

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

**N.º 85 020**

**REQUERENTE:** ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima, francesa, com sede em 35, Bd, des Invalides, 75007 Paris, França.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 4-FENIL 4-OXO 2-BUTENÓICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

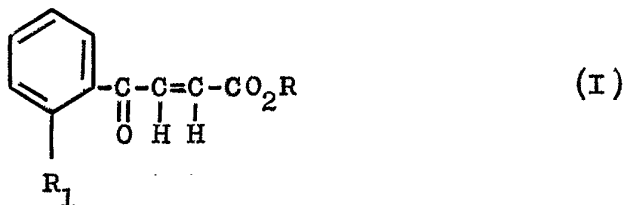
**INVENTORES:** Fernando Barzaghi e Alina Butti.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Itália 6 de Junho de 1986, sob o nº 20703 A/86.

Memória descritiva referente à patente de invenção de ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 35, Bd des Invalides, 75007 Paris, França, (inventores: Fernando Barzaghi e Alina Butti, residentes na Itália), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO 4-FENIL 4-OXO 2-BUTENÓICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção tem por objectivo um processo para a preparação, em todas as formas estereoisómeras possíveis, de compostos com a fórmula (I):



na qual  $R_1$  representa um radical alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono,  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas.

Quando R representa um radical alquilo, trata-se de preferência do radical metilo, etilo, n-propilo, iso

propilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo ou n-pentilo.

$R_1$  representa de preferência um radical metoxi, etoxi ou n-propoxi.

Os produtos de fórmula I possuem uma dupla ligação e podem apresentar-se sob a forma de isómeros E ou Z e estes diferentes isómeros entram bem entendido no âmbito da invenção.

Os sais alcalinos ou alcalino-terrosos dos produtos de fórmula (I) na qual R representa um átomo de hidrogênio, podem ser os sais de sódio, de potássio, de lítio ou de cálcio.

Os sais de aminas dos produtos de fórmula (I) na qual R representa um átomo de hidrogênio, são os sais de aminas habituais. Entre as aminas habituais, podem citar-se as monoalquilaminas, como por exemplo a metilamina, etilamina, propilamina, dialquilaminas como por exemplo dimetilamina, di-etilamina, di-n-propilamina, trialquilaminas, como por exemplo trietilamina. Podem citar-se igualmente a piperidina, morfolina, piperazina e pirrolidina.

A invenção tem mais particularmente por objecto um processo para a preparação de compostos de fórmula I tal como acima definidos, para os quais R representa um átomo de hidrogênio bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amônio ou de aminas bem como aqueles em que  $R_1$  representa um grupo metoxi.

Entre os compostos obtidos de acordo com o processo da invenção, pode citar-se em particular o ácido (E) 4-(2-metoxifenil) 4-oxo 2-butenóico bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amônio ou de aminas.

A parte experimental exposta a seguir mostra

que os produtos obtidos de acordo com a invenção apresentam propriedades farmacológicas muito mais interessantes que o ácido 4-fenil 4-oxo 2-butenóico descrito como medicamento na patente francesa 2.515.038.

Os compostos de fórmula I bem como os seus sais apresentam propriedades interessantes do ponto de vista farmacológico: manifestam uma importante actividade antiulcerosa nas infecções do sistema digestivo. Além disso, manifestam quando em contacto com a mucosa gástrica, uma actividade antissecretória e uma actividade citoprotectora.

Estas propriedades justificam a utilização dos compostos de fórmula I bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, como medicamentos.

Entre os medicamentos de acordo com a presente invenção, podem citar-se em particular o ácido (E) 4-(2-metoxifenil) 4-oxo 2-butenóico, bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas farmacologicamente aceitáveis.

Os medicamentos de acordo com a invenção encontram a sua utilização na terapêutica humana ou animal, nomeadamente no tratamento de hipercloridrias, úlceras gástricas e gastro-duodenais, gastrites, hérnias hiatais, afecções gástricas e gastro-duodenais acompanhadas de hiperacidez gástrica.

