DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85.875

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-americana, industrial, em 685 Third Avenue New York, N.Y. 10017 - U.S.A.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1H-PURINO-2,6-DIONAS SUBSTITUIDAS"

INVENTORES: MAGID ABDEL-MEGID ABOU-GHARBIA; SUSAN THOMSON NIELSEN; MICHAEL BYRON WEBB

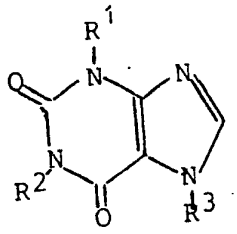
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, em 21 de Outubro de 1986, sob o No.921.553 e no Reino Unido, em 7 de Maio de 1987, sob o No.8710843.

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula



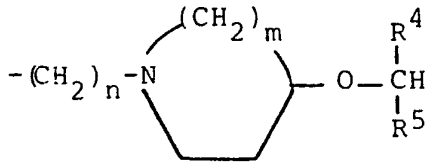
(I)

==========

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1H-PURINO-2,6-DIONAS SUBSTITUI-DAS"

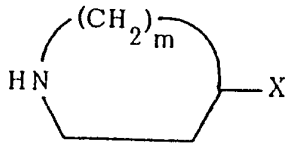
em que R^1 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6; um de R^2 e R^3 é alquilo C_1-C_6 e outro é



(II)

em que R^4 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tienilo ou fenilo, facultativamente substituidos, R^5 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo ou fenilo, facultativamente substituidos; n é um inteiro de 2 a 10; e m é 1, 2 ou 3, ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O processo consiste em se fazer reagir um análogo de (I), em que um de R^2 e R^3 é alquilo C_1-C_6 e o outro é hidrogénio com X-$(CH_2)_n$-X, seguido de reacção com um composto de fórmula



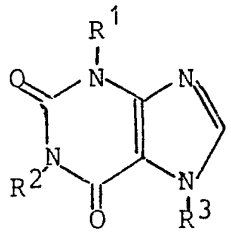
e com um composto de fórmula $YCHR^4R^5$ em que um de X é halogéneo ou sulfoniloxi e outro é OH ou um seu sal de metal alcalino.

Estes compostos têm actividade antagonista de histamina H_1, sendo utilizados por exemplo, no tratamento de doenças do aparelho circulatório.

Este invento diz respeito a antagonistas H_1 histamina, mais especificamente a compostos heterociclicos possuindo actividade antagonusta H_1 histamina, a processos para a sua preparação e a composições farmacêuticas que os compreendem.

A Patente US SN 4426383 divulga um grupo de derivados teofilina os quais servem como vasodilatadores úteis para o aumento do fluxo sanguíneo no tratamento de insuficiências circulatórias. Os compostos são também divulgados para control da agregação de lamelas sanguíneas, actuam no sistema nervoso central (energizadores psiquicos), fornecem acções anti-histamina, analgésica, anti-asmática e hipotensiva.

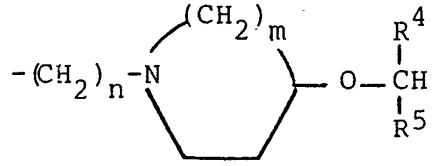
De acordo com este invento, forne - ce-se um grupo de antagonistas H_1 histamina de fórmula:



(I)

no qual

R^1 é hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
um de R^2 e R^3 é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é



(II)

onde

R^4 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tienilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um halo, alquil de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo, hidroxi ou alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono substituinte;

R^5 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi e aloxi, nitro ou trifluorometilo substituinte;

n é um dos inteiros 1, 2 ou 3;

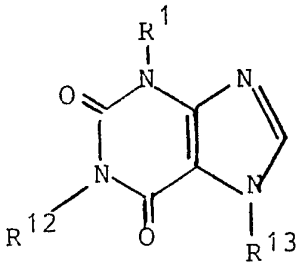
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos preferidos são aqueles nos quais R^1 é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R^4 e R^5 são fenilo, hidroxifenil de halofenilo (sendo fluor e cloro os halogéneos mais preferidos), n é um dos inteiros 2, 3, 4 ou 5 e m é 2.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos antagonistas H_1 histamina deste invento são preparados por meios convencionais com ácidos inorgânicos ou orgânicos tal como ácido cloridricobromidico, sulfúrico, fosfórico, nitrico, acético, fumárico, citrico, tartárico, maleico, láctico, 2-hidroxietanosulfónico, metasulfónico, tolueno-4-sulfónico, etanosulfónico e análogos.

Este invento também fornece processos para preparação de compostos do invento. Em geral os compostos do invento podem ser preparados por uma variedade de vias sintéticas usando métodos convencionais. Estes métodos envolvem materiais de partida de ligação apropriados protegidos se necessário para formar os compostos finais.

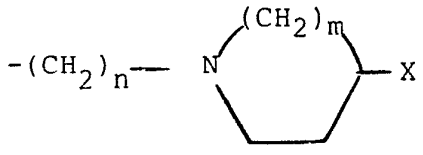
Num primeiro processo geral para preparação de compostos de fórmula I compreende a reacção de um composto de fórmula



(III)

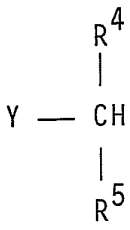
em que R^1 é como acima definido,

e um de R^{12} e R^{13} é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é



(IIIa)

em que m e n são como antes definidos, com um composto de fórmula



(IV)

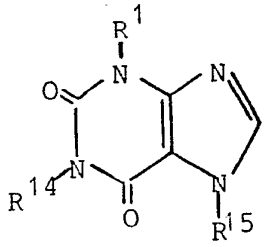
em que R^4 e R^5 são como antes definidos, em cujas fórmulas um de X e Y é um halogéneo ou grupo orgânico sulfoniloxi, o outro é OH ou um seu sal de metal alcalino.

A reacção acima mencionada envolve a formação de uma ligação éter e pode ser efectuada sob condições conhecidas por sintetizarem tal ligação, ver por exemplo a sintese Williamson do éter, Merck Index 10th Edn, ONR-96 e referências aí citadas. Exemplos de sais de metal alcalino são os sais de sódio e potássio.

O halogéneo para X e Y é de preferência bromo ou cloro. Exemplos de grupos orgânicos sulfoniloxi para X ou Y incluem grupos alquil-, aril- ou aralquil- sulfoniloxi. Exemplos de grupos alquilsulfoniloxi são os que têm 1 a 4 átomos de carbono, e.g. metanosulfoniloxi. Exemplos de grupos arilsulfoniloxi são os que têm 6 a 10 átomos de carbono, e.g., grupos benzeno- e p-tolueno-sulfoniloxi. A reacção pode ser convenientemente efectuada com aquecimento se necessário de preferência num solvente polar, tal como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido. Onde um álcool é usado como reagente, numa base tal como um carbonato ou bicarbonato de metal alcalino está de preferência presente.

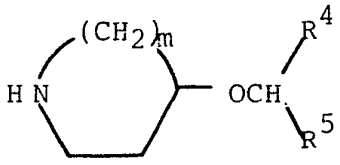
Uma vez que as reacções de eliminação podem ocorrer quando X é halogéneo ou um grupo orgânico sulfoniloxi, prefere-se que X seja OH ou um seu sal de metal alcalino.

Um segundo processo geral para preparação de compostos de fórmula I compreende a reacção de um composto de fórmula



(V)

com um composto de fórmula



(VI)

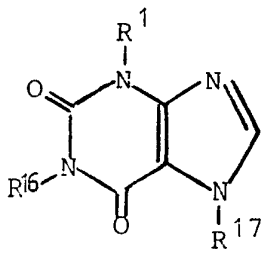
em cuja fórmulz m, R^1, R^4 e R^5 são como acima definidos e um de R^{14} e R^{15} é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o outro é

$$-(CH_2)_n-X^1$$

em que n é um inteiro de 2 a 10 e X^1 é halogénio ou um radical orgânico sulfoniloxi tal como aqui descrito.

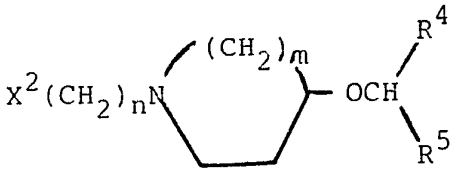
A reacção é convenientemente efectuada na presença de uma base, por exemplo trietilamina ou carbonato de potássio num solvente inerte, e.g. dimetilformamida com aquecimento se necessário.

Um terceiro processo geral para preparação do composto de fórmula I compreende a reacção de um composto de fórmula



(VII)

com um composto de fórmula



(VIII)

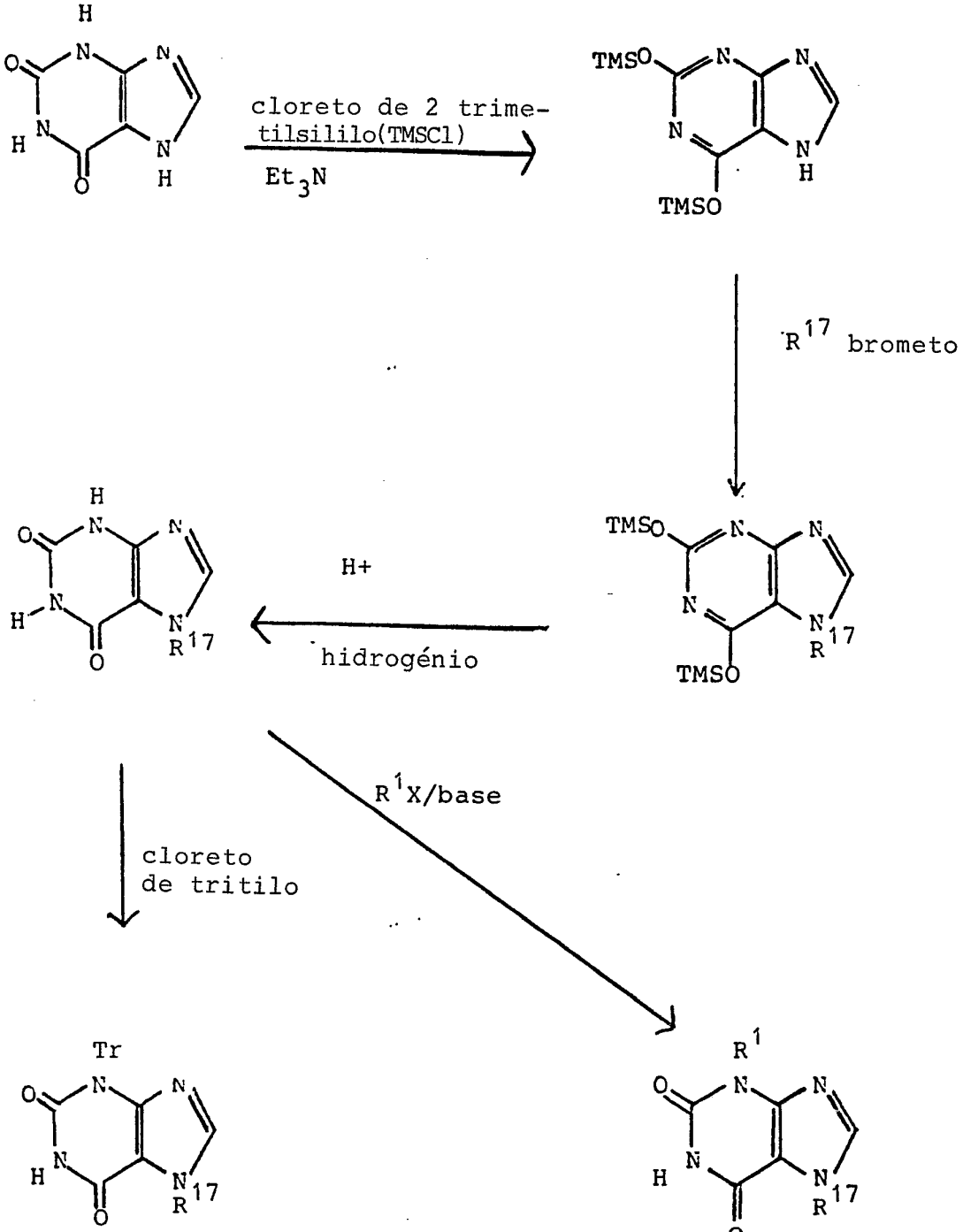
em cujas fórmulas R^1, n, m, R^4 e R^5 são como acima definidos, X^{12} é halogéneo ou um grupo orgânico sulfoniloxi, e um de R^{16} e R^{17} é hidrogénio, o outro é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Esta reacção é convenientemente efectuada na presença de uma base, por exemplo trietilamina ou hidreto de sódio, e à temperatura ambiente.

Em qualquer dos processos acima mencionados onde um composto de fórmula I é necessário em que R^1 é hidrogénio, se necessário um grupo de protecção pode ser empregado no material de partida e removido após a reacção para obtermos o composto desejado.

Os materiais de partida usados nas reacções acima mencionadas ou são compostos conhecidos ou po - dem ser preparados por métodos análogos ou de literatura.

Por exemplo o composto de fórmula VII em que R^1 e R^{16} são ambos metilo é teofilina e quando R^1 e R^{17} são ambos metilo é teobromo. Outros homólogos alquilo de teofilina dentro do âmbito da fórmula VII são descritos na literatura - ver por exemplo J.H. Speer e A.C. Raymond, J. Amer. Chem. Soc., 75, 114 (1953) ou podem ser preparados por métodos análogos de acordo com a síntese Traube (ibid.). Os esquemas reaccionais seguintes ilustram vias para vários materiais de partida de fórmula VII:

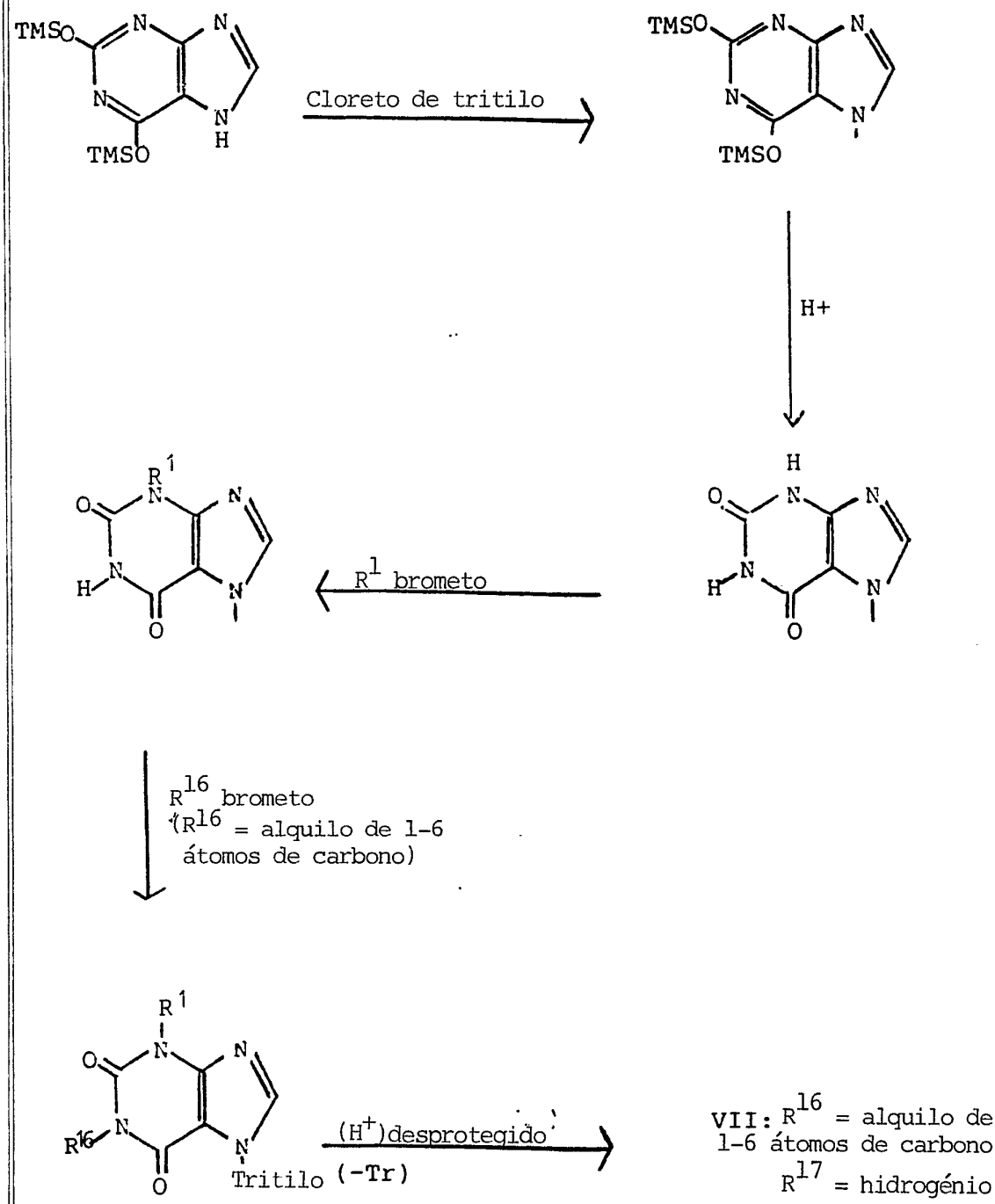
ESQUEMA I



(compostos 3-tritilo protegidos de formula VII: R^{17} = alquilo de 1-6 átomos de C. Tritilo actua como um grupo de protecção e por isso a alquilação na posição 1 origina o teobromo produtos de tipo final onde R^1 é hidrogénio.

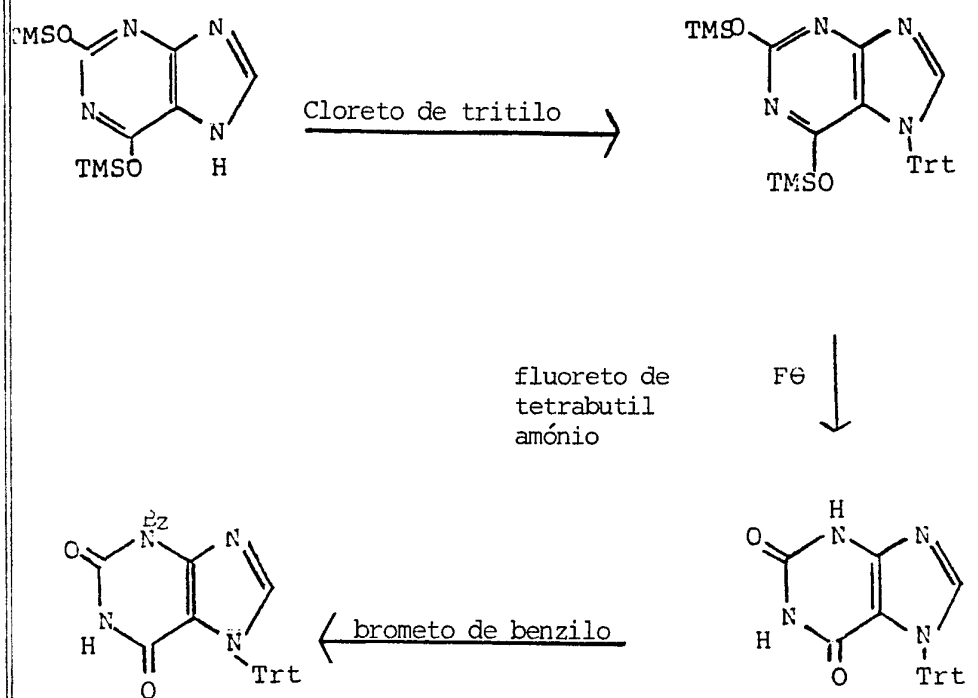
(VII: R^1 e R^{17} = alquilo de 1-6 átomos C R^{16} = hidrogénio)

ESQUEMA II



VII: R^{16} = alquilo de 1-6 átomos de carbono
R^{17} = hidrogénio

ESQUEMA III



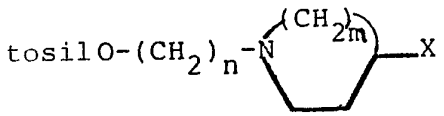
compostos 3-benzilo protegidos de fórmula VII:R^{16} = alquilo de 1-6 átomos de carbono. A alquilação ocorre na posição 7 originando os produtos tipo teofilino

No Esquema reaccional I apresenta-se uma via para compostos 3-tritilo protegidos de fórmula VII, cujos compostos podem ser alquilados com um composto de fórmula VIII como antes definido e subsequentemente desprotegido (ácido acético aquoso) para remover o grupo de protecção tritilo e obtermos um composto de fórmula I em que R^1 é hidrogénio e R^2 é fórmula II.

No Esquema reaccional III apresenta-se uma via para compostos 3-benzilo protegidos de fórmula VII cujos compostos podem ser alquilados com um composto de fórmula VIII e subsequentemente desprotegido (hidrogenação) para remover o grupo benzilo e obter um composto de fórmula I em que R^1 é hidrogénio e R^3 é fórmula II.

Outros grupos de N-protecção conhecidos na especialidade podem ser usados nestas reacções e onde necessário podemos usar combinações de tais grupos os quais permitem a remoção selectiva de um, cf. o Esquema III.

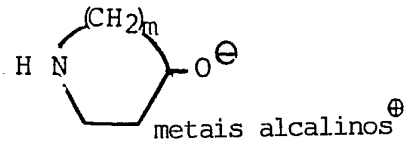
Os compostos intermediários de fórmula III e V podem ser análogamente preparados a partir de compostos apropriados de fórmula VII inicialmente protegidos se necessário por alquilação com um composto de fórmula



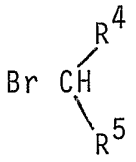
ou $\text{tosilO-(CH}_2)_n\text{-X}^1$

em cujas fórmulas n, m, X e X^1 são como acima definidos.

Os compostos intermediários de fórmula (VI) podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



em cujas fórmulas m, R^4 e R^5 são como acima definidos.

Exemplos de metais alcalinos são o sódio e o potássio.

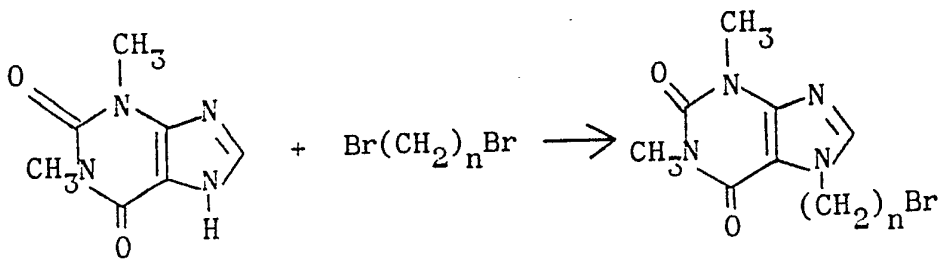
Os compostos intermediários de fórmula VIII são preparados por alquilação de um composto de fórmula VI com um composto de fórmula

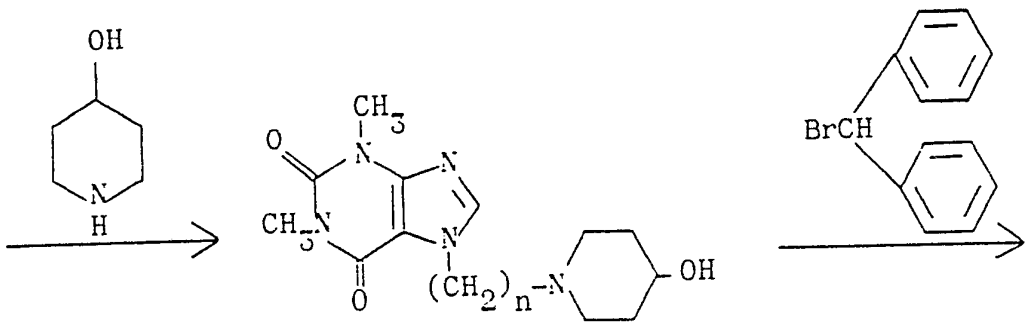
$$X^2 \ (CH_2)_n O \text{ tosilo}$$

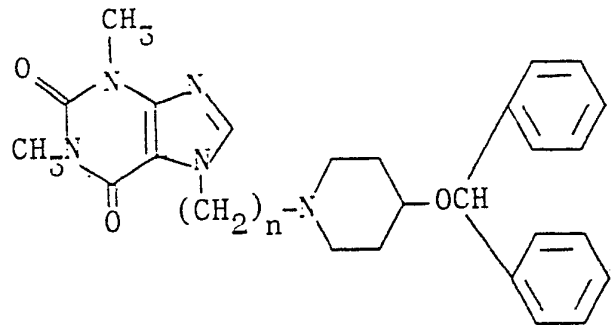
em que X^2 e n são como antes definidos.

Numa sequência de reacção preferida os derivados teofilina nos quais R^1 e R^2 são metilo podem ser preparados por reacção de teofilina com um dihalo alcano inferior apropriado para obtermos um produto intermediário. Este intermediário pode reagir com 4-hidroxipiperidina em dimetilformamida na presença de bicarbonato de sódio para obtermos o intermediário piperidinilteofilina não substituido o qual pode então reagir com bis(fenil) metil halogeneto apropriadamente

substituido em dimetilformamida na presença de trietilamina para obtermos o produto desejado, deste modo:







Outros materiais de partida para os processos aqui descritos são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos para compostos conhecidos.

Este invento também fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Para as composições farmacêuticas qualquer suporte apropriado conhecido na especialidade pode ser usado. Em tal composição o suporte pode ser um sólido, líquido ou mistura de um sólido e um liquido. Composições de forma sólida incluem pós, pastilhas e cápsulas. Um suporte sólido pode ser uma ou mais substâncias, as quais podem também actuar como agentes fragrantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes desintegradores de pastilhas; pode ser também material encapsulante. Em pós, o suporte é um sólido finamente dividido, o qual é uma mistura com um ingrediente activo finamente dividido. Em pastilhas o ingrediente activo é misturado com um suporte tendo as necessárias propriedades de ligação e compactado na forma e tamanho desejado. Os pós e pastilhas contêm de preferência de 5 a 99, de preferência ainda 10-80% do ingrediente activo.

Os suportes sólidos apropriados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metil celulose, carboximetil ceculose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão e manteiga de cacau. O termo "composição" pretende incluir a formulação de um ingrediente activo com material encapsulante como suporte, para obtermos uma cápsula na qual o ingrediente activo (com ou sem outros suportes) é rodeado por suportes, o qual fica assim em associação com ele. Incluem-se análogamente pilulas.

O liquido estéril forma composições incluindo soluções estéreis, suspensões, emulsões, xaropes e elixires.

O ingrediente activo pode ser dissolvido ou suspenso num suporte farmacêuticamente aceitável, tal como água estéril, solvente orgânico estéril ou uma mistura de ambos. O ingrediente activo pode muitas vezes ser dissolvido num solvente orgânico apropriado, por exemplo propileno glicol aquoso contendo de 10 a 75% do glicol em peso é geralmente apropriado. Outras composições podem ser feitas por dispersão do ingrediente activo finamente dividido em amido aquoso ou solução de carboximetil celulose de sódio, ou num óleo apropriado por exemplo óleo arachis.

De preferência a composição farmacêutica é uma forma de dosagem unitária, a composição é sub-dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do ingrediente activo; a forma de dosagem unitária pode ser uma composição em pacote, contendo o pacote quantidades especificas de composições, por exemplo pós empacotados ou frascos ou ampolas. A forma unitária de dosagem pode ser numa cápsula, pilula ou a própria pastilha, ou pode ser o numero apropriado de qualquer daquelas formas de embalagem. A quantidade de ingrediente activo numa composição de dose unitária pode ser variada ou ajustada de 10 a 500 mg ou mais, por exemplo 25 mg a 250 mg, de acordo com a necessidade particular e a actividade do ingrediente activo. O invento também inclui os compostos na ausência de um suporte onde os compostos estão na forma de dosagem unitária.

Os Exemplos seguintes ilustram o invento e métodos para preparação de compostos do invento.

EXEMPLO 1

7-[3-4-Difenilmetoxi)-1-piperidinil]propil-3,7-dihidro-1,3-di - metil-1H-porino-2,6-diona

a) Uma solução de teofilina (10,0 g, 0,0555 mol), 1,3-dibromopropano (11,6 ml; 23,1 g, 0,114 mol) e trietilamina (10,5 ml, 7,62 g, 0,0753 mol) em N,N-dimetilformamida (250 ml) foi agitada a 60° durante a noite. A agitação continuou um dia `temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em CH_2Cl_2 e água. Originou-se uma emulsão por suspensão de um sólido fino na mistura. O sólido foi filtrado e rejeitado. A camada aquosa foi extraída três vezes com $CHCl_3$. O conjunto das camadas orgânicas foi seco sobre $MgSO_4$. A evaporação do solvente sob pressão reduzida originou 7-(3-bromopropil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona (12,8 g, 77% de rendimento).

b) 7-(3-Bromopropil)-3,7-dihidro--1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona (4,0 g; 0,013 mol), 4-hidroxipiperidina (1,3 g; 0,013 mol), e $NaHCO_3$ (2,0 g; 0,024 mol) foram agitados em dimetilformamida (50 ml) a 140ºC durante a noite. A mistura foi a seguir refluxada durante mais um dia. A dimetilformamida foi evaporada sob pressão reduzida. O residuo era insolúvel em água e dissolvemos CH_2Cl_2 em HCl aquoso. A solução foi filtrada e o sólido separado foi rejeitado. O filtrado foi basificado com NaOH aquosa e a solução foi extraída com CH_2Cl_2. Juntamos os extractos e secamos com $MgSO_4$. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por HPLC para obtermos 7[3-(4-hidroxi)-1-piperidinil] propil-3,7-dihidro-1,3-dimetil--1H-purino-2,6-diona (1,3 g; 31% de rendimento).

c) 7-[3-(4-Hidroxi-1-piperidinil)] propil-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona (1,15 g; 3,58 mmol) e brometo de difenilmetil(1,80 g; 7,28 mmol) foram

adicionados a uma suspensão de $NaHCO_3$ (0,80 g; 9,5 mmol) em dimetilformamida (60 ml) e a mistura reagente foi refluxada durante a noite. A dimetilformamida foi evaporada sob pressão reduzida e o residuo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e H_2O. A camada aquosa foi extraida com CH_2Cl_2 e o conjunto dos extractos CH_2Cl_2 foram secos com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para obtermos o produto desejado 7-[3-(4-difenilmetoxi)-1-piperidinil]-propil--3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-dionza (0,50 g; 29% de rendimento).

d) O sal fumarato foi preparado por dissolução da base livre em EtOH e adicionando uma solução de ácido fumárico em EtOH. O produto cristalino foi filtrado após repouso à temperatura ambiente durante 2 horas para obtermos o composto em epígrafe; pf 183-185ºC.

Análise para: $C_{28}H_{33}N_5O_3.C_4H_4O_4.H_2O$

Calculado: C,61,82; H,6,32;N,11,27

Observado: C,61,6; H,6,22; N.11,27

EXEMPLO 2

7-[3-[4-difenilmetoxi-1-piperidinil]propil]-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona

Teofilina e um equivalente molar de N-(3-bromopropil)-4-difenilmetoxi piperidina são adicionados a uma suspensão de excesso de $NaHCO_3$ em dimetilformamida e a mistura é refluxada durante a noite. A dimetilformamida é removida por evaporação in vacuo e o residuo é processado em CH_2Cl_2 e H_2O. A camada aquosa é extraida com CH_2Cl_2 e o conjunto dos

extractos CH_2Cl_2 são secos sobre $MgSO_4$ anidro. O solvente é evaporado in vacuo e o residuo é purificado por HPLC para obtermos 7-[3-[4-difenilmetoxi-1-piperidinil]propil]-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona.

A base livre é dissolvida em etanol e juntamos uma solução de ácido fumárico em etanol. O produto cristalino é removido por filtração para obtermos o sal monofumarato; p.f. 183-185ºC.

EXEMPLO 3

7-[3-(4-difenilmetoxi-1-piperidinil)propil]-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona

Uma mistura de 7-(3-bromopropil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, numa quantidade equimolar de 4-difenilmetoxi-piperidina e um excesso de $NaHCO_3$ são agitados em dimetilformamida a 140ºC durante a noite. A mistura é a seguir refluxada durante mais um dia e a dimetilformamida é removida por evaporação in vacuo. O residuo é dissolvido em CH_2Cl_2 e H_2O. A camada aquosa é extraída com CH_2Cl_2 e o conjunto dos extractos CH_2Cl_2 são secos sobre $MgSO_4$ anidro. O solvente é evaporado in vacuo e o residuo é purificado por HPLC para obtermos 7-[3-(4-difenilmetoxi-1-piperidinil)propil]-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona. O produto é dissolvido em etanol e juntamos uma solução de ácido fumárico em etanol. O produto monofumarato cristalino é recuperado por filtração; p.f. 183-185ºC.

EXEMPLO 4

7-[3-(4-Bis(4-fluorofenil)metoxi]-1-piperidinil]propil-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona

O composto em epigrafe foi preparado seguindo o processo do Exemplo 1, com excepção de que o brometo de bis (4-fluorofenil)metil foi usado em vez do brometo de difenilmetil. A base livre foi convertida no sal monofumarato; p.f. 195-196ºC.

Análise para: $C_{28}H_{31}F_2N_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Calculada: C,60,08; H,5,52;N,10,95

Observada: C, 59,95;H,5,67; N,11,81

EXEMPLO 5

7-[2-(4-Difenilmetoxi)-1-piperidinil]etil-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona

O composto em epigrafe foi preparado seguindo o processo do Exemplo 1, com a excepção sue usamos 7-(2-bromoetil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona em vez de 7-(3-bromopropil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona. A base livre foi convertida no sal monofumarato; p.f. 176-181ºC.

Análise para: $C_{27}H_{31}N_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Calculada: C,63,09; H,5,98; N,11,81

Observada: C,62,50; H,5,85; N,12,20

EXEMPLO 6

7-[2-[4-Bis(4-fluorofenil)metoxi]-1-piperidinil]etil-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona

O composto em epigrafe foi preparado seguindo o processo do Exemplo 5, com a excepção de usarmos brometo de bis(4-fluorofenil)-metilo em vez de brometo de difenilmetilo. A base livre foi convertida no sal monofumarato; p.f. 191-195ºC.

Análise para: $C_{27}H_{29}F_2N_5O_3.C_4H_4O_4$.

Calculada: C,59,51;H,5,32;N,11,20

Observada: C,59,46;H,5,49;N,11,20

Os compostos deste invento foram estabelecidos como sendo antagonistas H_1 histamina submetendo-os os seguintes processos teste padrão para actividade H_1 de bloqueio:

Segmentos frescos de terminal ileo imediatamente próximos do excerto de Peyer, obtidos a partir de porquinhos da India machos, foram suspensos em solução de Tyrode a 37ºC num banho de tecido foram colocados sobre uma tensão de uma grama e derivados a equilibrar durante uma hora. Juntamos histamina a cada banho de tecido até uma concentração final de 1×10^{-6} M. A contracção obtida após se equilibrar foi anotada na forma de gramas de tensão. Juntamos as drogas de teste, na presença de histamina, a cada banho até uma concentração final de 1×10^{-7} M. A variação em gramas de tensão foi anotada e a redução percentual em gramas de tensão calculada.

Seguindo este processo, com conjuntos quadriplicados de tecidos, o composto do Exemplo 1 demonstrou 92 por cento de redução na contracção do tecido e os compostos dos Exemplos 4, 5 e 6 fornecem 70, 86 e 62 por cento de redução na contracção respectivamente.

Em comparação quando se obteve uma curva resposta a uma dose completa de histamina, os tecidos ilio a seguir expostos ao composto do Exemplo 1 a uma concentracção de 10^{-8} M e subsequentemente tratados com histamina para repetir a curva de resposta da dose original, observamos uma deslocação paralela, pronunciada, da curva para a direita, ,evidenciando assim a necessidade para aumentar grandemente as concentracções de histamina para induzir a mesma contracção do tecido. Através deste estudo, a potência do antagonista H_1 histamina do produto do Exemplo 1, foi calculada através da fórmula

$$K_B = \frac{[\text{Antagonista}]}{[\text{Relação da dose} - 1]}$$

como sendo igual a $2,9 \times 10^{-10}$ M.

In vivo, o composto do Exemplo 1 bloqueou a morte induzida por histamina em porquinhos da India, com as doses e após o número de vezes de pré-trtamento oral (número de horas antes da administração de histamina) apresentados na Tabela.

TABELA

Composto da dose do Exemplo 1, mg/kg, p.o.	Percentagem de sobrevivência						
	1 Hora			2 Horas		18 Horas	
	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	Ensaio 3	Ensaio 4	Ensaio 5	Ensaio 6
0,5						70	40
1,0	40	10	40	70	70	80	
5,0	80						
10,0					60		

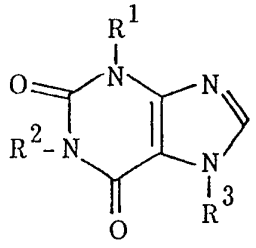
A partir destes dados podemos ver sue o composto representativo deste invento produzido no Exemplo 1 foi oralmente eficaz na redução da mortalidade induzida por histamina em porquinhos da India, o animal experimental padrão, a 1, 2 e 18 horas depois da dosagem, com maior eficiência a 18 horas indicando um inicio rápido da acção, com uma duração longa da acção.

Os resultados farmacológicos obtidos caracterizam os compostos deste invento como antagonistas receptores de H_1 úteis no tratamento de mamíferos que experimentam condições tal como asma, febre dos fenos, rinite alérgica, dermatite, atópica, conjuntivite, prurigo, e eczema, ou outras respostas onde a histamina é libertada e actua nos receptores H_1. Como tal, eles podem ser administrados tópicamente ou sistémicamente. A administração tópica é vantajosamente conseguida na pele através de cremes, untimentos ou loções, ou introdução via aerosol nas vias respiratórias. A administração sistémica pode ser feita oralmente, nasalmente, intrabronquialmente, parenteralmente ou rectalmente. Em cada caso, a formulação convencional responsável pelo uso na via de administração desejada é a apropriada. Assim, as pastilhas e cápsulas podem ser preparadas para administração oral, supositórios para administração rectal, soluções isotónicas aquosas para injecção intravenosa, subcutânea ou intramuscular e em suspensões aerosol para inalação.

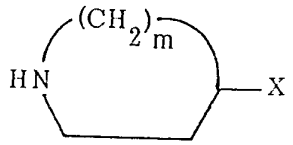
Como é convencional no uso de agentes anti-histamina, a dosagem apropriada é determinada numa base subjectiva por administração inicial de pequenas quantidades cerca de 0,5-15 mg, seguida por quantidades crescentes atée cerca de 400 mg, dependendo da via de administração desejada, até se obter o alivio sintomático desejado. A dosagem é desta maneira personalizada para cada doente, com base no tamanho, idade, tipo de desconforto, grau de incapacidade, etc, pelo médico.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

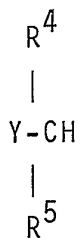
1ª. - Processo para a preparação de um composto caracterizado por compreender a reacção de



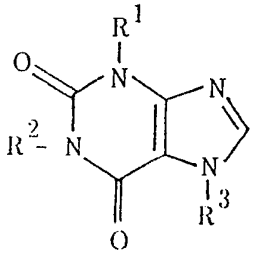
onde
R^1 é hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e um de R^2 e R^3 é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro de R^2 e R^3 é hidrogenio;
com $X-(CH_2)_n-X$ onde n é um dos inteiros de 2 a 10; com



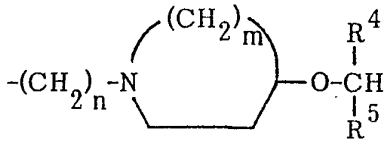
onde
m é um dos inteiros de 1 a 3; e com



onde
um de X e Y é um halogéneo ou um grupo sulfoniloxi orgânico e o outro é -OH ou um seu sal de metal alcalino, em ordem sequencial qualquer necessária para obter um composto de fórmula

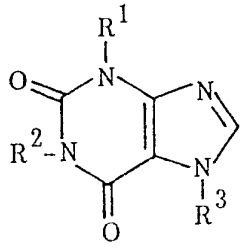


na qual
R^1 é hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; um de R^2 e R^3 é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é

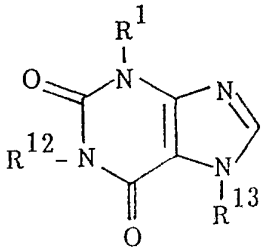


onde
R^4 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tienilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo, hidroxi ou alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
R^5 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro ou trifluorometilo;
n é um dos inteiros de 2 a 10; e
m é um dos inteiros 1, 2 ou 3,
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e, se o desejarmos, conversão da base assim obtida num sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável.

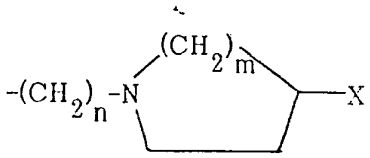
2ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



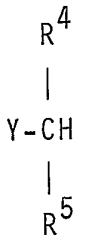
em que
R^4 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tienilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo, hidroxi, ou alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
R^5 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro ou trifluorometilo; n é um dos inteiros de 2 a 10; e m é um dos inteiros 1, 2 ou 3,
ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável caracterizado por compreender:
a) a reacção de um composto de fórmula:



onde R^1 é como atrás defenido e um R^{12} e R^{13} é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é

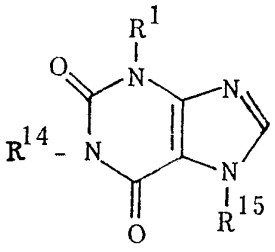


em que m e n são como atrás defenidos, com um composto de fórmula:

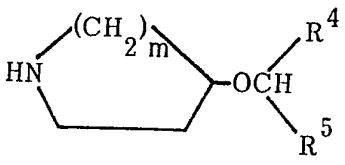


onde R^4 e R^5 são como atrás defenidos, e um de X e Y é um halogénio ou grupo sulfoniloxi orgânico e o outro é -OH ou um seu sal de metal alcalino; ou

b) a reacção de um composto de fórmula

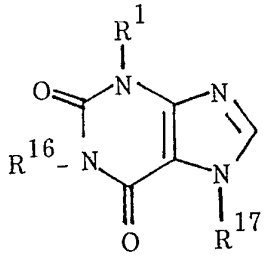


com um composto de fórmula:

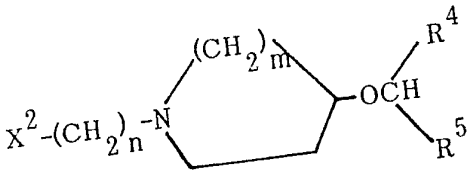


onde m, R^1, R^4 e R^5 são como atrás defenidos e um de R^{14} e R^{15} é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é $-(CH_2)_n-X^1$ em que n é um inteiro de 2 a 10 e X^1 é halogéneo ou um grupo sulfoniloxi orgânico; ou

c) a reacção de um composto de fórmula:



com

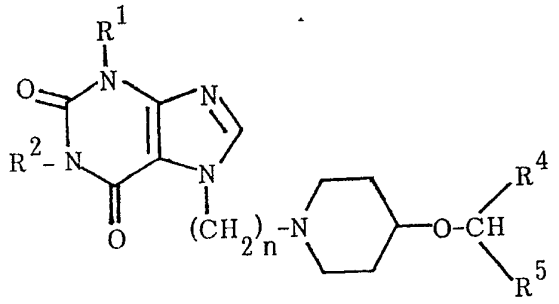


em que:

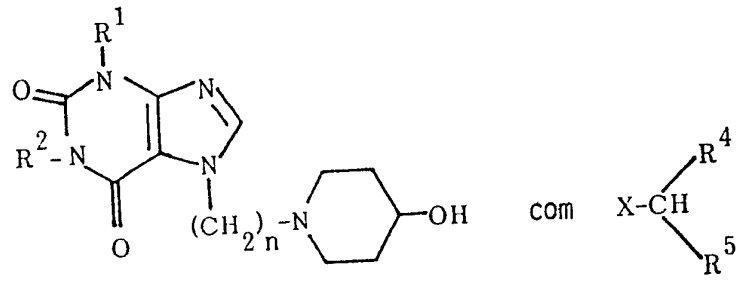
R^1, n, m, R^4 e R^5 são como atrás defenidos, X^2 é um halogéneo ou um grupo sulfoniloxi orgânico; e um de R^{16} e R^{17} é hidrogénio e o outro é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

e, se o desejarmos, a conversão da base num sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitavel.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um composto de fórmula



ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitavel na qual R^1 e R^2 são alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
n é um dos inteiros 2, 3, 4 ou5;
R^4 é fenilo ou halofenilo; e
R^5 é fenilo ou halofenilo;
caracterizado por compreender a reacção de



onde R^1, R^2, n, R^4, e R^5 são como atrás defenidos e X é um halogéneo, a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se o desejarmos, a conversão da base produto num sal farmaceuticamente aceitável.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 7-[3-[4-(difenilmetoxi)--1-piperidinil]propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6--diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por compreender a reacção de 7-[3-(4-hidroxi-1-pipe-

ridinil)propil)-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona com brometo de difenilmetilo a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos, e, se for desejado, a conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de 7-[3-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por compreender a reacção de teofilina com N-(3-bromopropil)-4-difenilmetoxipiperidina a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se for desejado, a conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

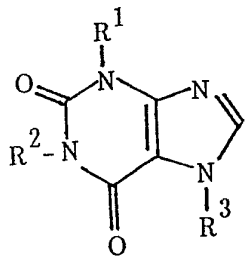
6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 7-[3-[4-difenilmetoxi)-1-piperidinil]propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitavel caracterizado por compreender a reacção de 7-(3-bromopropil)-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, com 4-difenilmetoxipiperidina a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se for desejado, a conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 7-[3-[4-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-1-piperidinil]propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitavel, caracterizado por compreender a reacção de 7-[3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona com brometo de bis (4-fluorofenil)metilo a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se for desejado, a conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 7-[2-(4-difenilmetoxi)-1-piperidinil]etil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável caracterizado por compreender a reacção de 7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona com brometo de difenilmetilo a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se for desejado, a conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

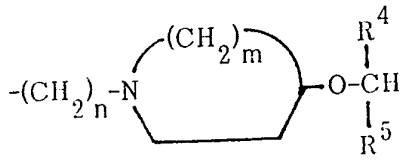
9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 7-[2-[4-[bis-(4-fluorofenil)-metoxi]-1-piperidinil]-etil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável caracterizado por compreender a reacção de 7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-etil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona com brometo de bis(4-fluorofenil)-metilo a temperatura elevada na presença de um agente de ligação a ácidos e, se o desejarmos, conversão do produto num sal farmaceuticamente aceitável.

10ª. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica caracterizado por se incluir na referida composição um antagonista dos receptores de histamina H1 de fórmula



na qual

R^1 é hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; um de R^2 e R^3 é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono e o outro é



onde
R^4 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tienilo, ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo, hidroxi ou alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R^5 é piridin-2-ilo, piridin-4-ilo ou fenilo, qualquer dos quais é opcionalmente substituido por um substituinte halo, alquilo de 1 a 6 átomos, hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro ou trifluorometilo; n é um dos inteiros de 2 a 10; e m é um dos inteiros 1, 2 ou 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um suporte farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 7 de Outubro de 1987

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA