

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.062

REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial,
SB House, Great West Road, Brentford,
middlesex TW8 9BD, Inglaterra

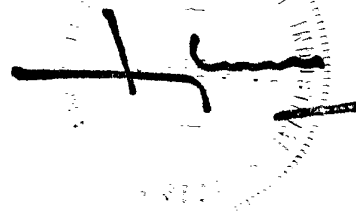
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE XANTINA"

INVENTORES: DEREK RICHARD BUCKLE, DAVID GLYNN SMITH e
ASHLEY EDWARD FENWICK

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

26 de Setembro de 1990 No.9020959.4, no reino Unido

99.062

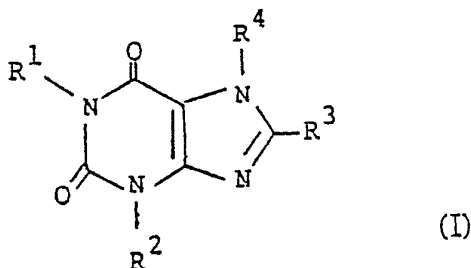


"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE XANTINA"
BEECHAM GROUP p.l.c.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

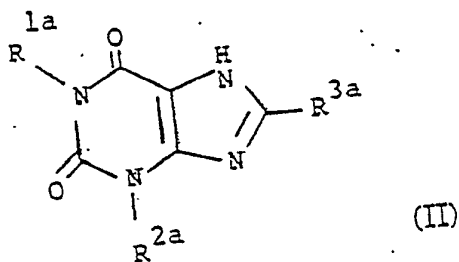
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I):



ou, se apropriado, de um seu sal farmacologicamente aceitável, ou de um seu solvato farmacologicamente aceitável, em que R^1 e R^2 representam cada um deles independentemente uma porção da fórmula $-(CH_2)_m-A$, em que m representa zero ou um número inteiro 1, 2 ou 3 e A representa um radical hidrocarboneto cíclico substituído ou não substituído; R^3 representa, por exemplo, NO_2 ou um átomo de halogênio; e R^4 representa um grupo alquilo, aralquilo ou (heterocíclico não saturado)alquilo; de uma composição farmacológica

contendo esse composto e à utilização desse composto ou composição em medicina.

O referido processo consiste, por exemplo, na reacção de um composto da fórmula (II):



em que R^{1a}, R^{2a} e R^{3a} representam, por exemplo, R¹, R² e R³, respectivamente, com um composto da fórmula R₄-L¹, em que L¹ representa um grupo separável.

O presente invento relaciona-se com certos novos compostos apresentando actividade farmacológica, com um processo para a preparação desses compostos, com composições farmacêuticas contendo esses compostos e com a utilização desses compostos e composições em medicina.

Molecular Pharmacology, Volume 6, No. 6, 1970, p. 597-603 apresenta 1,3-dimetil-8-nitro-xantina. Este composto é apresentado como tendo actividade lipolítica. Ann. Chim. 47, 362-365 (1957) apresenta 1,3-dimetil-8-amino-xantina e um processo pelo qual ele pode ser preparado. Não é apresentada utilidade farmacológica para este composto. Drug Res. 27(1) Nr 19, 1977, pages 4-14, Van K. H. Klinger apresenta certas xantinas 1,3-dimetil-8-substituidas como intermediários unicamente na síntese de xantinas feniletil aminoalquilo. Drug Res. 31 (11), Nr. 12, 1981, R.G. Werner et al, pages 2044-2048 apresenta certas xantinas 1,3-dimetil-8-substituidas. Não é apresentada qualquer actividade farmacológica para estes compostos. O Requerimento da Patente Europeia, Publicação Número 0 369 744 também apresenta certas xantinas 1,3- ou 1,3,7-8-H cicloalquilalquileno, para utilização inter alia como broncodilatadores no tratamento da asma. O Requerimento da Patente Europeia, Publicação Número 0 389 282 também apresenta certas 1,3-dicicloalquilalquileno xantinas substituidas em 8, para utilização inter alia no tratamento ou profilaxia de perturbações associadas a números aumentados de eosinófilos.

Actualmente foi surpreendentemente descoberto que uma nova série de xantinas substituidas, algumas das quais são genericamente mas não especificamente apresentadas em EP 0389282, são indicadas como sendo particularmente eficazes como inibidores da eosinofilia sanguínea induzida e que são assim potencialmente de particular utilização no tratamento e/ou profilaxia de

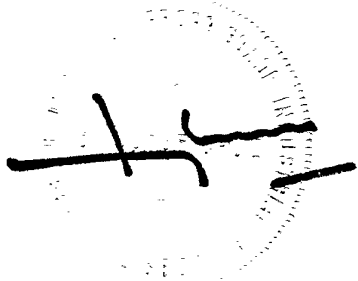
perturbações associadas a números aumentados de eosinófilos, tais como a asma, e perturbações alérgicas associadas com atopia, tais como urticária, eczema e rinite.

Além disso, estes compostos revelam actividade como inibidores da fosfodiesterase:

Estes compostos são indicados como tendo actividade broncodilatadora e sendo desse modo de potencial utilização no tratamento de perturbações do aparelho respiratório, tais como obstrução reversível das vias respiratórias e asma.

Estes compostos têm um efeito protector contra as consequências da inibição metabólica cerebral. Os referidos compostos melhoram os dados de aquisição ou de reaquisição a seguir a uma isquémia transitória da porção anterior do cérebro sendo assim úteis no tratamento de perturbações degenerativas vasculares e neuronais do cérebro associadas a disfunções da aprendizagem, da memória e cognitivas incluindo senilidade cerebral, demencia por multiplos enfartos, demencia senil do tipo Alzheimer, perturbações da memória associadas à idade e certas perturbações associadas à doença de Parkinson.

Estes compostos são também apresentados como tendo actividade neuroprotectora. São assim úteis na profilaxia de perturbações associadas a degenerescência neuronal resultante de crises isquémicas, incluindo isquémia cerebral devida a paragem cardíaca, acidente vascular cerebral e também após crises isquémicas cerebrais tais como as que resultam de actos cirúrgicos e/ou que ocorrem durante o nascimento. Além disso o tratamento com estes compostos é indicado como sendo benéfico para o tratamento de perturbações funcionais que resultam de perturbação da função cerebral subsequente a isquémia.

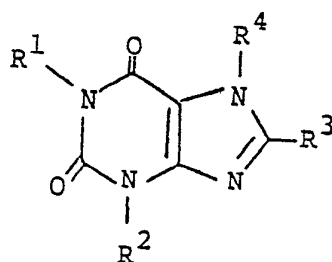


Estes compostos são também activos para o aumento da tensão do oxigénio no músculo esquelético isquémico. Esta propriedade resulta num aumento no fluxo sanguíneo nutritivo através do músculo esquelético isquémico o qual por seu lado indica que os compostos do invento são de potencial utilização como agentes para o tratamento da doença vascular periférica tal como a claudicação intermitente.

Estes compostos são também de potencial utilização no tratamento da doença proliferativa da pele em mamíferos humanos e não humanos.

Além disso estes compostos podem também ter potencial actividade como inibidores da produção do factor da necrose tumoral (TNF) tendo assim potencial para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), do síndrome de deficiência imunitária aguda (SIDA), artrite reumatoide, espondilite reumatoide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico; síndrome de perturbação respiratória do adulto, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar, doenças da reabsorção óssea, lesão da reperfusão, reacção enxerto versus hospedeiro, febre e mialgias devidas a infecção, tais como gripe, caquexia secundária a infecção ou doença maligna, caquexia secundária a SIDA, formação quelóide, formação de tecido cicatricial, doença de Crohn, colite ulcerativa, ou pirose.

Consequentemente, o invento também proporciona um composto da fórmula (I):



(I)

ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R^1 e R^2 cada um deles independentemente representa uma porção da fórmula (a):



em que m representa zero ou um número inteiro 1, 2 ou 3 e A representa um radical hidrocarboneto cíclico substituído ou não substituído;

R^3 representa NO_2 , um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcoxi ou um grupo metilo substituído com 1 ou 2 grupos da fórmula CO_2R em que R em cada grupo é independentemente hidrogênio ou alquilo ou um grupo da fórmula $O-L-A^1$ em que L é uma ponte ou um grupo de ligação e A^1 é um grupo heterocíclico saturado ou não saturado, ou R^3 representa um grupo da fórmula NR^sR^t em que R^s e R^t cada um deles independentemente representam hidrogênio, alquilo, aralquilo, um grupo heterocíclico não saturado ou R^s e R^t em conjunto com o azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterocíclico não saturado; e

R^4 representa um alquilo, aralquilo ou um grupo alquilo (heterocíclico não saturado).

Apropriadamente, A representa um radical hidrocarboneto alicíclico não substituído.

Apropriadamente, A é não substituído. Favoravelmente, A representa um grupo C₃₋₈ cicloalquilo substituído ou não substituído, especialmente um grupo C₃₋₆ cicloalquilo.

Em particular, A representa um grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo substituído ou, de preferência, não substituído.

Favoravelmente, A representa um grupo ciclopropilo ou um grupo ciclobutilo.

Particularmente grupos aralquilo são grupos benzilo e naftilmetilo.

Substituintes particulares para a porção arilo de qualquer grupo aralquilo incluem NO₂ e alcoxi, especialmente NO₂ e metoxi.

Quando R^s e/ou R^t representam aralquilo, exemplos incluem benzilo e nitrobenzilo, especialmente 2-nitrobenzilo.

Quando R⁴ representa aralquilo exemplos incluem metoxibenzilo, tal como 4-metoxibenzilo; trimetoxibenzilo, tal como 3,4,5-trimetoxibenzilo; nitrobenzilo, tal como 2- ou 4-nitrobenzilo; e naftilmetilo.

Quando L representa uma ponte, o grupo heterocíclico saturado ou não saturado representado por A¹ é ligado por um átomo de carbono do anel ao átomo O do grupo O-L-A¹.

Quando L representa uma ponte, grupos heterocíclicos ligados a carbono preferidos representados por A¹ são grupos heterocíclicos de anel simples tendo 6 átomos do anel, átomos do

anel esses que compreendem 1 ou 2, especialmente 1, heteroátomos, seleccionados de entre O ou N, de preferência N; exemplos particulares incluem grupos piperidinilo.

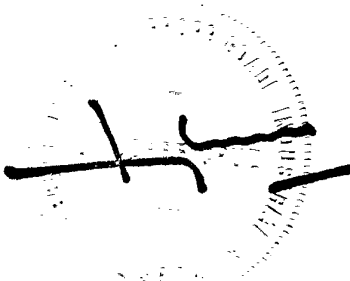
Quando L representa um grupo de ligação, um grupo de ligação apropriado é uma cadeia C_{1-6} alquilenos, facultativamente interrompida por um átomo de oxigénio.

Um exemplo de um grupo de ligação L é $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$.

Quando L representa um grupo de ligação, grupos heterocíclicos apropriados representados por A^1 são grupos heterocíclicos de anel simples tendo 5 ou 6 átomos no anel, átomos do anel esses que compreendem 1 ou 2, especialmente 1, heteroátomos seleccionados de entre O ou N, de preferência N; exemplos particulares incluem grupos piperazinilo, especialmente grupos N-piperazinilo.

Substituintes particulares para os grupos heterocíclicos representados por A^1 incluem aralquilo, especialmente benzilo, e alquil carbonilo em que o grupo alquilo pode ser substituído ou não substituído, sendo um substituinte particular para o referido grupo alquilo um grupo carboxi ou um seu éster alquilo. Exemplos de substituintes para o grupo heterocíclico representados por A^1 são benzilo e $-CO(CH_2)_2CO_2H$ ou um seu éster.

Quando R^s ou R^t representa um grupo heterocíclico não saturado, grupos particulares são grupos heterocíclicos com 6 membros, de anel simples cujos átomos do anel compreendem 1 ou 2, de preferência 1, heteroátomos seleccionados de entre O ou N, de preferência N; exemplos apropriados são grupos heteroarilo tais como piridilo.



Quando R^s e R^t em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterocíclico não saturado, grupos heterocíclicos apropriados são grupos heterocíclicos com 5 ou 6 membros, de anel simples compreendendo facultativamente 1 ou 2, de preferência 1, heteroátomos adicionais no anel; exemplos particulares incluem grupos imidazolilo.

Quando R^4 representa um grupo alquilo (heterociclilo não saturado), exemplos apropriados são grupos heteroarilalquilo tais como grupos heteroarilmetilo, sendo o grupo heterociclilo não saturado apropriadamente um grupo heterociclilo com 6 membros, de anel simples cujos átomos do anel compreendem 1 ou 2, de preferência 1, heteroátomos seleccionados de entre O ou N, de preferência N; exemplos particulares incluem grupos piridilmetilo.

Apropriadamente, R^3 representa nitro, um átomo de halogénio, um grupo alcoxi, tal como um grupo etoxi, ou um grupo NR^sR^t em que R^s e R^t representam cada um deles independentemente hidrogénio ou alquilo, especialmente hidrogénio.

Quando R^3 representa R^sR^t , num aspecto particular R^s representa hidrogénio e R^t representa alquilo, aralquilo ou um grupo heterocíclico não substituído.

Quando R^4 é alquilo exemplos apropriados incluem C_{1-4} alquilo tal como metilo.

De preferência, A representa um grupo ciclopropilo.

De preferência R^3 representa NH_2 .

Apropriadamente R^4 representa um grupo alquilo ou aralquilo. De preferência R^4 representa um grupo aralquilo, especialmente um grupo benzilo. Favoravelmente, m representa 1.

Solvatos farmacêuticamente aceitáveis apropriados são os que são usados convencionalmente tais como hidratos.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados são sais de bases farmacêuticamente aceitáveis e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Sais de base farmacêuticamente aceitáveis apropriados dos compostos da fórmula (I) incluem sais de base incluindo sais metálicos, tais como sais de metal alcalino por exemplo sais de sódio, ou sais de amina orgânica tais como os proporcionados com etilenediamina.

Sais de adição de ácido apropriados dos compostos da fórmula (I) são os sais de adição de ácido incluindo sais inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como sulfato, nitrato, fosfato, borato, hidrocloreto e bromohidreto e sais de adição de ácido orgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como acetato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanessulfonato, α -ceto glutarato, α -glicerofosfato e glucose-1-fosfato. De preferência o sal de adição de ácido é um sal hidrocloreto.

Os sais farmacêuticamente e/ou solvatos dos compostos da fórmula (I) são preparados usando processos convencionais.

Quando aqui usada a expressão 'radical hidrocarboneto cíclico' inclui anel simples e anel reunido, hidrocarbonetos alicíclicos compreendendo até 8 átomos de carbono em cada anel, apropriadamente até 6 átomos de carbono, por exemplo 3,4,5 ou 6 átomos de carbono.

Substituintes facultativos apropriados para qualquer radical hidrocarboneto incluem um grupo C_{1-6} alquilo ou um átomo de halogênio.

Quando aqui usada a expressão 'alquilo' (quer usada isoladamente quer usada como parte de um outro grupo por exemplo tal como num grupo alquilcarbonilo) inclui grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo de 1 a 12 átomos de carbono, apropriadamente 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo, propilo ou butilo. Substituintes facultativos para grupos alquilo incluem os aqui mencionados para grupos arilo.

Quando aqui usada a expressão 'arilo' (quer usada isoladamente quer quando usada como parte de outros grupos por exemplo como num grupo aralquilo) inclui fenilo e naftilo substituído facultativamente com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados de entre halogênio, alquilo, fenilo, alcoxi, halo, alquilo, hidroxi, amino, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, ou grupos alquilcarbonilo.

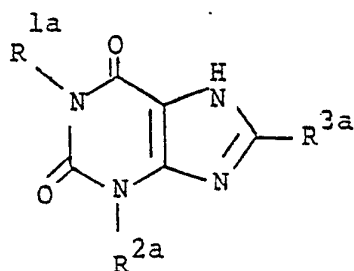
A expressão 'heterocíclico' ou 'heterociclilo' quando aqui usada refere-se a grupos compreendendo anéis simples ou reunidos anéis esses que compreendem 4 a 7, apropriadamente 5 ou 6 átomos do anel, cujos átomos do anel compreendem até 4 hetero átomos seleccionados de entre O, N ou S.

Substituintes facultativos para qualquer grupo 'heterocíclico' ou 'heterociclilo' incluem alquilo, alcoxi, halo, carboxi ou um seu éster alquilo, aralquilo ou alquil carbonilo em que o grupo alquilo pode ser substituído ou não substituído.

Quando aqui usada a expressão 'doenças proliferativas da pele' significa doenças proliferativas da pele benignas e malignas que são caracterizadas por uma divisão celular acelerada na epiderme, derme ou seus apêndices, associada a uma diferenciação tissular incompleta. Essas doenças incluem: psoríase, dermatite atópica, dermatite não específica, dermatite de contacto irritante primária, dermatite alérgica de contacto, carcinomas da pele de células basais ou escamosas, ictiose lamelar, hiperqueratose epidermolítica, queratose pré-maligna induzida pelo sol, queratose não maligna, acne, e dermatite seborreica em seres humanos e dermatite atópica e rabuge (sarna) em animais domesticados.

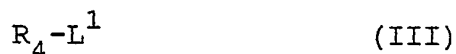
Os compostos da fórmula (I) apresentam-se de preferência sob uma forma farmacêuticamente aceitável. Forma farmacêuticamente aceitável significa, inter alia, um nível de pureza farmacêuticamente aceitável excluindo aditivos farmacêuticos normais tais como diluentes e veículos, e não incluindo material considerado tóxico em níveis de dosagem normais. Um nível de pureza farmacêuticamente aceitável será de pelo menos 50% excluindo aditivos farmacêuticos normais, de preferência 75%, com maior preferência 90% e ainda com maior preferência 95%.

O invento proporciona ainda um processo para a preparação de um composto da fórmula (I), processo esse que compreende a reacção de um composto da fórmula (II):



(II)

em que R^{1a} representa R¹, tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou um grupo convertível em R¹ e R^{2a} representa R², tal como é definido em relação à fórmula (I), ou um grupo nele convertível e R^{3a} representa R³ tal como é definido em relação à fórmula (I), ou um grupo nele convertível, com um composto da fórmula (III):



em que R⁴ é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e L¹ representa um grupo separável; e em seguida, se requerido realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

(i) conversão de qualquer grupo R^{1a} em R¹ e/ou R^{2a} em R² e/ou R^{3a} em R³;

(ii) conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I);

(iii) conversão de um composto da fórmula (I) num seu sal farmacêuticamente aceitável.

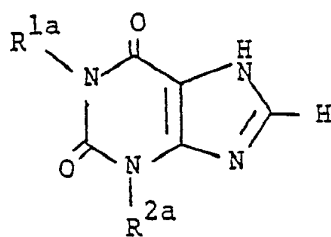
Um grupo L¹ separável apropriado é um átomo halo, por exemplo um átomo de bromo ou cloro.

A reacção entre compostos das fórmulas (II) e (III) pode ser realizada usando condições de alquilação convencionais, por exemplo num solvente aprótico, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano ou dimetilsulfóxido, a qualquer temperatura proporcionando uma taxa apropriada de formação do produto requerido, por exemplo variando entre 0°C e 100°C, convenientemente à temperatura ambiente.

De preferência, na reacção entre compostos (II) e (III), o composto da fórmula (II) é uma forma activada, apropriadamente numa forma aniónica tal como uma forma salina, por exemplo uma forma salina de metal alcalino.

A forma activada do composto da fórmula (II) é convenientemente preparada tratando um composto da fórmula (II) com uma base, apropriadamente um alcóxido de metal alcalino, por exemplo t-butóxido de potássio, ou um hidreto de metal alcalino, por exemplo hidreto de sódio.

Um composto da fórmula (II) pode ser preparado fazendo reagir um composto da fórmula (IV):



(IV)

em que R^{1a} representa R¹, tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou um grupo convertível em R¹ e R^{2a} representa R², tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou um grupo nele

convertível, com um reagente capaz de substituir o C-8 hidrogênio do composto da fórmula (IV) com um grupo R^{3b} em que R^{3b} representa R^{3a} , tal como foi atrás definido em relação à fórmula (II), ou um grupo nele convertível; e em seguida, se requerido realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

- (i) conversão de qualquer grupo R^{1a} em R^1 e/ou R^{2a} em R^2 ;
- (ii) quando R^{3b} não é R^{3a} , conversão de R^{3b} em R^{3a} .

Para compostos da fórmula (II) em que R^{3a} representa nitro, R^{3b} representa de preferência R^{3a} isto é nitro.

Para compostos da fórmula (II) em que R^{3a} representa algo diferente de nitro, R^{3b} representa de preferência um grupo convertível em R^{3a} .

Um grupo R^{3b} preferido é um grupo nitro que pode então se requerido ser convertido em grupos R^{3a} diferentes de nitro.

Reagentes apropriados para substituição do C-8 hidrogênio do composto da fórmula (IV) com um grupo R^{3b} são os reagentes convencionais apropriados.

As condições de reação para a substituição do C-8 hidrogênio do composto da fórmula (IV) irão evidentemente depender do reagente particular escolhido, e em geral as condições usadas serão as que são convencionais para o reagente usado.

Um reagente particularmente apropriado é um agente de azotação.

A azotação do composto (II) pode ser realizada usando qualquer agente de azotação convencional, apropriado, por exemplo uma mistura de ácido aótico/ácido acético num solvente inerte, tal como diclorometano, a qualquer temperatura proporcionando uma taxa conveniente de formação do produto requerido, convenientemente à temperatura ambiente.

Numa forma conveniente do processo anteriormente referido o composto da fórmula (IV) é feito reagir com um agente de azotação apropriado para proporcionar um composto da fórmula (II) em que R^{3a} representa um grupo nitro e em seguida convertendo o grupo nitro num átomo de halogénio ou um grupo da fórmula anteriormente definida $-NR^{st}$, apropriadamente por meio de um átomo de halogénio.

Por exemplo, quando R^{3a} representa um grupo nitro, conversões apropriadas do grupo nitro num outro grupo R^{3a} incluem as que se seguem:

- (i) conversão do grupo nitro num átomo de halogénio;
- (ii) conversão do grupo nitro num grupo amina;
- (iii) conversão do grupo nitro num átomo de halogénio seguindo-se conversão do átomo de halogénio no grupo anteriormente definido $-NR^{st}$;
- (iv) conversão do grupo nitro num átomo de halogénio e em seguida conversão do átomo de halogénio num grupo metilo substituído com 1 ou 2 grupos da fórmula CO_2R , em que R é tal como foi definido anteriormente.

(v) conversão do grupo nitro num átomo de halogénio e em seguida conversão do átomo de halogénio no grupo anteriormente definido O-L-A¹.

(vi) conversão do grupo nitro num grupo amino e em seguida alquilação do grupo amino para proporcionar o grupo anteriormente definido $-NR^sR^t$; e

(vii) conversão do grupo nitro num átomo de halogénio, e em seguida conversão do átomo de halogénio num grupo hidroxí ou num grupo alcoxi.

Um grupo nitro pode ser convertido num átomo de halogénio usando qualquer agente de halogenação conveniente.

Um agente de halogenação apropriado é um haleto de hidrogénio, feito reagir apropriadamente em condições aquosas por exemplo usando concentração de ácido clorídrico a uma temperatura elevada, por exemplo variando entre 50 e 150°C.

Um outro agente de halogenação apropriado é um oxihaleto fosforoso, tal como oxiclureto fosforoso ou oxibrometo fosforoso, que pode ser feito reagir em qualquer solvente apropriado, tal como dimetilformamida, apropriadamente a uma temperatura elevada por exemplo variando entre 50°C e 150°C.

Um grupo nitro pode ser convenientemente convertido num grupo amino por métodos de redução convencionais por exemplo usando pó de estanho e ácido clorídrico concentrado à temperatura ambiente ou utilizando ditonito de sódio em metanol aquoso à temperatura ambiente.

Quando R^{3a} representa um átomo de halogénio, ele pode ser convertido num grupo metilo substituído com 1 ou 2 grupos da fórmula CO_2R em que R é tal como foi definido anteriormente, fazendo reagir o composto requerido da fórmula (II) em que R^{3a} é halogénio, com o mono ou bis malonato apropriado em que a porção de esterificação é um grupo R tal como foi definido anteriormente, na presença de uma base tal como hidreto de sódio em solvente aprótico a qualquer temperatura proporcionando uma taxa apropriada de formação do produto requerido, convenientemente a uma temperatura elevada variando entre $40^\circ C$ e $120^\circ C$, por exemplo $80^\circ C$.

Quando R^{3a} no composto da fórmula (II) representa um átomo de halogénio ele pode ser convertido num grupo $-O-L-A^1$, em que L e A^1 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), por reacção com um reagente da fórmula (V) ou, de preferência, uma sua forma activada:



em que A^1 e L são tal como foram definidos anteriormente.

A reacção entre o composto da fórmula (II) quando R^{3a} é halogénio e o composto da fórmula (V) pode ser realizada em condições análogas às descritas anteriormente entre compostos das fórmulas (II) e (III).

Formas activadas apropriadas do composto da fórmula (V) são formas salinas tais como formas salinas de metal alcalino.

Num aspecto conveniente a forma activada de compostos da fórmula (V) é preparada tratando o composto da fórmula (III)

com uma base, apropriadamente uma base de metal alcalino tal como as referidas anteriormente.

Quando R^{3a} no composto da fórmula (II) representa um átomo de halogénio ele pode ser convertido num grupo -NR^sR^t por reacção com um reagente da fórmula (VI):



em que R^s e R^t são tal como foi definido anteriormente.

A reacção entre o composto da fórmula (II) e o composto da fórmula (VI) pode ser realizada em qualquer solvente apropriado, tal como tolueno, a qualquer temperatura proporcionando uma taxa conveniente de formação do produto, mas apropriadamente a uma temperatura elevada, variando entre 50° e 180°C, sob pressão atmosférica ou elevada.

Métodos de alquilação apropriados para utilização nas conversões referidas anteriormente incluem os que são usados convencionalmente nesta técnica, por exemplo métodos usando haletos, de preferência iodetos, na presença de uma base tal como carbonato de potássio em qualquer solvente conveniente por exemplo acetonitrilo ou tolueno.

Na conversão (vi), o grupo nitro pode ser convertido no átomo de halogénio tal como foi descrito anteriormente. A conversão do átomo de halogénio num grupo alcoxi pode ser efectuada por qualquer processo de alcoxilação convencional, por exemplo tratando o halogénio com uma fonte de iões alcoxi, tais como um alcóxido de sódio.

Conversões apropriadas de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I) incluem geralmente a conversão de um grupo R^3 num outro grupo R^3 .

Conversões de um grupo R^3 num outro grupo R^3 incluem as que se seguem:

(i) as conversões referidas anteriormente de R^3 quando nitro ou halogénio noutros grupos R^3 ; e

(ii) a conversão de um grupo NR^sR^t num outro grupo NR^sR^t .

Um exemplo de uma conversão de um grupo NR^sR^t num outro grupo é a conversão em que NR^sR^t representa um grupo piperidiniloxi, que pode em seguida ser convertido num grupo (ácidoN-4-oxo-butanoico)piperidiniloxi, por tratamento com hidreto succínico em dimetilformamida seca, ou num grupo (N-benzil)piperidiniloxi, por processos de benzilação convencionais.

Um composto da fórmula (IV) pode ser preparado de acordo com métodos apresentados em EP 0 369 744.

Valores apropriados para R^{1a} e R^{2a} incluem R^1 e R^2 respectivamente ou grupos de protecção azoto tais como grupos sililo.

Quando R^{1a} ou R^{2a} representa algo diferente de R^1 ou R^2 respectivamente, as conversões referidas anteriormente de R^{1a} em R^1 e R^{2a} em R^2 podem ser realizadas usando o processo convencional apropriado.

A protecção de qualquer grupo ou átomo reactivo, tal como a de quaisquer átomos de azoto da xantina pode ser realizada

em qualquer estadio apropriado nos processos referidos anteriormente. Grupos protectores apropriados incluem os que são usados convencionalmente na técnica para o grupo ou átomo particular a ser protegido, por exemplo grupos protectores apropriados para os átomos de azoto da xantina são grupos sililo, especialmente grupos trialquil sililo tais como grupos t-butil dimetil sililo ou trimetil sililo.

Grupos protectores podem ser preparados e removidos usando o processo convencional apropriado.

Por exemplo, grupos protectores N-benzilo podem ser preparados por tratamento do composto apropriado da fórmula (II) com cloreto de benzilo na presença de uma base tal como trietilamina, podendo também ser usadas bases tais como t-butoxido de potássio. Os grupos protectores N-benzilo podem ser removidos por hidrogenação catalítica com um catalisador apropriado, tal como paládio sobre carvão activado, num solvente apropriado, tal como etanol convenientemente a uma temperatura elevada, ou por tratamento com cloreto anidro de alumínio em benzeno seco à temperatura ambiente. Grupos de azoto protegidos com trialquilsililo podem ser preparados por tratamento do composto apropriado com um haleto de trialquilsililo, por exemplo cloreto de trimetilsililo, na presença de uma base tal como t-butóxido de potássio. O grupo protector de N-trialquilsililo pode ser removido por hidrólise básica suave ou por tratamento com uma fonte de iões fluoreto tais como fluoreto de tetrabutylamónio.

Compostos das fórmulas (II) são novos compostos e como tal fazem parte do presente invento.

Compostos das fórmulas (III), (V), e (VI) são compostos conhecidos ou são preparados de acordo com métodos usados para

preparar compostos conhecidos por exemplo os apresentados em J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience.

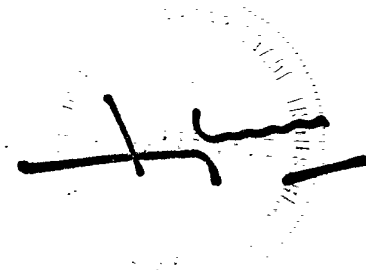
Tal como foi mencionado anteriormente os compostos do invento são indicados como apresentando propriedades terapêuticas úteis: o presente invento proporciona consequentemente um composto da fórmula (I); ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização como uma substância terapêutica activa.

Assim o presente invento proporciona um composto da fórmula (I): ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de e/ou profilaxia de perturbações associadas a um número aumentado de eosinófilos, tais como a asma, e perturbações alérgicas associadas a atopia, tais como urticária, eczema e rinite.

Num outro aspecto o presente invento também proporciona um composto da fórmula (I); ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização como um inibidor da fosfodiesterase.

Num aspecto particular, tal como foi aqui indicado anteriormente, o presente invento proporciona um composto da fórmula (I) ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente apropriado; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de perturbações do aparelho respiratório, tal como obstrução reversível das vias respiratórias e asma.

Num outro aspecto particular, o presente invento proporciona um composto da fórmula (I); ou quando apropriado um



seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização nos tratamentos aqui anteriormente referidos, tais como no tratamento de perturbações cerebrais degenerativas vasculares e neuronais associadas à aprendizagem, memória e disfunções cognitivas, doença vascular periférica ou doença proliferativa da pele ou para a profilaxia de perturbações associadas a degenerescência neuronal resultante de crises isquêmicas ou para a inibição da produção do factor da necrose do tumor por exemplo no tratamento do vírus da imunodeficiência humana.

Um composto da fórmula (I); ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, pode ser administrado per se ou, de preferência, como uma composição farmacêutica compreendendo também um veículo farmacêuticamente aceitável.

Consequentemente, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I); ou quando apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O composto activo pode ser formulado para administração por qualquer via apropriada, dependendo a via preferida da perturbação cujo tratamento é requerido, apresentando-se de preferência sob a forma de unidade de dosagem ou sob uma forma tal que o doente humano a possa administrar a si próprio numa única dosagem. Vantajosamente, a composição é apropriada para administração oral, rectal, tópica, perentérica, intravenosa ou intramuscular ou através do aparelho respiratório. As preparações podem ser formadas para produzirem uma libertação lenta do ingrediente activo.

As composições do invento podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, saquinhos, frascos, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, pós reconstituíveis, ou preparações líquidas tais como soluções ou suspensões orais ou parentéricas estéreis. Formulações tópicas são também encaradas quando apropriado.

A fim de se obter consistência na administração é preferido que uma composição do invento se apresente sob a forma de unidade de dosagem.

As formas de apresentação em unidade de dosagem para administração oral podem ser comprimidos e cápsulas e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes do processo de formação de comprimidos, por exemplo estearato de magnésio; agentes de desintegração, por exemplo amido, polivinilpirrolidona, glicolato de amido de sódio ou celulose microcristalina; ou agentes de humidificação farmacêuticamente aceitáveis tais como sulfato laurilo de sódio.

As composições orais sólidas podem ser preparadas por métodos convencionais de mistura, enchimento, formação de comprimidos, etc. Operações repetidas de mistura podem ser usadas para distribuir o ingrediente activo através dessas composições utilizando grandes quantidades de agentes de enchimento.

Essas operações são evidentemente convencionais nesta técnica. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal, em particular com um revestimento entérico.

Preparações líquidas orais podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, emulsões, xaropes, ou elixires, ou podem apresentar-se como um produto seco para reconstituição com água ou com outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metil celulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsificadores, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amendoas, óleo de côco fraccionado, ésteres oleosos tais como ésteres de glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico; e se desejado agentes convencionais de aromatização ou de coloração.

As composições podem também ser apropriadamente apresentadas para administração ao aparelho respiratório como um elemento para ser absorvido pelo nariz ou um aerosol ou solução para um nebulizador, ou sob a forma de um pó microfino para insuflação, isoladamente ou em combinação com um veículo inerte tal como lactose. Nesse caso as partículas do composto activo têm apropriadamente diâmetros inferiores a 50 microns, tais como de 0,1 a 50 microns, de preferência inferiores a 10 microns, por exemplo de 1 a 10 microns, de preferência menos de 10 microns, por exemplo de 1 a 10 microns, 1 a 5 microns ou de 2 a 5 microns. Quando apropriado, podem ser incluídas pequenas quantidades de outros anti-asmáticos e broncodilatadores, por exemplo aminas simpatomiméticas tais como isoprenalina, isoetarina, salbutamol, fenilefrina e efedrina; corticosteroides tais como prednisolona e estimulantes adrenais tais como ACTH.

Para administração parentérica, formas de unidade de dosagem fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, e, dependendo da concentração usada, podem ser suspensos ou dissolvidos no veículo. Ao preparar soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtração antes da sua introdução num frasco ou ampola apropriado e selagem.

Vantajosamente, adjuvantes tais como anestésico local, um preservativo e agentes tampões podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada após introdução no frasco sendo a água removida sob vácuo. As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente do mesmo modo, exceptuando o facto do composto ser suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e da esterilização não poder ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente de humedificação é incluído na composição para facilitar uma distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter de 0,1% a 99% em peso, de preferência 10-60% em peso, do material activo, dependendo do método de administração.

Compostos da fórmula (I), ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável, pode também ser administrado como uma formulação tópica em combinação com excipientes tópicos convencionais.

As formulações tópicas podem ser apresentadas como, por exemplo, unguentos, cremes ou loções, preparações impregnadas, geles, bastões de gel, spray e aerosóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como preservativos, solventes para

auxiliar a penetração da droga e emolientes em unguentos e cremes. As formulações podem conter veículos convencionais compatíveis, tais como bases para creme ou unguento e etanol ou álcool oleilo para loções.

Formulações apropriadas para creme, loção, gel, bastão, unguento, spray ou aerosol que podem ser usadas para compostos da fórmula (I) ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente apropriado, são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, tal como é descrito em livros de texto padronizados sobre produtos farmacêuticos e cosméticos, tais como Harry's Cosmeticology publicado por Leonard Hill Books, Remington's Pharmaceutical Sciences, e a British e US Pharmacopoeias.

Apropriadamente, o composto da fórmula (I), ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável, compreenderá de cerca de 0,5 a 20% em peso da formulação, favoravelmente de cerca de 1 a 10%, por exemplo 2 a 5%.

A dose do composto usado no tratamento do invento variará do modo usual de acordo com a gravidade das perturbações, o peso do paciente, e a eficácia relativa do composto. Contudo, como regra geral unidades de dosagem apropriadas podem ter 0,1 a 1.000 mg, tal como 0,5 a 200, 0,5 a 100 ou 0,5 a 10 mg, por exemplo 0,5, 1, 2, 3, 4 ou 5 mg; e essas unidades de dosagem podem ser administradas mais do que uma vez por dia, por exemplo 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por dia, mas de preferência 1 ou 2 vezes por dia, de modo a que dosagem diária total para um adulto de 70 kg varie entre cerca de 0,1 e 1.000 mg, isto é uma variação de cerca de 0,001 a 20 mg/kg/dia, tal como 0,007 a 3, 0,007 a 1,4, 0,007 a 0,14 ou 0,01 a 0,5 mg/kg/dia, por exemplo 0,01, 0,02, 0,04, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1 ou 0,2 mg/kg/dia; e essa terapêutica pode prolongar-se por um certo número de semanas ou meses.

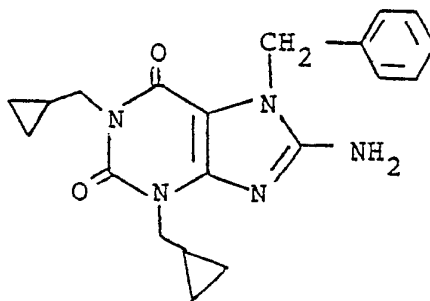
Quando aqui usada a expressão 'farmacêticamente aceitável' abrange materiais apropriados para utilização tanto humana como veterinária.

Não foram estabelecidos efeitos toxicológicos para os compostos da fórmula (I) nas variações das doses anteriormente referidas.

Os dados farmacológicos que se seguem e exemplos ilustram o invento. As preparações que se seguem ilustram a preparação de intermediários para novos compostos da fórmula (I).

Exemplo 1

8-Amino-7-benzil-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina



t-Butóxido de potássio (0,12 g, 1,1 mmole) foi adicionado a uma solução de 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (0,27 g, 1 mmole) em DMF (3 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Brometo de benzilo (0,24 ml, 2 mmole) foi adicionado à solução laranja escuro/vermelho que se tornou de cor rubro cereja. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente a mistura da reação foi adicionada a acetato de etilo (80 ml) e a solução orgânica foi lavada com água

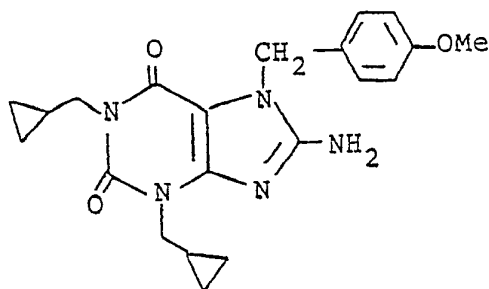
(2 x 25 ml), seca (MgSO₄) e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar origem a um sólido vermelho (0,43 g). Cromatografia sobre sílica (acetona/hexano 1:5) deu origem a xantina 8-amino-7-benzil-1,3-di(ciclopropilmetilo) (0,31 g, 84%), p.f. 158°C, δ_{max} (KBr) 3369 (w), 3330 (w), 1691 (m), 1639 (s), 1526 (m) e 1432 (m) cm⁻¹;

δ (CDCl₃) 0,39-0,52 (8H, m), 1,25-1,36 (2H, m), 3,89 (4H, t (sobrepondo-se a d), J=6,5 Hz), 4,66 (2H, brs), 5,39 (2H, s), 7,26-7,41 (5H, m); m/e 365 (M⁺, 100%) 91 (60), 214 (30), 55 (20), 220 (11), 337 (8);

Encontrados: C, 65,43; H, 6,15; N, 19,10. C₂₀H₂₃N₅O₂ requeré C, 65,73; H, 6,34; N, 19,17%.

Exemplo 2

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-xantina



t-Butóxido de potássio (1,34 g, 12 mmole) foi adicionado a uma solução de 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (2,7 g, 10 mmole) em DMF (25 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 0,5 hora à temperatura ambiente. Cloreto de 4-metoxibenzilo (1,56 g, 1,35 ml, 10 mmole) foi adicionado à solução vermelha que clareou até se obter uma cor de laranja. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente a mistura foi adicionada a acetato de etilo (200 ml), lavada com ácido clorídrico diluído

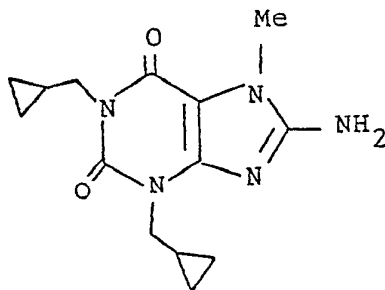
(50 ml), água (50 ml) e seca ($MgSO_4$). A remoção do solvente sob pressão reduzida deu origem a um sólido que foi cromatografado sobre sílica (hexano/acetona, gradiente) para dar origem a 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-xantina (2,55, 64%) p.f. $176^\circ C$, δ_{max} (KBr) 3434 (w), 1691 (m), 1639 (s), 1527 (m) e 1456 (m) cm^{-1} ;

$\delta(CDCl_3)$ 0,43-0,53 (8H, m), 1,26-1,35 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,89 (4H, t (sobrepondo-se a d), $J=7,0$ Hz), 4,55 (2H, brs), 5,32 (2H, s), 6,90 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,30 (2H, d, $J=9,0$ Hz); m/e 121(100%), 395 (M^+ , 20);

Encontrados C, 63,64; H, 6,36; N, 17,77. $C_{21}H_{25}N_5O_3$ requiere C, 63,78; H, 6,37; N, 17,71%.

Exemplo 3

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-metilxantina

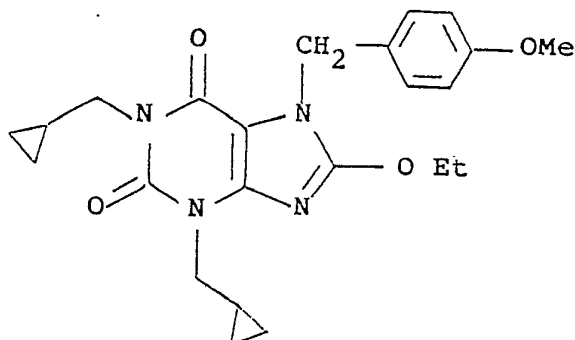


t-Butóxido de potássio (1,34 g, 12 mmole) foi adicionado a uma solução de 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (2,7 g, 10 mmole) em DMF (25 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 0,5 hora à temperatura ambiente. Iodeto de metilo (1,78 g, 0,78 ml, 12,5 mmole) foi adicionado à solução vermelha, resultando uma reacção exotérmica e formando-se um precipitado. Após agitação durante 10 minutos a mistura foi adicionada a

acetato de etilo (200 ml), lavada com ácido clorídrico diluído (50 ml), água (50 ml) e seca (MgSO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida deu origem a um sólido que foi cromatografado sobre sílica (acetona/hexano gradiente) para dar origem a 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-metilxantina (1,5 g, 52%), p.f. 204-205°C, δ_{max} (KBr) 3405 (w), 3343 (w), 1689 (m), 1649 (s), 1638 (s), 1534 (m), e 1464 (m) cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 0,41-0,50 (8H, m), 1,26-1,36 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,90 (4H, d, $J=7,0$ Hz), 4,77 (2H, brs); m/e 289 (M^+ , 55%), 151 (30), 55 (13), 261 (12); Encontrados C, 58,00; H, 6,50; N, 24,08. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere C, 58,11; H, 6,62; N, 24,21%.

Exemplo 4

1,3-Di(ciclopropilmetil)-8-etoxi-7-(4-metoxibenzil)-xantina



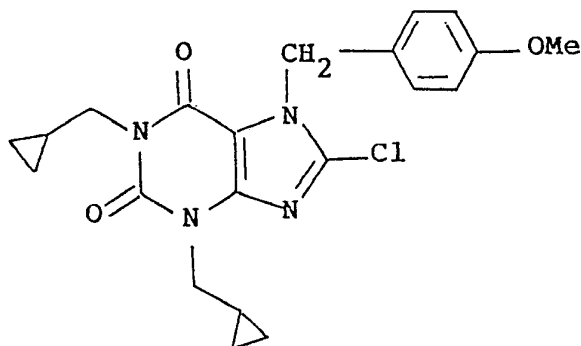
Etóxido de sódio (3 ml de uma solução 1M em etanol, 3 mmol) foi adicionado a uma solução de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-xantina (1,0 g, 2,4 mmol) em etanol seco (5 ml) e a mistura da reacção foi aquecida sob refluxo durante 16 horas. Deixou-se a solução arrefecer e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em 1/2% de metanol/diclorometano e o solvente foi decantado a partir de cloreto de sódio.

Purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica no mesmo sistema solvente, proporcionou 1,3-di(ciclopropilmetil)-8-etoxi-7-(4-metoxibenzil)-xantina (0,87 g, 85%) que foi recristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar um sólido cristalino branco, p.f. 112-113°C, δ_{\max} (KBr) 2953 (m), 2836 (s), 1697 (s), 1651 (s), 1609 (s), 1514 (s), 1454 (s) e 1427 (s); $^1\text{H}\delta$ (270 MHz, CDCl_3), 0,45 (8H, m), 1,29 (2H, m), 1,45 (3H, t, $J=7,15$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,87 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 3,90 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 4,52 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,20 (2H, s), 6,84 (2H, d, $J=8,8$ Hz) e 7,42 (2H, d, $J=8,8$ Hz); m/e 424 (25%, M^+), 121 (100)

Encontrados: C, 65,02; H, 6,68; N, 13,42. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ requiere C, 65,07; H, 6,65; N, 13,20%.

Exemplo 5

8-Cloro-1,3-di-(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina



Hidreto de sódio (2,11 g, de uma suspensão a 60% em óleo, 53 mmol) foi adicionado fraccionadamente a uma solução de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (14,4 g, 44 mmol) em dimetilsulfóxido anidro (100 ml). Após 1 hora, cloreto de 4-metoxibenzilo (6,5 ml, 48 mmol) foi adicionado e a agitação foi mantida durante 16 horas. A mistura da reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml) e extraída para acetato de etilo.

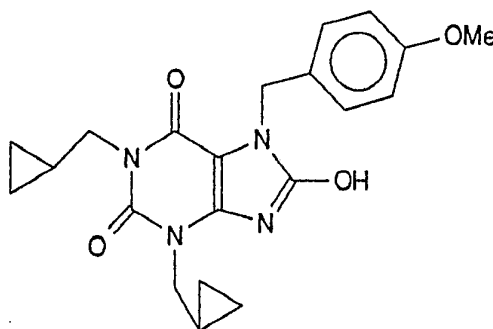
Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo sólido foi recristalizado a partir de hexano para proporcionar 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina (15,0 g, 82%) sob a forma de um sólido branco, p.f. 135-136°C, ν_{max} (KBR) 1704 (s), 1663 (s), 1612 (m), 1533 (m), 1514 (m) e 1453 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H}\delta$ (270 MHz, CDCl_3) 0,46 (8H, m), 1,30 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,92 (4H, dd, $J = 1,28, 7,2$ Hz), 5,48 (2H, s), 6,86 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 9$ Hz); m/e 414 (10%, M^+), 121 (100)

Encontrados: C, 60,57; H, 5,41; N, 13,72, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ requiere C, 60,8; H, 5,6; N, 13,50%

Exemplo 6

1,3-Di(ciclopropilmetil)-8-hidroxi-7-(4-metoxibenzil)xantina



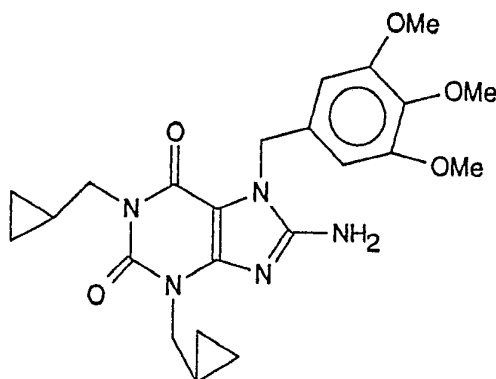
2-Hidroxi-etilpiridina (0,32 g, 1,1 equiv) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina (1g, 2,41 mmol) e hidreto de sódio (0,15 g de uma dispersão a 60% em óleo, 1,5 equivs) em DMSO seco (20 ml) e foi aquecido a 80°C durante 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para água, neutralizada e extraída para acetato de etilo (x3). As soluções orgânicas combinadas foram

secas, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 0,5-1% de metanol/diclorometano para proporcionar 1,3-di(ciclopropilmetil)-8-hidroxi-7-(4-metoxibenzil)xantina (0,4 g, 84% tendo como base material de partida recuperado), p.f. 247°C (acetato de etilo/clorofórmio/hexano). δ (CDCl₃) 0,39-0,63 (8H, m), 1,23-1,40 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,89 (2H, d, J=7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 6,83 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 13,14 (1H, s).

Encontrados: C, 63,40; H, 6,12; N, 14,00. C₂₁H₂₄O₄N₄ requiere C, 63,62; H, 6,10; N, 14,13%.

Exemplo 7

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxibenzil)xantina



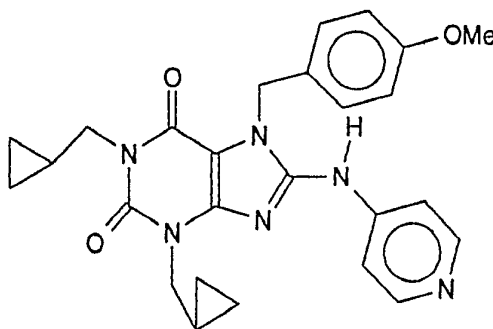
8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxibenzil)xantina p.f. 173-174°C foi preparada com um rendimento de 84% de um modo semelhante ao do composto do Exemplo 2 usando 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina e cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzilo; δ (CDCl₃) 0,44-0,49 (8H, m), 1,29-1,32 (2H, m), 3,82 (9H, s), 3,89 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,92 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,82 (2H, s), 5,30 (2H, s) e 6,57 (2H, s); ν_{\max} (KBr) 3414 (m), 1694 (s), 1646 (s),

1633 (s), 1525 (s), 1456 (s) e 1127 (s) cm^{-1} ; m/e (FAB) 181 (100%), 456 (M^+ , 20), observado 455.2169, $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ requiere 455.2156;

Encontrados: C, 60,55; H, 6,23; N, 15,27. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ requiere C, 60,64; H, 6,42; N, 15,38%.

Exemplo 8

1,3-Di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piridilamino)xantina

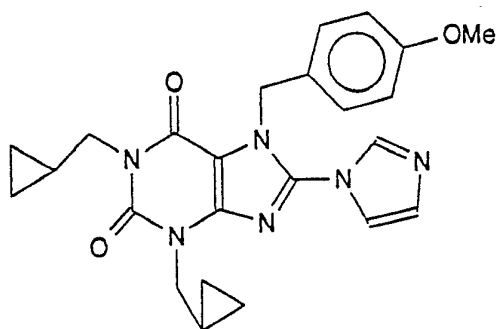


Este composto foi preparado de acordo com o processo do Exemplo 9 mas com 4-aminopiridina substituindo imidazole. Purificação por cromatografia de coluna proporcionou 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piridilamino)xantina (35%); p.f. 207-208°C (decomp, acetato de etilo/hexano). δ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) 0,32-0,57 (8H, m), 1,26-1,40 (2H, m), 3,19 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 3,86 (2H, d, $J=7,15$ Hz), 3,96 (2H, d, $J=7,15$ Hz), 5,57 (2H, s), 6,82 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 8,36 (2H, brs).

Encontrados: C, 66,28; H, 5,77; N, 17,94. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ requiere C, 66,08; H, 5,97; N, 17,78%.

Exemplo 9

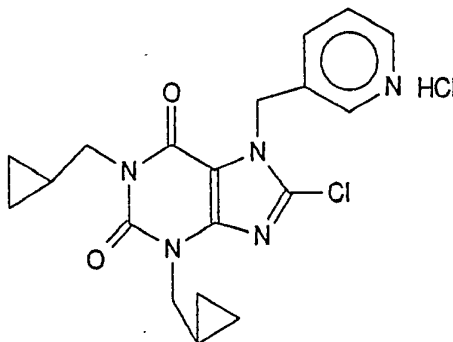
1,3-Di(ciclopropilmetil)-8-imidazoil-7-(4-metoxibenzil)xantina



Uma solução de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina (0,5 g, $1,21 \times 10^{-3}$ moles), t-butóxido de potássio (0,15 g, 1,1 equiv) e imidazole (0,090 g, 1,1 equivs) em sulfóxido de dimetilo seco (10 ml) foi aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura da reacção foi deixada a arrefecer, foi vertida para água e extraída para acetato de etilo (x3). As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo crú foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 1% de metanol/diclorometano para proporcionar 1,3-di(ciclopropilmetil)-8-imidazolil-7-(4-metoxibenzil)xantina (0,32 g, 59%), p.f. 117-119°C (acetato de etilo/hexano). δ (CDCl₃) 0,41-0,56 (8H, m), 1,26-1,40 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,96 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,97 (2H, d, J=7,1 Hz), 5,48 (2H, s), 6,82 (2H, dç J=8,8 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,20 (1H, s), 7,26 (1H, s), e 7,78 (1H, s).

Massa Exacta: Encontrados 446.2065. C₂₄H₂₆N₆O₃ requiere 446.2066.

Encontrados: C, 64,48; H, 5,94; N, 18,81. C₂₄H₂₆N₆O₃ requiere C, 64,55; H, 5,87; N, 18,82%.

Exemplo 10Hidrocloreto de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3-piridilmetil)xantina

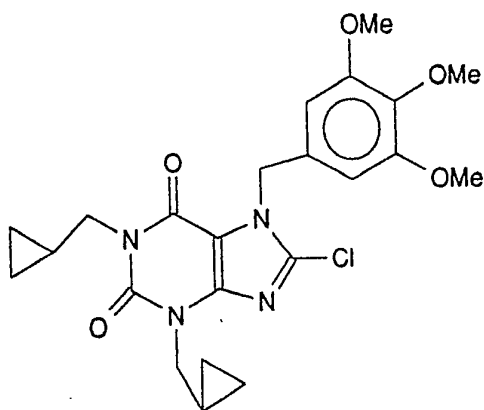
8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3-piridilmetil)xantina foi preparada a partir de 3-clorometilpiridina e 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina de acordo com o processo do Exemplo 14, exceptuando o facto da mistura da reacção ser aquecida a 80°C durante 16 horas. A base livre foi dissolvida em éter seco e a solução foi saturada com gás cloreto de hidrogénio. Hidrocloreto de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3-piridilmetil)xantina, p.f.>200°C (metanol/éter), foi precipitado. δ (DMSO- d_6) 0,29-0,51 (8H, m), 1,11-1,27 (2H, m), 3,77 (2H, d, J=6,8 Hz), 3,84 (2H, d, J=7,1 Hz), 4,5-6,0 (1H, br s), 5,68 (2H, s), 7,83 (1H, t), 8,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,85 (1H, s).

Massa Exacta: Encontrados 386.1365. $C_{19}H_{21}N_5O_2Cl(MH^+)$ requiere 386.1384

Encontrados: C, 53,82; H, 5,17; N, 16,60. $C_{19}H_{21}N_5O_2Cl_2$ requiere C, 54,03; H, 5,01; N, 16,58%.

Exemplo 11

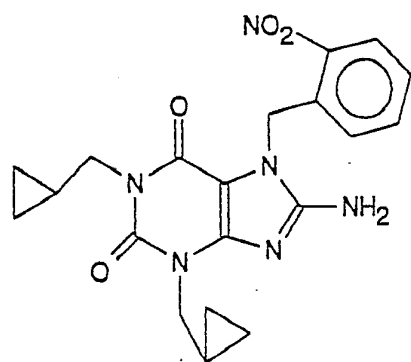
8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxibenzil)xantina



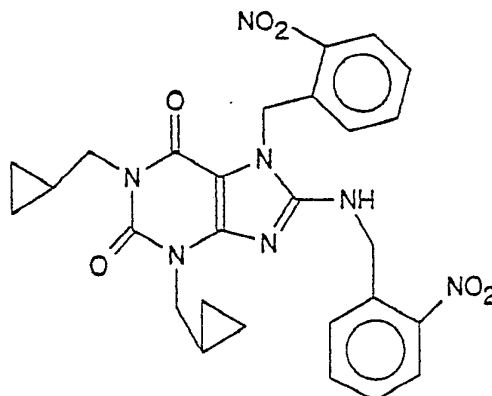
8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxiben-
zil)xantina, p.f. 109-110°C, foi preparada com um rendimento de
62% a partir de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzilo e 8-cloro-1,3-
-di(ciclopropilmetil)xantina usando o processo do Exemplo 14. δ
(CDCl_3) 0,42-0,51 (8H, m), 1,25-1,36 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,84
(6H, s), 3,93 (4H, 2xd, $J=7,15$ Hz), 5,45 (2H, s), 6,82 (2H, s).
Encontrados: C, 58,33; H, 5,47; N, 11,72. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}$ requiere C,
58,16; H, 5,73; N, 11,80%.

Exemplos 12 e 13

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(2-nitrobenzil)xantina (Exemplo 12) e 1,3-Di(ciclopropilmetil)-8-(2-nitrobenzilamino)-7-(2-nitrobenzil)xantina (Exemplo 13)



Exemplo 12



Exemplo 13

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina foi feita reagir com brometo de 2-nitrobenzilo de um modo semelhante ao do composto do Exemplo 2 para dar origem, após cromatografia sobre sílica (gradiente hexano/acetona), 1,3-di(ciclopropilmetil)-8-(2-nitrobenzilamino)-7-(2-nitrobenzil)xantina (14%), p.f. 198-9°C; δ (CDCl₃) 0,32-0,58 (8H, m), 1,17-1,13 (1H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 3,82 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,94 (2H, d, J=7,1 Hz), 4,83 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,63 (1H, t, J=6,3 Hz), 5,73 (2H, s), 7,03 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,42-7,64 (5H, m), 7,83 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0 Hz), ν_{\max} (KBr) 1695 (s), 1652 (s), 1570 (m), 1526 (s), 1476 (m), 1340 (m), 1302 (m), 1275 (m) e 727 (m) cm⁻¹; m/e (FAB) 546 (MH⁺, 100%), 136 (43), 55 (28), 91 (15), 78 (12), e 530 (10); Encontrados: C, 59,16; H, 5,04; N, 18,08. Cf 27H₂₇N₇O₆ requiere C, 59,44; H, 4,99; N, 19,97%.

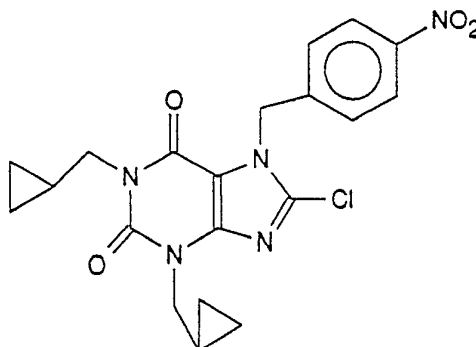
seguinte-se 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(2-nitrobenzil)xantina (22%), p.f. 240-1°C, δ (CDCl₃) 0,35-0,42 (4H, m), 0,45-0,53

(4H, m), 1,21-1,36 (1H, m), 1,37-1,42 (1H, m), 3,82 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,93 (2H, d, J=7,1 Hz), 5,83 (2H, s), 6,05 (2H, brs), 6,94 (1H, dd, J=1,1, 8,0 Hz), 7,11-7,62 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J=1,1, 8,0 Hz), ν_{\max} (KBr) 1695 (s), 1638 (s), 1525 (s), 1452 (s), 1338 (m), 1275 (m), e 728 (W) cm^{-1} ; m/e (FAB) 411 (MH^+ , 100%), 55 (50), 136 (35), 357 (18), 91 (14);

Encontrados: C, 58,30; H, 5,43; N, 20,55. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$ requiere. C, 58,52; H, 5,40; N, 20,48%.

Exemplo 14

8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)xantina



Hidreto de sódio (0,16 g de uma suspensão a 60% em óleo, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (1g, $3,40 \times 10^{-3}$ moles) em DMSO (25 ml). Após 1 hora, foi adicionado brometo de 4-nitrobenzilo (0,88 g, 1,2 equivs) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para água e extraída para acetato de etilo (x3). As soluções orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 1% metanol/diclorometano para proporcionar 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)xantina (0,93 g, 64%) sob a forma

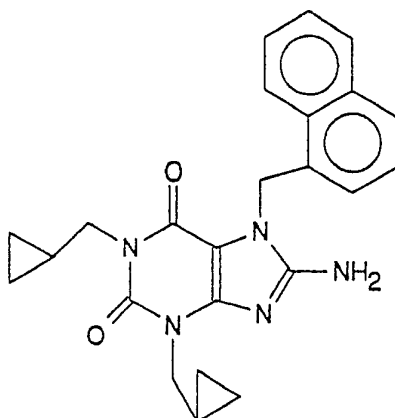
de um sólido branco p.f. 111-112°C (acetato de etilo/hexano). δ (CDCl₃) 0,38-0,55 (8H, m), 1,22-1,39 (2H, m), 3,90 (2H, d, J=7,15 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,15 Hz), 6,4 (2H, s), 7,58 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz).

Massa Exacta: Encontrados 430.1285. C₂₀H₂₁N₅O₄Cl (MH⁺) requiere 430.1282.

Encontrados: C, 55,91; H, 4,81; N, 16,22. C₂₀H₂₀N₅O₄Cl requiere C, 55,88; H, 4,69; N, 16,29%.

Exemplo 15

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina

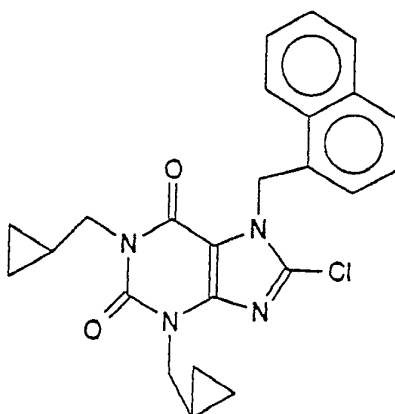


t-Butóxido de potássio (0,48 g, 1,2 equiv) foi adicionado a uma suspensão de 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (1g, 3,63 x 10⁻³ moles) em éter etileno glicol dimetílico (25 ml). Após 0,5 hora adicionou-se 1-clorometilnaftaleno (0,77 g, 1,2 equivs) e a agitação foi mantida durante mais 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para água, neutralizada, e extraída para acetato de etilo (x3). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo crú foi purificado por cromatografia de coluna sobre

gel de sílica em 1% de metanol/diclorometano para proporcionar 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina (0,82 g, 54%) sob a forma de um sólido côm de rosa pálido p.f. 215-216°C. δ (CDCl₃) 0,33-0,56 (8H, m), 1,2-1,44 (2H, m), 3,82 (2H, d, J=7,15 Hz), 3,93 (2H, d, J=7,15 Hz), 5,67 (2H, br s), 5,90 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,40 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,55 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,85 (1H, d), 8,07 (1H, d). Massa Exacta: Encontrados 416.2066. C₂₄H₂₆N₅O₂ (MH⁺) requiere 416.2087.

Exemplo 16

8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina



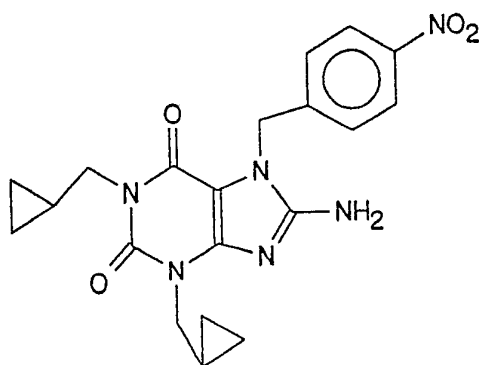
8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina, p.f. 187-188°C (hexano), foi preparada com um rendimento de 32% a partir de 1-clorometilnaftaleno e 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina usando o processo do Exemplo 14. δ (CDCl₃), 0,37-0,59 (8H, m), 1,21-1,46 (2H, m), 3,87 (2H, d, J=7,14 Hz), 4,01 (2H, d, J=7,14 Hz), 6,10 (2H, s), 6,76 (1H, d, J=14 Hz), 7,38 (1H, t), 7,58 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,2 Hz).

Encontrados: C, 66,14; H, 5,23; N, 12,85. $C_{24}H_{23}N_4O_2Cl$ requiere C, 66,27; H, 5,32; N, 12,80%.

Massa Exacta: Encontrados 435-1588. $C_{24}H_{23}N_4O_2Cl$ requiere 435.1588.

Exemplo 17

8-Amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)xantina

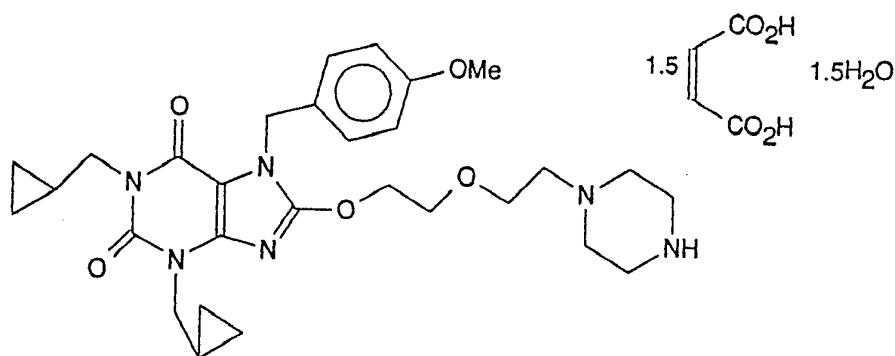


Hidreto de sódio (0,17 g de uma dispersão a 60% em óleo, 1,2 equivs) foi adicionado a uma suspensão de 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (1 g, $3,63 \times 10^{-3}$ moles) em DMSO seco (25 ml). Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente adicionou-se brometo de 4-nitrobenzilo (0,94 g, 1,2 equivs). Após 16 horas a mistura da reacção foi vertida para água, neutralizada e extraída com acetato de etilo (x3). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 2% de metanol/diclorometano para proporcionar 8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)-xantina (1,03 g, 69%) sob a forma de um sólido amarelo, p.f. 136-137°C. δ ($CDCl_3$) 0,36-0,54 (8H, m), 1,23-1,39 (2H, m), 3,88 (4H, t, $J=6,75$ Hz), 4,59 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,47 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,21 (2H, d, de t $J=8,8$ Hz).

Massa Exacta: Encontrados 411.1781. $C_{20}H_{23}N_6O_4$ (MH⁺) requiere 411.1781.

Exemplo 18

Sesquimaleato sesquihidrato de 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-[2-(2-[N-piperazinil]etoxi]xantina



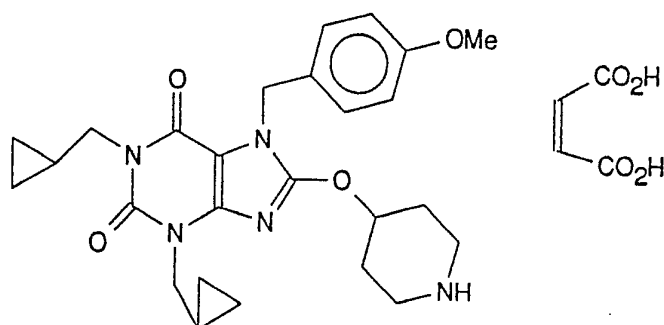
Este composto foi preparado de acordo com o processo do Exemplo 6 usando 2-(2-(N-piperizininil)etoxi)etanol e 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil]xantina. Purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando 4% de metanol/diclorometano proporcionou 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-[2-(2-[N-piperizininil]etoxi)etoxi]xantina (44%) sob a forma de um óleo. D (CDCl₃) 0,43-0,48 (8H, m), 1,29 (2H, m), 1,95 (1H, brs), 2,50 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,90 (4H, t), 3,66 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,77 (3H, s), 3,77-3,91 (6H, m), 4,61 (2H, t), 5,22 (2H, s), 6,83 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,5 Hz);

Massa Exacta: Encontrados: 552.5878 $C_{29}H_{40}N_6O_5$ requiere 552.3060

Tratamento do óleo referido anteriormente com ácido maleico deu origem a sesquimaleato sesquihidrato p.f. 150-5°C (decomp. étanol/éter diisopropílico).

Exemplo 19

Maleato de 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina



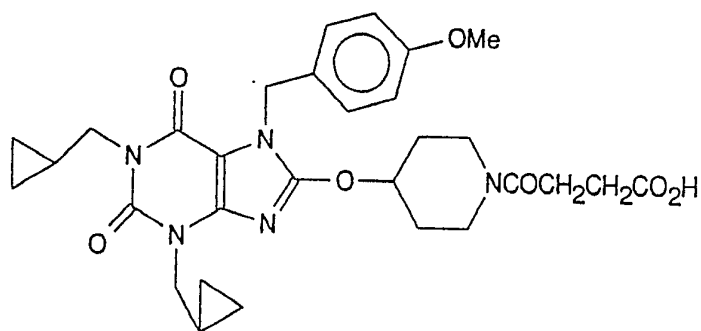
Maleato de 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina foi preparado de acordo com o processo do Exemplo 6 mas com 4-hidroxipiperidina substituindo 2-hidroxietilpiridina. Purificação por cromatografia de coluna sobre gel de sílica proporcionou 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina (50%) sob a forma de um óleo. δ (DMSO- d_6) 0,31-0,48 (8H, m), 1,15-1,23 (2H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,87- 2,94 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,77 (2H, d, J=7,15 Hz), 3,78 (2H, d, J=7,15 Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,8 Hz).

O sal maleato foi preparado e recristalizado a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar o material puro, p.f. 165-166°C.

Encontrados: C, 60,34; H, 6,39; N, 11,77 $C_{30}H_{37}O_8N_5$ requiere C, 60,49; H, 6,26; N, 11,76%.

Exemplo 20

Hemihidrato de ácido 4-[4-(8-[1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantiniloxi]piperidinil)]-4-oxo-butanoico

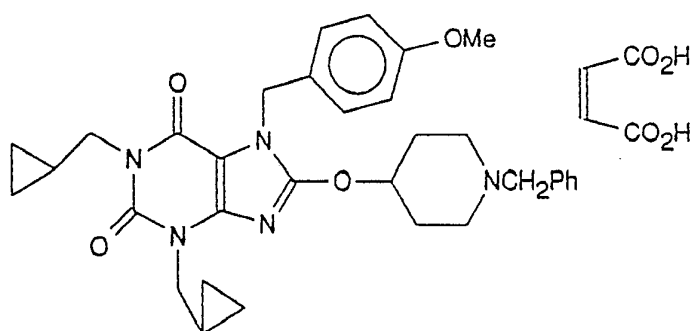


Anidrido succínico (0,23 g, 1,2 equivs) foi adicionado a uma solução de 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina (0,92 g, 1,92 mmoles) em THF seco (20 ml). Após 48 horas o solvente foi removido por evaporação para dar origem a hemihidrato de ácido 4-[4-(8-[1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantiniloxi]piperidinil)]-4-oxo-butanoico (0,62 g, 56%), p.f. 141-142°C (acetato de etilo/hexano). δ ($CDCl_3$) 0,43-0,52 (8H, m), 1,25-1,29 (2H, m), 1,91-2,02 (4H, m), 2,71 (4H, m), 3,49-3,71 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,87 (2H, d, J=7,4 Hz), 3,91 (2H, d, J=7,2 Hz), 5,23 (3H, m), 6,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,5 Hz).

Encontrados: C, 60,82; H, 6,32; N, 11,82. $C_{30}H_{37}O_7N_5 \cdot 0,5H_2O$
 requiere C, 61,20; H, 6,50; N, 11,89%.

Exemplo 21

Maleato de 8-[4-(N-benzil)piperidiniloxi]-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina



Brometo de benzilo (0,17 g, 1,2 equivs), trietilamina (0,21 g, 2,5 equivs), e 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina (0,40 g, $8,4 \times 10^{-4}$ mmole) foram agitados em tetrahidrofurano seco (10 ml) durante 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para solução de bicarbonato de sódio aquoso e extraída para diclorometano. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 1% de metanol/diclorometano para proporcionar 8-[4-(N-benzil)piperidiniloxi]-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina (0,36 g, 76%). δ ($CDCl_3$) 0,43-0,48 (8H, m), 1,26-1,32 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,35-2,41 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,87 (2H, d, $J=11,82$ Hz), 3,90 (2H, d, $J=11,5$ Hz), 5,00-5,21 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,85 (2H, d, $J=8,79$ Hz), 7,26-7,39 (5H, m), e 7,42 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

[Handwritten signature]

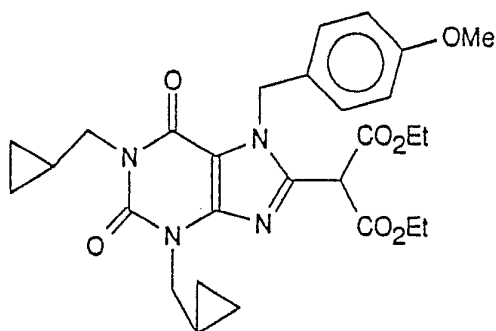
Massa Exacta: Encontrados 569,2919. $C_{33}H_{39}N_5O_4$ requiere 569.3002.

O sal maleato foi preparado e recristalizado a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar o material puro sob a forma de um sólido branco p.f. 160-161°C.

Encontrados: C, 64,71; H, 6,42; N, 9,93. $C_{37}H_{43}O_8N_5$ requiere C, 64,80; H, 6,32; N, 10,21%.

Exemplo 22

8-[1,3-Di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantinil]malonato de dietilo



Hidreto de sódio (1,48 g de uma suspensão a 60% em óleo, 37 mmol) foi adicionado fraccionadamente a uma solução de malonato de dietilo (5,4 g, 34 mmol) em DMSO anidro (70 ml) e a agitação foi mantida durante 1 hora à temperatura ambiente. 8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina (7,0 g, 16,9 mmol) foi adicionada e a mistura da reação foi aquecida até 80°C. Após 16 horas a solução foi deixada arrefecer, vertida para água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna sobre gel de sílica em 0,5% de metanol/diclorometano para proporcionar 8-[1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantinil]malonato de dietilo (8,95%, 98%), p.f. 134-135°C δ (CDCl₃) 0,39-0,50 (8H, m), 1,22 (6H, t, J=7,1 Hz), 1,31 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,1 Hz), 4,14 (4H, m), 4,79 (1H, s), 5,52 (2H, s), 6,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,8 Hz). Encontrados: C, 62,40; H, 6,39; N, 10,35. C₂₈H₃₄N₄O₅ requiere C, 62,40; H, 6,30; N, 10,4%.

Processo 1

1,3-Di-ciclopropilmetil-8-nitro xantina

1,3-Di-ciclopropilmetil xantina (20 g, 0,076 mol) foi dissolvida em ácido acético (33 ml) sendo então tratada com ácido azótico concentrado (13,2 g) a 87°C. Após 1 hora, a mistura foi arrefecida até 5°C e o precipitado amarelo resultante foi separado por filtração. Os cristais amarelos foram dissolvidos em diclorometano e lavados com água. A camada orgânica separada foi então seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada in vacuo. O produto cristalizou a partir do concentrado para proporcionar um produto cristalino amarelo rendimento 12,2 g (56,5%), p.f. 207°C (com decomposição). ¹H RMN (CDCl₃):

ppm: 0,35-0,7 (m, 8H), 1,1-1,7 (m, 2H), 3,95-4,2 (m, 4H), 9,0-11,0 (br. permuta com D₂O, 1H).

Processo 2

1,3-Di-ciclopropilmetil-8-amino xantina

1,3-Di-ciclopropilmetil-8-nitro xantina (4 g, 0,014 mol), suspensa em 50 ml de ácido clorídrico concentrado, foi

tratada com pequenas porções de estanho (8 g) à temperatura ambiente. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante duas horas.

O precipitado resultante foi separado por filtração e cristalizou a partir de etanol para dar origem a cristais brancos do produto do título, rendimento 0,9 g (23%), p.f. 281°C.

Num processo alternativo, usando ditionito de sódio com agente redutor (em mistura metanol-água). O rendimento foi de 36% (comparar com Exemplo 13).

^1H RMN (CDCl_3):

ppm: 0,3-0,6 (m, 8H), 1,0-1,6 (m, 2H), 3,7-4,0 (m, 4H), 5,75 (br, 2H), 10,84 (br. permuta com D_2O , 1H).

Preparação 3

8-Cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina

1,3-Di(ciclopropilmetil)-8-nitroxantina (50 g, 164 mmol) foi dissolvida em dimetilformamida seca (300 ml) e a este oxicloreto de fósforo (50 ml, 536 mmol) foi adicionado gota a gota cautelosamente. Após 16 horas, a mistura da reação foi vertida para gelo e o precipitado foi recolhido e lavado com água. O sólido foi dissolvido em diclorometano, e seco (MgSO_4). A solução foi filtrada e concentrada e o produto cru foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina (31 g, 64%) sob a forma de um sólido cristalino branco. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ 0,40-0,53 (8H, m), 1,31 (2H, m), 2,76 (1H, br.s), 3,89 (2H, d, $J=7,15$ Hz), 3,94 (2H, d, $J=7,42$ Hz); \max (KBr) 3438 (s), 1707 (s), 1648

(s), 1601 (m), 1545 (s), e 1465 (s) cm^{-1} ; m/e 294 (40%, M^+), 55 (100)

Encontrados: C, 52,97; H, 5,04; N, 19,02. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{ClO}_2$ requiere C, 52,97; H, 5,09; N, 19,01%.

DADOS FARMACOLÓGICOS

1) Indução de eosinofilia sanguínea e os efeitos das drogas

Animais

Foram usados ratos machos Charles River Sprague Dawley pesando entre 270 e 400 g.

O método usado foi uma modificação do descrito por Laycock et al (Int. Arch. Appl. Immunol, (1986). 81, 363).

Sephadex G200, tamanho de partícula 40 a 120 microns, foi suspenso em solução salina isotónica a 0,5 mg/ml, e armazenado durante 48 horas a 4°C. 1 ml da suspensão foi administrado intravenosamente a ratos nos dias 0, 2 e 5. Um grupo de controlo recebeu solução salina. O composto do teste foi administrado antes do Sephadex em cada ocasião, com um tempo de contacto que se esperou dar origem a actividade máxima na altura da administração de Sephadex. Foi retirado sangue da veia da cauda dos ratos no dia 7 para a determinação das contagens total e diferencial de leucócitos.

Um grupo de controlo de pelo menos 6 animais foi incluído de cada vez que se avaliou um composto. O grupo de controlo recebeu Sephadex e o veículo sem composto do teste. Os resultados nos animais tratados com droga foram comparados com os do grupo de controlo.

Contagens total e diferencial dos leucocitos

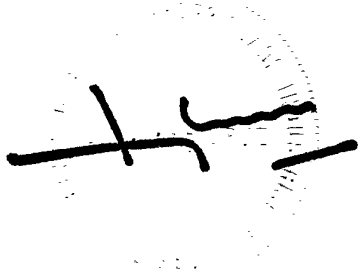
Amostras de 20 ml de sangue, retiradas da veia da cauda dos ratos, foram adicionadas a 10 ml de Isoton II e, ao fim de 30 minutos, adicionou-se Zaponin (3 gotas), para obter a lise dos eritrocitos. Cinco minutos mais tarde a contagem total das células foi determinada usando um Coulter Counter Model DN. As contagens diferenciais de leucocitos foram realizadas fixando e corando uma mancha de sangue numa lâmina microscópica com corantes May-Grunwald e Giemsa. Foi contado um mínimo de 400 células em cada lâmina.

Estatística

Os valores das probabilidades foram calculados usando o teste de Student.

Resultados

O efeito do composto do teste sobre a eosinofilia induzida por Sephadex no rato é indicada mais abaixo. O composto do teste foi administrado por via oral 30 minutos antes de cada injeção de Sephadex.



<u>Composto do Teste</u>	<u>Dose mg/kg (oralmente-30 min)</u>	<u>% de Controlo Média±SEM (n=16)</u>
Dose veículo controlo + sephadex i.v.	-	100 ± 13
Controlo negativo solução salina i.v.	-	14 ± 1***
Exemplo 2	10	49 ± 13*
Exemplo 3	20	60 ± 12*

Notas

+ p<0,05
*** n<0,001

2) Inibição da Fosfodiesterase

Isolamento de fosfodiesterases

O PDE estimulado por Ca²⁺/calmodulin (PDE I, ver Quadro 1 e Beavo and Reifsynder (1990) quanto à nomenclatura) foi preparado a partir do ventriculo cardíaco bovino. A seguir a cromatografia numa coluna Mono Q, as fracções revelando estimulação da actividade de PDE por Ca²⁺ e calmodulin foram reunidas e posteriormente purificadas numa coluna com afinidade para calmodulin. PDE estimulado por cGMP (PDE II), PDE inibido por cGMP (PDE III) e PDE específico em relação a cAMP (PDE IV) foram todos isolados a partir de ventriculo cardíaco de cobaias.

Cromatografia inicial numa coluna Mono Q de 20 ml separou PDE III de um pico que continha tanto PDE II como PDE IV. Estes últimos foram recromatografados separadamente numa coluna Mono Q de 1 ml. PDE selectivo em relação a cGMP (PDE V) foi obtido a partir de pulmão de porco usando cromatografia em colunas DEAE-celulose e Mono Q; uma coluna com afinidade para calmodulin foi usada para remover actividade PDE I residual.

Características dos isoenzimas fosfodiesterase

Com a excepção de PDE II, que apresenta cooperatividade positiva, todas as preparações revelaram cinética simples Michaelis-Menton (ver Quadro 1).

PDE I A actividade deste isoenzima foi estimulada pelo complexo Ca^{2+} -calmodulin. O isoenzima foi capaz de hidrolisar tanto cAMP como cGMP, sendo este último o substrato preferido.

PDE II A actividade deste isoenzima com cAMP como substrato foi estimulada por cGMP. O isoenzima foi capaz de hidrolisar tanto cAMP como cGMP, sendo este último o substrato preferido em condições basais. A actividade deste isoenzima não foi afectada pelo complexo Ca^{2+} -calmodulin.

PDE III A actividade deste isoenzima com cAMP como substrato foi estimulada por cGMP. O isoenzima foi capaz de hidrolisar tanto cAMP como cGMP, sendo o primeiro o substrato preferido em condições basais. A actividade deste isoenzima não foi afectada pelo complexo Ca^{2+} -calmodulin.

PDE IV Este isoenzima tinha elevada afinidade em relação a cAMP, cuja hidrólise não foi inibida por cGMP. A actividade deste isoenzima não foi afectada pelo complexo Ca^{2+} -calmodulin.

PDE V Este isoenzima tinha elevada afinidade em relação a cGMP. A actividade deste isoenzima não foi afectada pelo complexo Ca^{2+} -calmodulin.

Ensaio quanto à actividade da fosfodiesterase

A actividade PDE foi ensaiada pelo método da coluna de boronato tal como foi previamente descrito (Reeves et. al., 1987). Os enzimas foram ensaiados por incubação a 37°C durante 4.30 minutos eo Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,5 com nucleótido cíclico maracado com ^3H (4×10^5 desintegrações min^{-1}) e nucleotido 5'-monofosfato marcado com ^{14}C (3×10^3 desintegrações min^{-1}). O ensaio foi interrompido por ebulição e o produto 5'-monofosfato marcado com ^3H foi separado a partir do substrato em colunas de boronato. A mistura da reacção foi diluida com 0,5 ml de HEPES [ácido N-(2-hidroxietil)piperazine-N¹-2-etanessulfónico] 100 mM, NaCl 100 mM, pH 8,5, e aplicados à coluna. A coluna foi extensivamente lavada com o mesmo tampão, e o 5'-nucleótido foi eluido com 6 ml de ácido acético 0,25 M. A recuperação do produto tal como foi ajuizado por recuperação de ^{14}C foi de aproximadamente 80%. Todos os ensaios foram lineares com o tempo de incubação e concentração de enzima na gama usada nestas experimentações. Os valores IC_{50} (a concentração de inibidor requerida para 50% de inibição da actividade) foram obtidos por incubação do isoenzima usando cGMP 1 mM como um substrato para PDE I (na ausencia de Ca^{2+} e calmodulin), PDE II e PDE V e com cAMP 1 mM como um substrato para PDE III e PDE IV.

Foi usada uma gama de concentrações de inibidor de 0,1 x IC_{50} a 100 x IC_{50} .

Bibliografia

BEAVO, J.A. and D.H. REIFSNYDER, Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. Trends, Pharmacol. Sci. 11, 150-155 (1990).

REEVES M.L., B.K. LEIGH and P.J. ENGLAND, The identification of a new cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in human and guinea-pig cardiac ventricle. Biochem. J. 241, 535-541 (1987).

Quadro 1: Propriedades cinéticas dos isoenzimas fosfodiesterase

<u>Isoenzima</u>	<u>Km (μM)</u>		<u>VmaxCAMP</u>
	<u>cAMP</u>	<u>cGMP</u>	<u>VmaxcGMP</u>
I. Estimulado por Ca ²⁺ /calmodulin	36	5	5
II. Estimulado cGMP	45	14	1
III. Inibido cGMP	0,5	0,1	5
IV. cAMP-específico	2	>	n.d.
V. cGMP-específico	>	1	N.d.

a cooperatividade positiva apresentada pelo enzima
> Km > 100 mM

n.d. não determinado, devido à incapacidade de PDE hidrolisar um dos substratos.

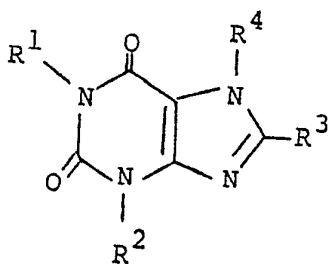


RESULTADOS

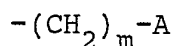
<u>Exemplo</u> <u>No.</u>	<u>Inibição de:</u>	
	<u>PD IV</u> <u>IC₅₀ (μM)</u>	<u>PDE V</u> <u>IC₅₀ (μM)</u>
1	7,0	0,8
2	3,0	1
3	17	20,0
4	2,0	0,1
5	0,8	0,08

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (1):



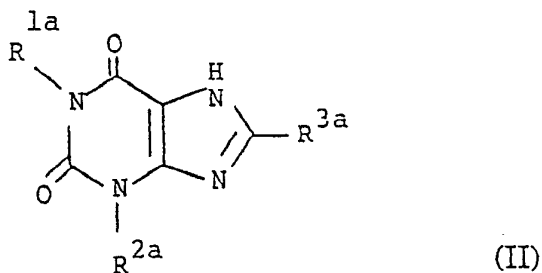
ou, se apropriado, de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que R^1 e R^2 representam cada um deles independentemente uma porção da fórmula (a):



em que m representa zero ou um número inteiro 1, 2 ou 3 e A representa um radical hidrocarboneto cíclico substituído ou não substituído; R^3 representa NO_2 , um átomo de halogênio, um grupo hidroxil, um grupo alcoxi ou um grupo metilo substituído com 1 ou 2 grupos da fórmula CO_2R em que R em cada grupo é independentemente hidrogênio ou alquilo ou um grupo da fórmula $O-L-A^1$ em que L é uma ligação ou um grupo de ligação e A^1 é um grupo heterocíclico saturado ou não saturado, ou R^3 representa um grupo da fórmula NR^sR^t em que R^s e R^t representam cada um deles independentemente hidrogênio, alquilo, aralquilo, um grupo heterocíclico não saturado ou R^s e R^t em conjunto com o azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterocíclico não saturado; e

R^4 representa um grupo alquilo, aralquilo ou (heterociclil não saturado)alquilo;

caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula (II):



em que R^{1a} representa R^1 , tal como é definido em relação à fórmula (I), ou um grupo convertível em R^1 e R^{2a} representa R^2 , tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou um grupo nele convertível e R^{3a} representa R^3 tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou um grupo nele convertível, com um composto da fórmula (III):



em que R^4 é tal como foi definido na fórmula (I) e L^1 representa um grupo separável; e em seguida, se requerido, a realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

(i) conversão de qualquer grupo R^{1a} em R^1 e/ou R^{2a} em R^2 e/ou R^{3a} em R^3 ;

(ii) conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I);

(iii) conversão de um composto da fórmula (I) num seu sal farmacêuticamente aceitável, ou num seu solvato farmacêuticamente aceitável.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que A representa um grupo C₃₋₈ cicloalquilo substituído ou não substituído.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que A representa um grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo não substituído.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que A representa um grupo ciclopropilo.

5ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar um composto em que R³ representa nitro, um átomo de halogénio, um grupo alcoxi, ou um grupo NR^sR^t em que R^s e R^t representam cada um deles independentemente hidrogénio ou alquilo.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto em que R³ representa NH₂.

7ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto em que R⁴ é um grupo alquilo ou aralquilo.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se preparar um composto em que R⁴ representa benzilo.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um um composto seleccionado de entre o grupo consistindo em:

8-amino-7-benzil-1,3-di(ciclopropilmetil)xantina;

8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-xantina;

8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-metilxantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-8-etoxi-7-(4-metoxibenzil)-xantina;

8-cloro-1,3-di-(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-8-hidroxi-7-(4-metoxibenzil)xantina;

8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxibenzil)xantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piridilamino)-xantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piridilamino)-xantina;

hidroclorato de 8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3-piridilmetil)xantina;

8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(3,4,5-trimetoxibenzil)xantina;

8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(2-nitrobenzil)xantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-8-(2-nitrobenzilamino)-7-(2-nitrobenzil)xantina;

8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)xantina;

8-amino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina;

8-cloro-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(1-naftilmetil)xantina;

8-imino-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-nitrobenzil)xantina;

1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-[2-(2-[N-piperazil]etoxi)etoxi]xantina;

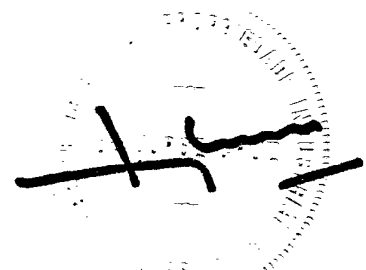
maleato de 1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-8-(4-piperidiniloxi)xantina;

ácido 4-[4-(8-[1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantiniloxi]piperidinil)-4-oxo-butanoico;

maleato de 8-[4-(N-benzil)piperidiniloxi]-1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantina; e

8-[1,3-di(ciclopropilmetil)-7-(4-metoxibenzil)xantinil]malonato de dietilo;

ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.



10ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto de fórmula (I), ou quando apropriado de um seu sal farmacêuticamente, ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

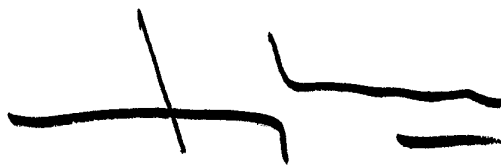
11ª.- Método para a utilização de um composto de fórmula (I), ou se apropriado de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, no tratamento e/ou profilaxia de perturbações associadas com o aumento do número de eosinófilos, e de perturbações alérgicas associadas à atopia, caracterizado por compreender a administração do referido composto a um paciente, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,001 a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia.

12ª.- Método para a utilização de um composto de fórmula (I), ou se apropriado de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, como um inibidor da fosfodiesterase, caracterizado por compreender a administração do referido composto a um paciente, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,001 a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia.

13ª.- Processo para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou profilaxia de perturbações associadas ao aumento do número de eosinófilos e de perturbações alérgicas associadas à atopia, caracterizado por se incluir no referido medicamento um composto de fórmula (I), ou se apropriado um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

14ª.- Processo para a preparação de um medicamento para utilização como um inibidor da fosfodiesterase, caracterizado por se incluir no referido medicamento um composto de fórmula (I), ou, se apropriado, um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 25 de Setembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA