os microgrânulos são depois revestidos com uma ou mais das bases entéricas com que se junta, se necessário, um corante tal como o dióxido de titânio. As bases para um revestimento entérico incluem o ftalato de acetato de celulose, e o ftalato de hidroxipropil-metil-celulose. O acetil-succinato de hidroxipropil-metil-celulose, o ftalato de álcool polimilico, os copolímeros do anidrido de maleico/estereno, os copolímeros do ácido maleico/estireno, os copolímeros do ácido metacrílico/metacrilato de metilo e os copolímeros do ácido metacrílico/acrilato de metilo. Os grânulos ou os microgrânulos com revestimento entérico são utilizados para encher cápsulas.

As cápsulas de revestimento entérico podem ser obtidas por um revestimento de cápsulas preparadas por métodos convencionais com uma ou mais das bases entéricas anteriormente referidas ou pela preparação de cápsulas com uma base entérica apenas ou com uma mistura de gelatina.

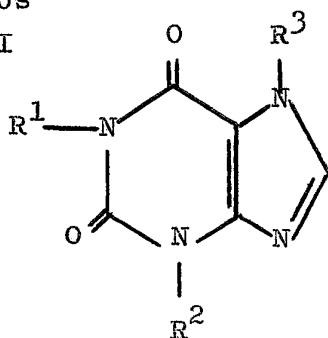
Os supositórios podem ser preparados como se segue. Os compostos desta invenção são misturados homogeneamente com (a) uma base lipofílica como por exemplo a manteiga de cacau ou aditivos sólidos em várias proporções ou (b) uma base hidrofílica tal como o polietileno glicol ou o glicerol. A mistura contendo os compostos desta invenção é posta em moldes.

A proporção em peso existente entre os ingredientes activos da fórmula I e o respectivo veículo ou excipiente pode variar dentro de amplos limites; de preferência tal propor-

ção situa-se entre 1:100 e 100:1, aproximadamente.

Os efeitos anti-úlceras e o perfil toxicológico dos compostos da presente invenção são os que se indicam a seguir. Os compostos testados constam do quadro 1. A propentofilina, que é o composto 1-(5'-oxo-hexil)-3-metil-7-propil-xantina, cuja actividade anti-úlceras está descrita no pedido de Patente Japonesa nº. 225317/88 e é superior à da pentoxifilina, foi usada com fármaco de referência nos estudos farmacológicos.

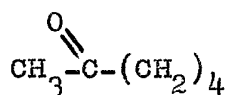
Quadro 1: Compostos de fórmula geral I (conhecidos e novos)



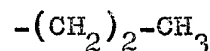
Composto Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{C} - (\text{CH}_2)_4 - \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2	Do.	Do.	-CH <sub>3</sub>
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{C} - (\text{CH}_2)_3 - \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{C} - (\text{CH}_2)_5 - \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>

5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH <sub>3</sub>	-H
6	Do.	Do.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	-CH <sub>3</sub>
8	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Do.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$
10	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Do.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
14	Do.	Do.	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$
15	Do.	Do.	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	$-\text{C}_2\text{H}_5$
17	Do.	Do.	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$
18	Do.	Do.	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
19	Do.	Do.	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
20	Do.	$-\text{CH}_3$	Do.
21	$\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$

22<sup>a</sup>

Do.



<sup>a</sup> COMPOSTO DE REFERÊNCIA (PROPENTOFILINA)

1. Efeitos Anti-úlceras

1.1 Efeito protector na úlcera gástrica induzida pela restrição de movimentos e pela imersão em água como causas de tensão psíquica no rato.

Utilizou-se ratos Sprague-Dawley de sexo masculino no pesando 250 a 300 g cada um, em grupos de 5 a 35. Administraram-se os compostos aos animais por via oral após um período de jejum de uma noite inteira. Imediatamente a seguir, sob o efeito de uma anestesia leve pelo éter, os animais foram colocados numa caixa que restringia os seus movimentos e imergidos em água a 23° C durante 6 a 7 horas. Os animais foram depois sacrificados, e os seus estômagos foram isolados, preenchidos com 8 ml de formalina a 1% durante 10 minutos, abertos ao longo da grande curvatura e examinados para se detectar a presença de erosões gástricas. O maior eixo de cada erosão induzida na secção glandular do estômago foi medido, e a soma dos comprimentos foi definida como um índice de ulceração. Os resultados estão resumidos no quadro 2

Quadro 2: Efeito protector contra as úlceras gástricas induzidas pela tensão psíquica em ratos.

Composto	Dose (mg/kg, p.o.)	Nº de animais	Índice de ulceração (mm)	Inibição (%)
Controlo (Água destilada)	0	35	26.0 ± 2.2	-
1	10	5	8.7±1.6**	66.5
2	10	5	6.5±1.6**	75.0
3	10	5	12.8±2.5*	50.8

5	10	5	7.5±2.0**	71.2
7	10	5	15.8±4.4	39.2
8	10	5	12.1±2.9*	53.5
9	10	5	17.8±3.3	31.5
10	10	5	17.8±3.3	31.5
11	10	5	16.0±3.8	38.5
13	10	5	5.0±1.0**	80.8
16	10	6	6.8±1.6**	73.8
18	10	5	6.9±2.1*	73.5
19	10	9	10.2±2.4	60.8
20	10	5	10.6±3.0	59.2
<hr/>				
22 <sup>a</sup>	10	5	18.4±3.0	29.2
<hr/>				
Controle (10% EtOH)	0	19	32.9±3.3	-
6	10	5	17.4±4.5*	47.1
14	10	5	4.8±1.7**	85.4
15	10	5	6.6±1.6**	79.9
17	10	5	12.5±3.3**	62.0

<sup>a</sup>Composto de referência (propentofilina)

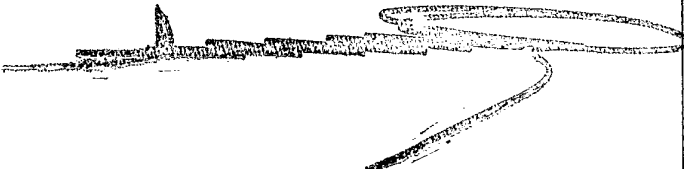
\*\*P < 0.01. \*P < 0.05 (P = significação estatística)

Cada valor representa a média ± D.P. (desvio padrão)

### 1.2 Efeito protector na úlcera gástrica induzida pelo etanol no rato

Utilizou-se ratos Sprague-Dawley do sexo masculino, pesando 300-400 g cada um, em grupos de 4 a 36. Depois do je




  
 jum de uma noite inteira administrou-se os compostos aos animais, por via oral. Trinta minutos depois receberam álcool absoluto (1 ml/corpo) por via oral e foram sacrificados após decorrerem 60 minutos. O estômago foi removido e examinado, procurando-se as erosões existentes. O índice de úlcera foi obtido do mesmo modo descrito em 1.1. Os resultados estão resumidos no quadro 3.

Composto	Dose (mg/kg, p.o.)	Nº de animais	Índice de ulceração (mm)	Inibição (%)
Controlo (água destilada)	0	36	93.1±8.9	-
1	10	4	12.0±6.9***	87.1
2	10	5	23.5±7.0***	74.8
4	10	5	21.2±8.4***	77.2
12	10	5	26.1±10.8***	72.0
13	10	5	15.7±9.4***	83.1
16	10	5	17.0±7.1*	81.7
18	10	5	16.8±7.1***	82.0
19	10	5	5.2±2.0	94.4
21	10	5	19.2±9.2	79.4
<hr/>				
Controlo 10% EtOH	0	33	78.9±8.5	
14	10	5	3.7±1.1***	95.3
15	10	5	4.2±2.2***	94.7
17	10	5	13.0±8.3*	83.5
22 <sup>a</sup>	10	5	34.7±8.4	62.7

<sup>a</sup>Composto de referência (propentofilina)

\*\* P < 0.01, \* P < 0.05 (P = significação estatística)

Cada valor representa a média  $\pm$  D.P.

## 2. Perfil Toxicológico

O valor da CL<sub>50</sub> por via oral do composto 5 no murganho foi superior a 2,500 mg/Kg. Os valores da DL<sub>50</sub> por via intravenosa ou por via intraperitoneal dos compostos descritos pela presente invenção e do composto de referência (propentofilina) no murganho são os que constam no quadro 4.

Composto N <sup>o</sup> .		DL <sub>50</sub> (mg/kg)
1	100-200	(i.v.)
2	>200	(i.v.)
3	>200	(i.v.)
4	100-200	(i.v.)
5	>200	(i.v.)
6	150-300	(i.p.)
7	>200	(i.v.)
8	100-200	(i.v.)
9	>100	(i.v.)
10	>200	(i.v.)
11	150-300	(i.p.)
12	300-600	(i.p.)
13	>200	(i.v.)
14	>200	(i.v.)
15	>600	(i.p.)
16	>200	(i.v.)
17	>600	(i.p.)
18	>200	(i.v.)

19	>100	(i.v.)
20	>100	(i.v.)
21	-	
<hr/>		
22 <sup>a</sup>	107 (100-116)	(i.v.)
	296 (272-323)	(i.p.)
<hr/>		

a) Composto de referência (propentofilina)

Os exemplos da invenção são descritos seguidamente.

Exemplo 1

Preparação de 3,7-dimetil-1-hidroxi-6-metil-heptil)-xantina (composto 13).

Misturou-se e agitou-se 6,2 g de 3,7-dietil-xantina, 4,1 g de carbonato de potássio e 6,6 g de 1-bromo-6-hidroxi-6-metil-heptano em 100 ml de dimetilformamida a 120° C durante 18 horas. Filtrou-se a mistura a quente com sucção e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para recristalização final a partir de éter di-isopropílico com adição de éter do petróleo.

$C_{17}H_{28}N_4O_3$  (peso molecular = 336.4)

Ponto de fusão: 82-84° C

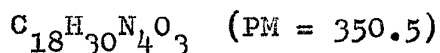
Análise: calculado: C 60.69% H 8.39% N 16.65%  
 encontrado: C 60.84% H 8.46% N 16.70%

Por um processo análogo ao do exemplo 1, foram obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 2

3-etil-1-(6-hidroxi-6-metil-heptil)-7-propil-xantina (Composto 14)

Este composto foi preparado tal como se descreveu no exemplo 1 utilizando a 3-etil-7-propil-xantina como substância inicial.



Ponto de fusão: 62-64° C

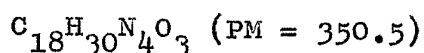
Análise: calculado: C 61.69% H 8.63% N 15.99%

encontrado: C 61.71% H 8.85% N 16.05%

Exemplo 3

3-etil-1-(6-hidroxi-6-metil-heptil)-7-isopropil-xantina (Composto 15).

Este composto foi sintetizado a partir da 3-etil-7-isopropil-xantina de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 e procedeu-se à recristalização do produto final a partir do acetato de etilo.



Ponto de fusão: 104-106° C

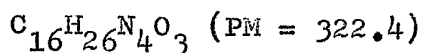
Análise: Calculado: C 61.69% H 8.63% N 15.99%

encontrado: C 61.69% H 8.77% N 15.97%

Exemplo 4

3,7-dietil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-xantina (Composto 16)

Este composto foi obtido de acordo com o método descrito no Exemplo 1, a partir de 3,7-dietil-xantina e de 1-cloro-5-hidroxi-5-metil-hexano, fazendo-se a recristalização do produto final a partir do éter di-isopropílico.



Ponto de fusão: 72-73° C

Análise: calculado: C 59.60% H 8.13% N 17.38%

encontrado: C 59.58% H 8.27% N 17.48%

Exemplo 5

7-butil-3-etil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-xantina (Composto 17)

De acordo com o Exemplo 1, fez-se reagir 7-butil-3-etil-xantina com 1-cloro-5-hidroxi-5-metil-hexano; após o isolamento, fez-se a recristalização do produto final a partir de uma mistura de acetato de etilo e éter do petróleo.

$C_{18}H_{30}N_4O_3$  (PM = 350.5)

Ponto de fusão: 56-57° C

Análise: calculado: C 61.69% H 8.63% N 15.99%  
encontrado: C 61.50% H 8.76% N 16.24%

Exemplo 6

7-aliil-3-etil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-xantina (Composto 19)

Este composto foi preparado tal como se descreveu no Exemplo 1 a partir de 7-aliil-3-etil-xantina e de 1-cloro-5-hidroxi-5-metil-hexano e recristalizando o produto final a partir de éter di-isopropílico com adição de algum acetato de etilo.

$C_{17}H_{26}N_4O_3$  (PM = 334.4)

Ponto de fusão : 69-70° C

Análise: calculado: C 61.06% H 7.84% N 16.75%  
encontrado: C 60.92% H 7.89% N 16.81%

Exemplo 7

7-aliil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina (Composto 20)

Este composto foi obtido fazendo reagir a 7-aliil-3-metil-xantina com 1-cloro-5-hidroxi-5-metil-hexano por um processo análogo ao do Exemplo 1.

Ponto de fusão: 67-69° C

Análise: calculado: C 59.98% H 7.55% N 17.49%  
encontrado: C 60.22% H 7.66% N 17.66%

Exemplo 8

1-(3-butenil)-3-etil-7-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-xantina (Composto 21)

Este composto foi sintetizado de acordo com o método do Exemplo 1 a partir de 3-etil-7-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-xantina e de 1-bromo-3-butenol. O produto final recristalizou a partir de uma mistura de acetato de etilo e de éter do petróleo.

$C_{18}H_{28}N_4O_3$  (PM = 348.5)

Ponto de fusão: 53-55° C

Análise: calculado: C 62.04% H 8.10% N 16.08%

encontrado: C 61.98% H 8.29% N 16.08%

#### Exemplo 9

Preparou-se uma formulação injectável do modo a seguir descrito. Adicionou-se o composto 2 (20 g) e cloreto de sódio (16 g) a uma quantidade de água destilada para injeção de modo a que o volume final fosse de 2 000 ml. Filtrou-se a solução através de um filtro "Millipore" de 0,22 µm e dividiu-se em volumes de 5 ml que foram colocados em ampolas de 5 ml, que foram seladas e esterilizadas numa autoclave.

#### Exemplo 10

Procedeu-se à preparação de comprimidos contendo cada um 115 mg do Composto 2 por um método convencional a partir de uma mistura de 500 g do Composto 2 com 250 g de lactose, 150 g de amido de milho, 150 g de carboximetilcelulose de cálcio, 42 g de talco, 5 g de estearato de magnésio, e 3 g de sílica. Os comprimidos foram revestidos com uma suspensão contendo 500 ml de água, 40 g de hidroxipropilmetilcelulose, 2 g de polietilenoglicol com o peso molecular médio de 6000, 3,5 g de dióxido de titânio e 3 g de talco.

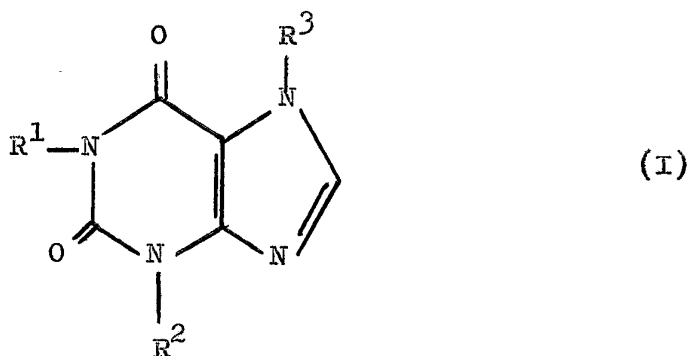
#### Efeitos da invenção

Tal como o revelaram os estudos anteriormente descritos, os compostos de acordo com a presente invenção possuem potentes efeitos anti-úlceras e baixa toxicidade. Por exemplo, o Composto 2 é 2,5 vezes mais eficaz que a propentofilina na melhoria das úlceras gástricas induzidas pela tensão psíquica. Os compostos de acordo com a presente invenção, além do Composto 2, têm também um efeito anti-úlceras idêntico ou mais potente que o da propentofilina.

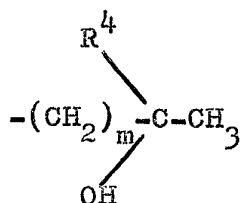
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um agente terapêutico para o tratamento de doenças de úlceras pepticas caracterizado por se incorporar, como ingrediente activo, na gama 1: :100 até 100:1, pelo menos um composto de fórmula geral I



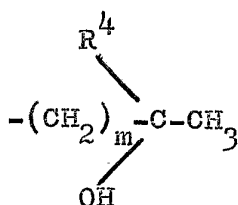
em que um de  $R^1$  e  $R^3$  é



(em que  $m$  é 1-5,  $R^4$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); o outro de  $R^1$  e  $R^3$  é hidrogénio, alqueno ( $C_3-C_6$ ) ou alquilo ( $C_1-C_8$ ) que pode ser substituído com até dois grupos hidroxilo ou um grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ); e  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ) numa forma adequada para administração.

- 2ª -

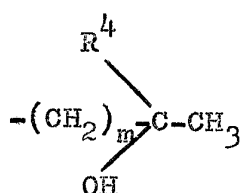
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula I um de  $R^1$  e  $R^3$  representar



(em que m é 3,4 ou 5 e R<sup>4</sup> representa metilo ou etilo); o outro de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representar hidrogénio, alquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) ou alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente substituído com até 2 grupos hidroxilo ou um grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); e R<sup>2</sup> representar metilo ou etilo.

- 3ª -

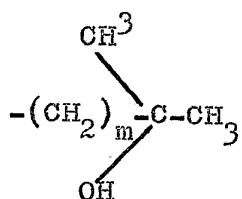
Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por na fórmula geral I um de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representar



(em que m é 4 ou 5); o outro de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou ser opcionalmente substituído com um grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) e R<sup>2</sup> ser etilo.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por na fórmula geral I, R<sup>1</sup> representar

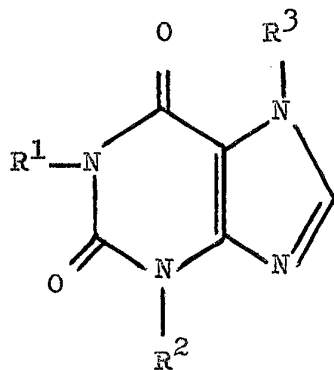


(em que m é 4 ou 5); R<sup>3</sup> representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou ser opcionalmente substituído com um grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) e R<sup>2</sup> ser etilo.

- 5ª -

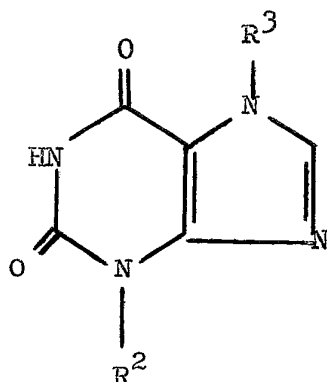
Processo para a preparação de derivados de xantina trisubstituídos da fórmula I





(I)

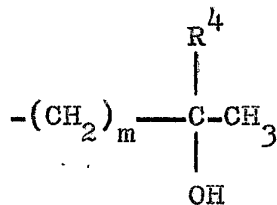
na qual  $R^2$  representa etilo e a)  $R^1$  representa 6-hidroxi-6-metil-heptilo e  $R^3$  representa etilo, propilo ou isopropilo, ou b)  $R^1$  representa 5-hidroxi-5-metil-hexilo e  $R^3$  representa etilo ou butilo, caracterizado por um composto da fórmula II



em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as significações anteriores, na presença de um agente básico ou na forma de um sal, ser alquilado com um agente de alquilação  $R^1-X$  em que  $R^1$  tem as significações anteriores e  $X$  representa halogéneo, um éster de ácido sulfónico ou um éster de ácido fosfórico, para se obter um composto de fórmula I.

- 6ª -

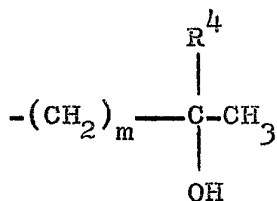
Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar o composto de fórmula I no qual um de  $R^1$  e  $R^3$  representa



(em que m é um número inteiro de 1-5 e R<sup>4</sup> representar um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)); o outro de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa alquênilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); e R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); excluindo 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

- 7<sup>a</sup> -

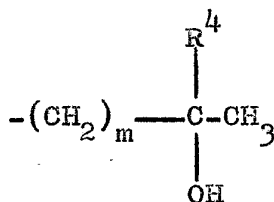
Processo de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado por se preparar o composto de fórmula I no qual um de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa



(em que m é um número inteiro 3, 4 ou 5 e R<sup>4</sup> representa metilo ou etilo); o outro de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa alquênilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>); e R<sup>2</sup> representa metilo ou etilo; excluindo 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

- 8<sup>a</sup> -

Processo de acordo com as reivindicações 5, 6 e 7, caracterizado por se preparar o composto de fórmula I, no qual um de R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representa



= 25 =

(em que  $m$  é um número inteiro  $\leq 4$  e  $R^4$  representa metilo); o outro de  $R^1$  e  $R^3$  representa alilo ou butenilo; e  $R^2$  representa metilo ou etilo; excluindo 7-(3-butenil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantina.

A requerente reivindica a prioridade do pedido japonês apresentado em 16 de Agosto de 1989, sob o número HEI-1-210187.

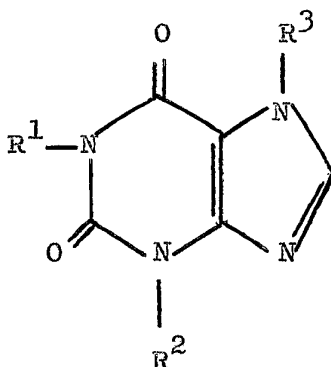
Lisboa, 16 de Agosto de 1990  
O AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



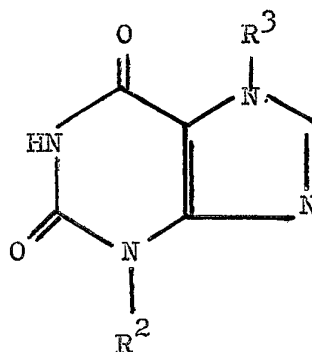
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES TERAPEUTICOS CONTENDO  
DERIVADOS DE XANTINA E PARA A PREPARAÇÃO DESSES DERIVADOS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de xantina trissubstituídos da fórmula I



na qual  $R^2$  representa etilo e a)  $R^1$  representa 6-hidroxi-6-metil-heptilo e  $R^3$  representa etilo, propilo ou isopropilo, ou b)  $R^1$  representa 5-hidroxi-5-metil-hexilo e  $R^3$  representa etilo ou butilo, que compreende alquilar-se um composto da fórmula II



em que  $R^2$ ,  $R^3$  têm as significações anteriores, na presença de um agente básico ou na forma de um sal, com um agente de alquilação  $R^1-X$  em que  $R^1$  tem as significações anteriores e  $X$  representa halogéneo, um éster de ácido sulfônico ou um éster de ácido fosfórico, para se obter um composto de fórmula I.