A posologia, variável de acordo com o produto utilizado e a afecção em causa, pode ser por exemplo de 0,05 a 2 g por dia no adulto por via oral.

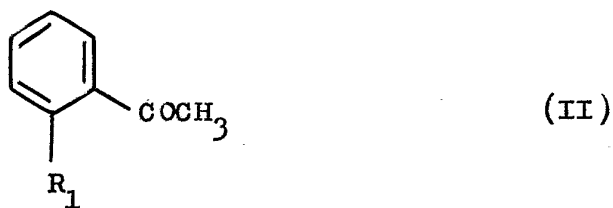
Os medicamentos de acordo com a invenção podem ser utilizados para preparar composições farmacêuticas que os contêm a título de princípio activo.

Estas composições são obtidas de modo a poderem ser administradas por via digestiva ou parenteral.

Elas podem ser sólidas ou líquidas e apresentarem-se nas formas farmacêuticas correntemente utilizadas em medicina humana ou animal, como por exemplo, comprimidos simples ou drageificados, geleias, granulados, supositórios, preparações injectáveis; elas são preparadas de acordo com os processos habituais.

O ou os princípios activos, podem ser incorporados nessas composições com excipientes habitualmente utilizados nestas composições farmacêuticas, como por exemplo talco, goma arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, manteiga de cacau, veículos aquosos ou não aquosos, gorduras de origem animal ou vegetal, derivados parafínicos, glicóis, diversos agentes molhantes, dispersantes ou emulsionantes, conservantes.

O processo para a preparação dos compostos de fórmula (I), objecto da presente invenção, é caracterizado por se fazer reagir o ácido glioxílico com um derivado de fórmula (II):



na qual  $R_1$  conserva a sua significação anterior, na presença de um agente desidratante, para se obter o composto de fórmula (I) correspondente que se submete, se desejado, ou à acção de uma base para se obter o sal, ou à acção de um agente de esterificação para se obter um composto de fórmula I na qual R representa um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono.

A invenção tem ainda por objecto uma variante

do processo anterior caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (III):



(III)

na qual R<sub>1</sub> conserva a sua significação anterior com o anidrido maleico para se obter o composto de fórmula I correspondente na qual R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio.

Num modo de realização preferida do processo da invenção:

- o agente de desidratação é um ácido como, por exemplo, o ácido acético;
- a base à qual se submete, se desejado, o composto de fórmula I na qual R representa um átomo de hidrogênio é, por exemplo, o hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de cálcio, etilato de sódio, etilato de potássio, amoníaco ou uma amina, como por exemplo a metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, trietilamina, piperidina, morfolina, piperazina ou pirrolidina;
- a reacção com a base é realizada, de preferência num solvente ou mistura de solventes, como por exemplo água, éter etílico, etanol, acetona ou acetato de etilo;
- a reacção de esterificação tem lugar, por exemplo, fazendo reagir o ácido de fórmula I com o álcool de fórmula R-OH em meio ácido, por exemplo, na presença de ácido clorídrico, fosfórico ou paratoluenossulfónico.

A esterificação pode naturalmente ser realizada de acordo com outros processos habituais, como por exemplo, fazendo reagir o cloreto do acilo e o álcool ou então o anidrido ácido e o álcool ou ainda fazendo reagir o ácido e o ál

cool na presença de diciclohexilcarbodiimida.

Na variante do processo, a reação entre o composto de fórmula (III) e o anidrido maleico tem lugar na presença de cloreto de alumínio.

Exemplo 1: Ácido (E) 4-(2-metoxifenil) 4-oxo 2-butenóico.

Leva-se a refluxo durante 8 horas uma mistura de 5 g de 2-metoxi acetofenona, 3,06 g de ácido glioxílico monohidratado, 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético e 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico. Evaporam-se os solventes a pressão reduzida, retoma-se o resíduo com éter etílico, filtra-se e recristaliza-se em éter. Obtêm-se 2,5 g do produto pretendido.

F = 146-148°C.

Formas farmacêuticas.

Exemplo 2: comprimidos.

Prepararam-se comprimidos com a formulação seguinte:

- produto do exemplo 1 ..... 100 mg
  - excipiente q.b. para um comprimido até ..... 300 mg.
- (Detalhe do excipiente: lactose, amido de milho, amido tratado, amido de arroz, estearato de magnésio, talco).

Exemplo 3 : Geleias.

Prepararam-se geleias com a formulação seguinte:

- produto do exemplo 1 ..... 100 mg
  - excipiente q.b. para uma geleia até ..... 300 mg
- (Detalhe do excipiente: talco, estearato de magnésio, aerosil).

## ESTUDO FARMACOLÓGICO

### 1) Determinação da actividade antissecretória gástrica

A técnica utilizada é descrita por H. SHAY et al em Gastroenterology 5, 43, 1945.

Utilizam-se ratos macho com o peso de cerca de 200 g (10 animais por lote), privados de alimentos durante 48 horas, mas dispendo à vontade de soluto de glicose a 8%. Faz-se uma ligadura no piloro dos ratos ligeiramente anestesiados com éter, e a seguir após o fim da operação, administram-se os produtos a ensaiar em doses diversas ou para animais testemunhos uma solução de carboximetilcelulose a 0,5% por via intraduodenal, e depois sutura-se a incisão abdominal.

Três horas mais tarde, os animais são sacrificados e o seu estômago é retirado após ligamento do isófago. Retira-se o suco gástrico e centrifuga-se. Retoma-se o volume e em 100 µl de suco gástrico, determina-se a acidez total por titulação a pH 7 com o auxílio de hidróxido de sódio N/10.

As percentagens da variação da acidez total das secreções gástricas são calculadas em relação aos resultados obtidos com os animais testemunhos.

Os resultados são referidos no quadro que se apresenta a seguir.

### 2) Determinação da actividade antiulcerosa.

#### Úlcera de tensão ("stress").

A técnica consiste em induzir em ratos, úlceras ao nível do estômago por tensão ("stress") (tensão e frio).

A técnica utilizada é descrita por E.C. SENAY e R.J. LEVINE, Proc. Soc. Exp. Biol. 124, 1221 (1967).



Utilizam-se ratos fêmea de 150 g (5 animais por lote) colocados em jejum durante 48 horas com água à vontade e soluto com glicose durante 8 horas. Os animais recebem uma dose por sonda no esófago, do produto ensaiado ou uma solução de carboximetil celulose a 0,5% para os animais testemunhos.

Duas horas mais tarde, os animais são envolvidos por uma rede de arame, as suas patas são ligadas e o conjunto é colocado num frigorífico a 8°C durante duas horas. Os ratos são libertos e mortos com éter.

Retiram-se os seus estômagos, abrem-se de acordo com a grande curvatura e examinam-se com a lupa binocular; classifica-se a gravidade das lesões numa escala de 0 a 3 para cada estômago.

Calcula-se para cada lote de ratos a intensidade média das ulcerações, determina-se em seguida para cada lote o grau de ulceração em relação aos testemunhos.

Os resultados são apresentados no quadro que a seguir se apresenta. O produto 1 é o produto do Exemplo 1, o produto p é o produto do exemplo 1 da patente francesa 2.515.038.

### 3) Determinação da toxicidade aguda.

Determina-se a dose letal 50 (DL<sub>50</sub>) após administração dos produtos por via oral no ratinho.

Os resultados são referidos no quadro que a seguir se apresenta.

### RESULTADOS:

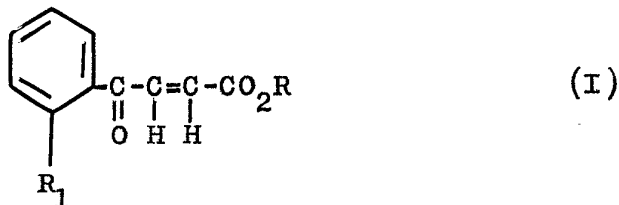
Produto	DL <sub>50</sub> mg/kg	Actividade antissecretória e antiulcerosa (% da variação em relação aos testemunhos).		
		Doses mg/kg	Conc.Ácido	Ulceração
1	370	10	- 78	- 80
p	250	10	- 66	- 54

Conclusão: O produto do exemplo 1 apresenta uma actividade antissecretória gástrica bastante mais importante que o produto da técnica anterior.

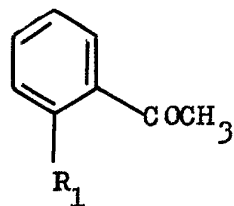
### REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação em todas as formas estereoisómeras possíveis de compostos com a fórmula I:



na qual R<sub>1</sub> representa um radical alcoxi contendo de 1 a 8 átomos de carbono, R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo de 1 a 8 átomos de carbono, bem como dos seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas, caracterizado por se fazer reagir o ácido glioxílico com um derivado de fórmula (II):



(II)

na qual  $R_1$  conserva a sua significação anterior, na presença de um agente desidratante, para se obter o composto de fórmula I correspondente, que se submete, se desejado, ou à acção de uma base para se obter o sal, ou à acção de um agente de esterificação para se obter um composto de fórmula I na qual R representa um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono.

- 2<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um composto com a fórmula (III):



(III)

na qual  $R_1$  conserva a sua significação anterior com o anidrido maleico, para se obter o composto de fórmula I correspondente na qual R representa um átomo de hidrogénio.

- 3<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se utilizar à partida um composto no qual  $R_1$  representa um radical metoxi.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se obter nomeadamente o ácido (E) 4-(2-metoxifenil) 4-oxo 2-butenóico bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas.

- 5ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar, como ingrediente activo, pelo menos um dos compostos de fórmula (I) tal como definida na reivindicação 1, ou pelo menos um dos seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas farmacêuticamente aceitáveis quando preparados de acordo com as reivindicações anteriores.

- 6ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar, como ingrediente activo, o ácido (E) 4-(2-metoxifenil) 4-oxo 2-butenóico bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas ou pelo menos um dos seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amónio ou de aminas farmacêuticamente aceitáveis numa forma destinada a este uso, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado na Itália em 6 de Junho de 1986,

- 11 -

sob o nº 20703 A/86.

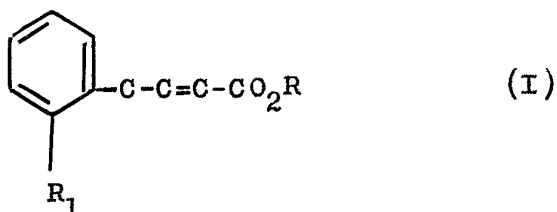
Lisboa, 5 de Junho de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.

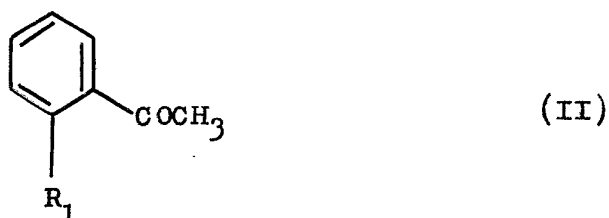
## R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO 4-FENIL 4-OXO 2-BUTENÓICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação em todas as formas estereoisómeras possíveis de compostos com a fórmula I:



na qual  $R_1$  representa um radical alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono,  $R_2$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, bem como os seus sais alcalinos, alcalino-terrosos, de amônio ou de aminas, que compreende fazer-se reagir o ácido glioxílico com um derivado de fórmula (II):



na qual  $R_1$  conserva a sua significação anterior, na presença de um agente desidratante, para se obter o composto de fórmula I correspondente que se submete, se desejado, ou à acção de uma base para se obter o sal, ou à acção de um agente de esterificação para se obter um composto de fórmula I na qual R representa um radical alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono.