

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.628

REQUERENTE: G.D.SEARLE & CO., norte-americana, industrial, com sede em 5110 Chicago, IL 60680, Estados Unidos da América do Norte

EPIGRAFE: "MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DE MOBILIDADE GASTROINTESTINAL COM COMPOSTO DE ADENOSINA"

INVENTORES: DANIEL PAUL BECKER; PAUL WADELL COLLINS; DANIEL LEE FLYB e GARY WILLIAM GULLIKSON

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

19 de Outubro de 1989 sob o No.07/423,913 nos Estados da América do Norte

45.520

G.D. SEARLE & CO.

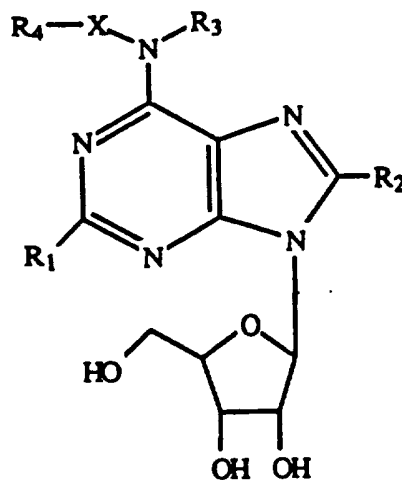
"MÉTODOS DE TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DE MOBILIDADE GASTROINTESTINAL COM COMPOSTO DE ADENOSINA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um método de tratamento de perturbações da mobilidade gastrointestinal de um mamífero. É caracterizado por pela administração ao mamífero com necessidade de desse tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz dentro de gama de dosagem de 0,1 a 100 mg/Kg de preferência de 10 a 30 mg/Kg de composto de adenosina substituída a N(6) da fórmula geral



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Antecedentes do invento

Este invento refere-se a um método de tratamento de perturbações da mobilidade gastrointestinal de um mamífero pela administração ao mamífero que necessita de tal tratamento de uma quantidade terapêutica eficaz de um composto aqui revelado ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Os compostos aqui utilizados são compostos derivados de purina e adenosina. O método pode ser utilizado para tratar perturbações da mobilidade gastrointestinal tal como o refluxo gastroesofageal, doenças caracterizadas por evacuação com atraso, ileus, síndrome do intestino irritado, e semelhantes. Descobriu-se que os compostos aqui revelados apresentam actividade proquinética gastrointestinal e são portanto, úteis no tratamento das perturbações gastrointestinais.

Alguns dos compostos revelados como sendo agentes proquinéticos gastrointestinais foram anteriormente descobertos por serem úteis como vasodilatadores cardiovascular/coronários, inibidores de agregação de plaquetas, reguladores de crescimento e agentes anti-neoplásticos. Alguns dos compostos anteriores apresentam actividade biológica tal como contractibilidade dos músculos lisos e actividade ciclase adenilato, actividade anti-hipertensiva, actividade anti-alérgica, actividade anti-lipolítica e actividade anti-hiperlipémica.

A patente japonesa 49/30396 de Kohjin Company Limited; patente japonesa 49/30395 também de Kohjin Company Limited; patente americana 3.901.876 de Schering; patente americana 3.551.409 de Boehringer Mannheim; patente americana 4.464.361 de Fujisawa Pharmaceutical Company Limited; e patente alemã 2139107 de Merck Patente GmbH; descrevem a utilidade de vários derivados de adenosina como agentes cardiovasculares ou vasodilatadores

coronários, agentes anti-hipertensivos, agentes bradicárdicos ou agentes para o sistema nervoso central.

A patente americana 4.340.730 de B.D. Searle & Co descreve actividade anti-hipertensiva para determinados derivados de adenosina.

K. Kikugawa, et al. descreve em J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 5, 47 (1978) que determinados derivados de adenosina tem utilidade como agentes de crescimento, agentes anti-neoplástico, e exibem actividade citoquinina.

H. P. Baer descobriu que determinados derivados de adenosina exibem contractibilidade dos músculos lisos e actividade ciclase adenilato em estudos in vitro, Can. J. of Physiology Pharmacol. 63, 59 (1985).

A patente americana 4.704.381 de Boehringer Mannheim descreve que determinados derivados de adenosina que exibem actividade anti-alérgica podem ser usados como agentes anti-alérgicos.

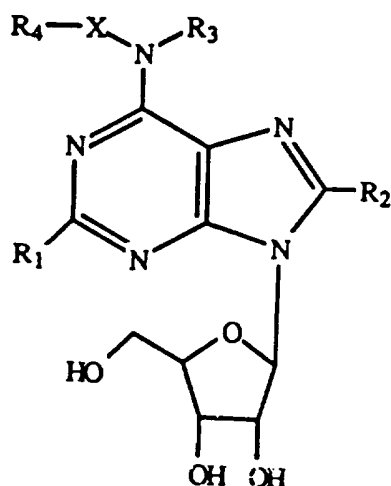
A patente europeia @061@1A1 de Yamasa Shoyu descreve que determinados derivados de adenosina exibem actividade anti-alérgica.

A patente americana 3.851.056 de Boehringer Mannheim descreve que determinados derivados de adenosina exibem actividade anti-lipolítica e actividade anti-hiperlipémica.

SUMARIO DO INVENTO

O presente invento está relacionado com um método de

tratamento de perturbações da mobilidade gastrointestinal pela administração a um mamífero que necessite de tal tratamento de uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto com a fórmula



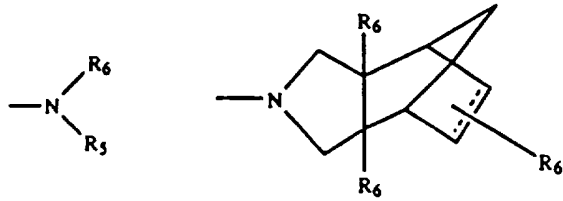
em que cada R_1 e R_2 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou fenilo;

em que cada R_3 pode independentemente ser hidrogénio ou alquilo inferior;

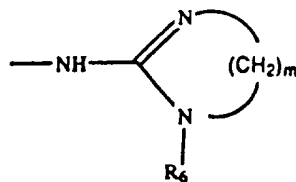
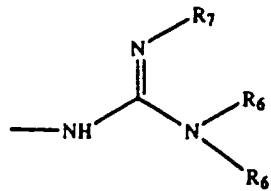
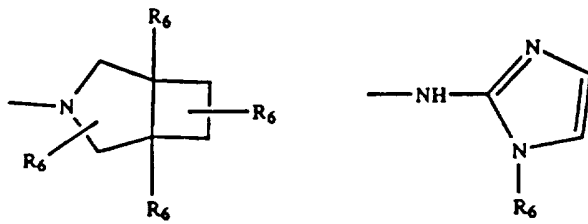
em que X pode ser alquileno de cadeia linear, ramificada ou cíclico com desde 1 a 10 átomos de carbono; e em que R_4 pode ser opcionalmente substituído por imidazole-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi alquilo, e dialcoxialquilo,

~~Handwritten scribble~~

—□—



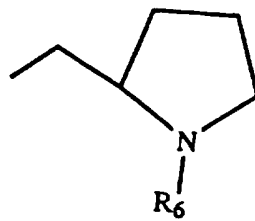
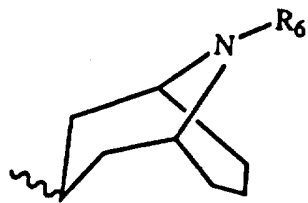
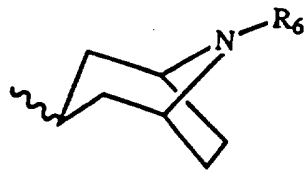
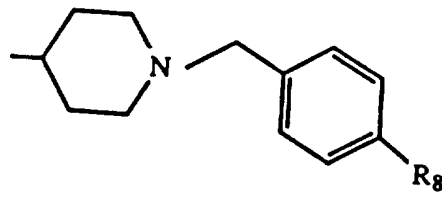
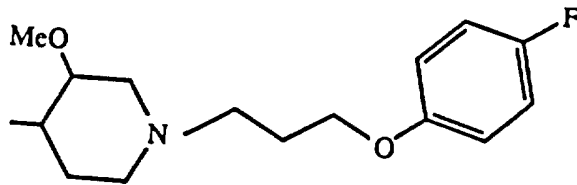
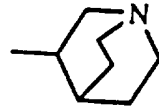
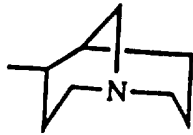
Handwritten mark

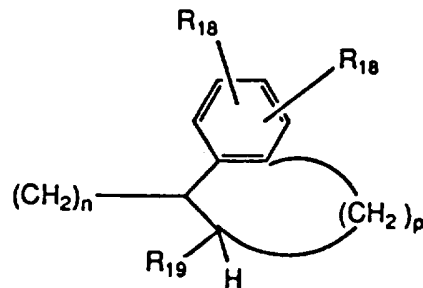
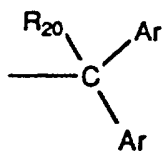
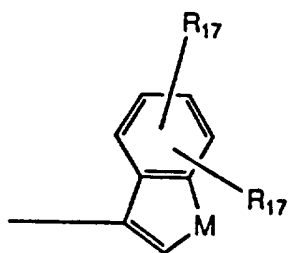
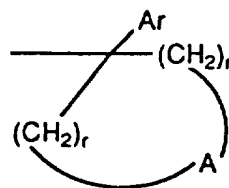
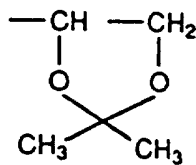
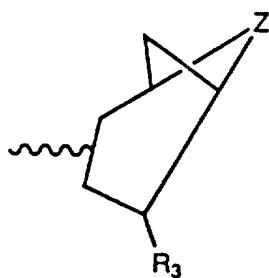
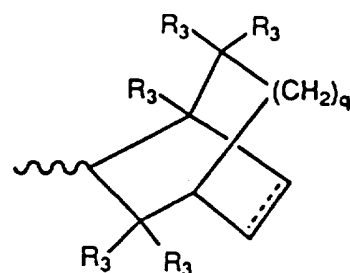
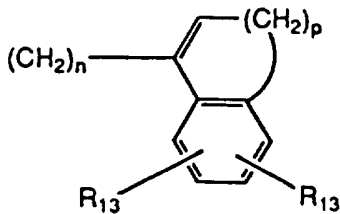
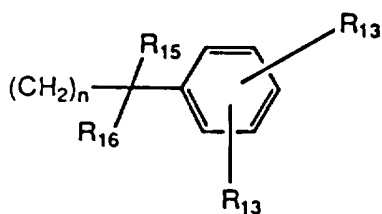
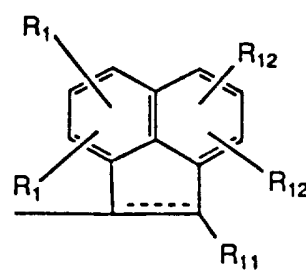
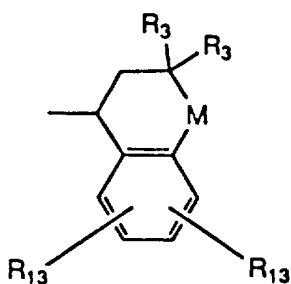
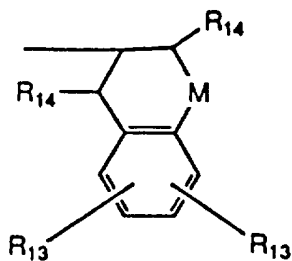
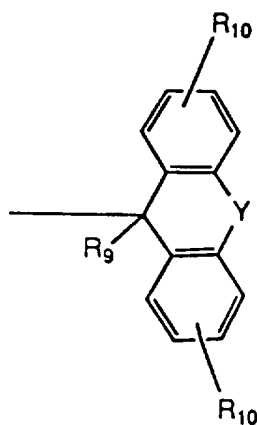


Handwritten mark

em que X pode ser uma ligação de valência e R_4 pode ser

~~Handwritten scribbles~~





em que cada R_5 e R_6 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, fenilo, e opcionalmente fenilo substituído e aralquilo; e

em que cada R_7 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo, ciano ou nitro;

em que cada R_8 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou acilo;

em que cada R_9 pode ser independentemente hidrogénio, hidroxil, alquilo inferior, alcanciloxil inferior e benziloxil;

em que cada R_{10} pode ser independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxil, alcil inferior, alcanciloxil inferior, benziloxil, alquilo inferior $S(O)_q$, sulfonamida, trifluorometil, alquilo inferior, amino, mono- ou dialquilamino inferior, nitro ou sulfidril;

em que cada R_{11} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxil, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcil inferior;

em que cada R_{12} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxil, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcil inferior ou trifluorometil;

em que cada R_{13} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcil inferior, hidroxil, alcancil inferior, nitro, amino, trifluorometil, halogénio ou tomados em conjunto um grupo metilendioxil;

em que cada R_{14} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxil, ou alquilo inferior;

em que cada R_{15} pode ser independentemente alquilo inferior linear ou ramificado;

em que cada R_{16} pode ser independentemente hidrogénico, alquilo inferior, alcoxi inferior, ou alcanciloxi inferior;

em que cada R_{17} pode ser independentemente hidrogénico, hidroxilado, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, nitro ou halogénico;

em que cada R_{18} pode ser independentemente hidrogénico, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilado, alcancilo inferior, nitro, trifluorometilado, halogénico, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, ou tomados em conjunto são um grupo metilenodioxilado;

em que cada R_{19} pode ser independentemente hidrogénico, alquilo inferior ou alcancilo inferior;

em que cada R_{20} pode ser independentemente hidrogénico, hidroxilado, alquilo inferior, carbocoxilado inferior, ou alcanciloxi inferior;

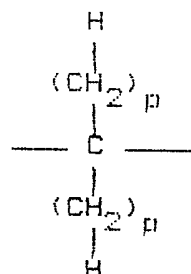
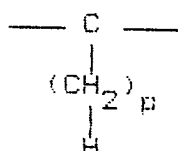
em que Y pode ser uma ligação de valência, O, $S(O)_q$, NR na qual R é H, alquilo inferior, alcancilo inferior ou benzoilo, $(CH_2)_s$, ou $-CH=CH-$

em que M pode ser O, S, SO ou SO_2 ;

em que Z pode ser $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$

em que A pode ser uma ligação de valência, O, S,

~~Handwritten scribbles~~



em que cada Ar pode ser independentemente (1) fenilo, (2) 1- ou 2-naftalenilo, (3) 2- ou 3-tienilo, (4) 2- ou 3-furanilo, (5) 2-, 4-, ou 5-tiazilo (6) 2-, 3-, ou 4-piridilo, ou (7) 2-pirimidilo em que cada um dos (1), (2), (3), (4), (5), (6) ou (7) é não substituído ou substituído por pelo menos um alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo, hidróxi, alcoxi inferior, aciloxi inferior, amino, N-monoalquilo inferior ou N,N-dialquilamino inferior, tioalquilo inferior, alquilo inferior sulfenilo, ou nitro;

em que m pode ser 2 ou 3;

em que n pode ser um inteiro desde 0 até 4;

em que p pode ser um inteiro desde 1 até 4;

em que q pode ser um inteiro desde 0 até 2;

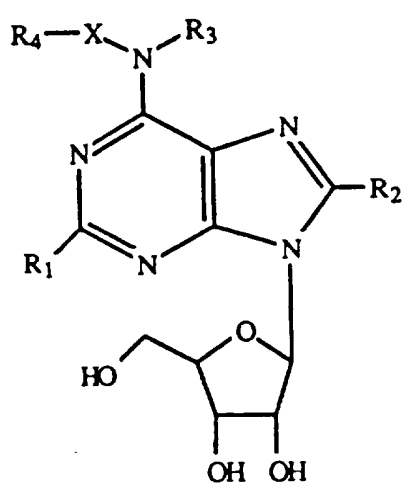
em que r pode ser um inteiro desde 0 até 3;

em que s pode ser 1 ou 2; ou

um seu sal farmacologicamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O invento diz respeito a um método para o tratamento de perturbações da mobilidade gastrointestinal em mamíferos que necessitem de tal tratamento, pela administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula:

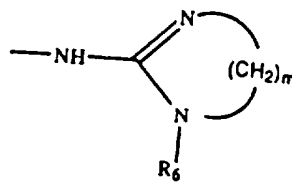
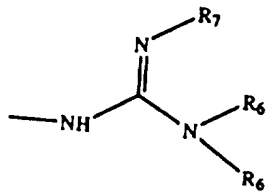
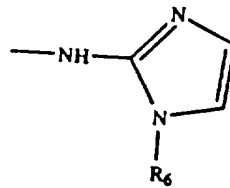
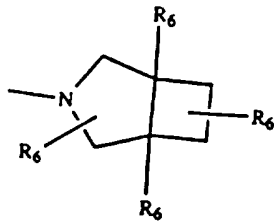
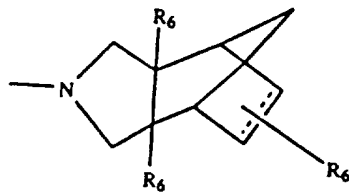
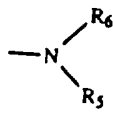


em que cada R₁ e R₂ é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou fenilo;

em que cada R₃ pode independentemente ser hidrogénio ou alquilo inferior;

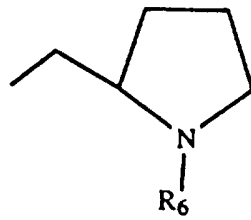
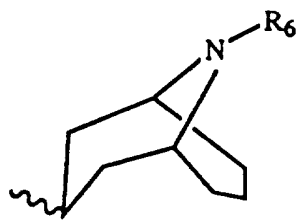
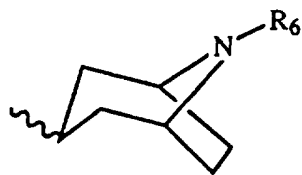
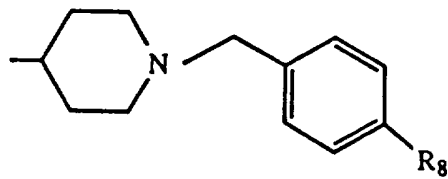
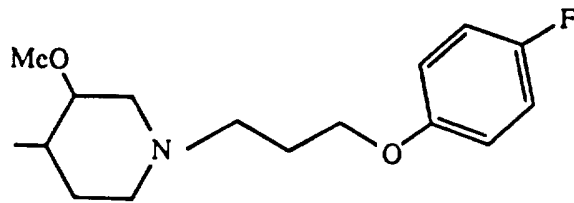
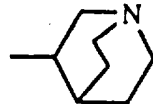
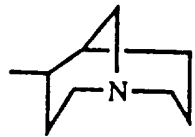
em que X pode ser alquileno de cadeia linear, ramificada ou cíclico com desde 1 a 10 átomos de carbono; e em que R₄ pode ser opcionalmente substituído por imidazole-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo,

tiazolilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi alquilo, e dialcoxialquilo,

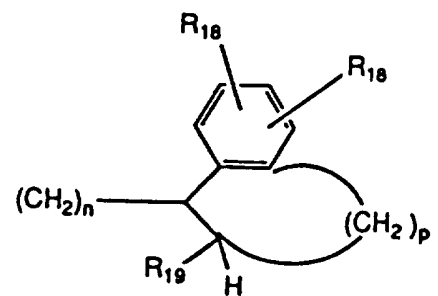
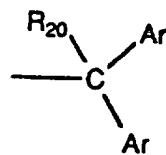
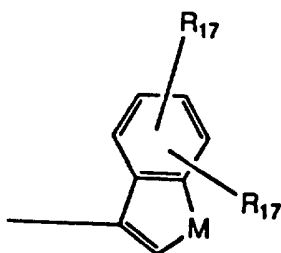
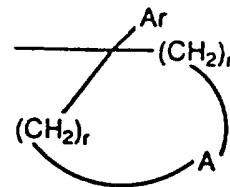
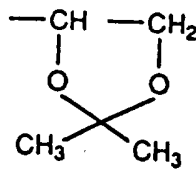
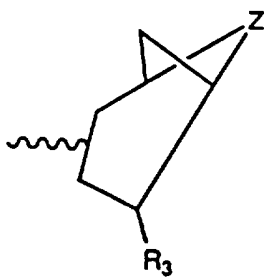
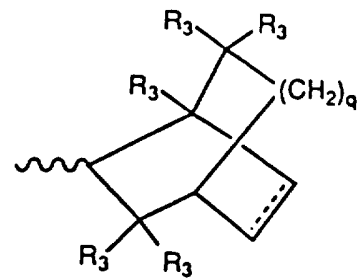
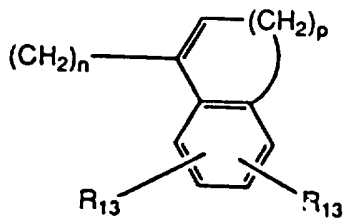
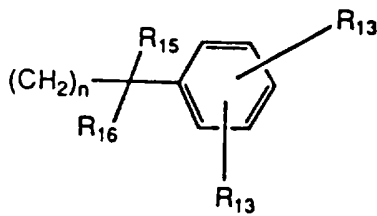
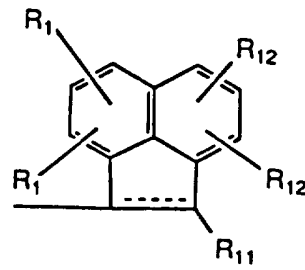
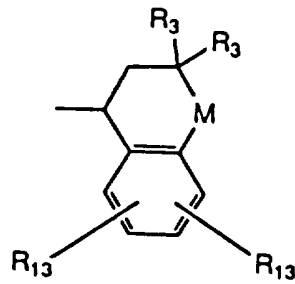
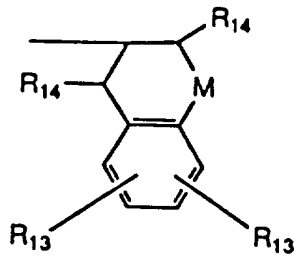
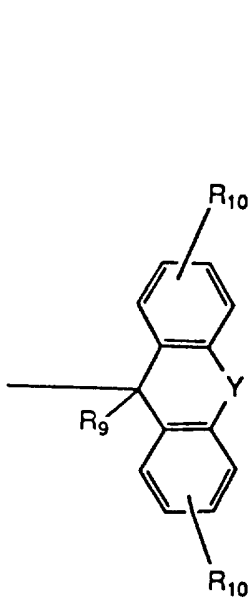


em que X pode ser uma ligação de valência e R₄ pode ser

~~Handwritten scribbles~~



~~_____~~



em que cada R_5 e R_6 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, fenilo, e opcionalmente fenilo substituído e aralquilo; e

em que cada R_7 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo, ciano ou nitro;

em que cada R_8 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou acilo;

em que cada R_9 pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, alquilo inferior, alcanciloxi inferior e benzoiloxi;

em que cada R_{10} pode ser independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxi, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior, benzoiloxi, alquilo inferior $S(O)_q$, sulfonamida, trifluorometilo, alquilo inferior, amino, mono- ou dialquilamino inferior, nitro ou sulfidrilo;

em que cada R_{11} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior;

em que cada R_{12} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

em que cada R_{13} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, alcancilo inferior, nitro, amino, trifluorometilo, halogénio ou tomados em conjunto um grupo metilenodioxo;

em que cada R_{14} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, ou alquilo inferior;

em que cada R_{15} pode ser independentemente alquilo inferior linear ou ramificado;

em que cada R_{16} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, ou alcanciloxi inferior;

em que cada R_{17} pode ser independentemente hidrogênio, hidroxí, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, nitro ou halogênio;

em que cada R_{18} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcancilo inferior, nitro, trifluorometilo, halogênio, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, ou tomados em conjunto são um grupo metilenodioxí;

em que cada R_{19} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior ou alcancilo inferior;

em que cada R_{20} pode ser independentemente hidrogênio, hidroxí, alquilo inferior, carboalcoxi inferior, ou alcanciloxi inferior;

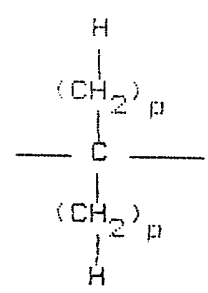
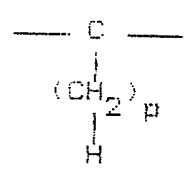
em que Y pode ser uma ligação de valência, O, $S(O)_q$, NR na qual R é H, alquilo inferior, alcancilo inferior ou benzoilo, $(CH_2)_6$, ou $-CH=CH-$

em que M pode ser O, S, SO ou SO_2 ;

em que Z pode ser $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$

em que A pode ser uma ligação de valência, O, S,

[Handwritten signature]



em que cada Ar pode ser independentemente (1) fenilo, (2) 1- ou 2-naftalenilo, (3) 2- ou 3-tienilo, (4) 2- ou 3-furanilo, (5) 2-, 4-, ou 5-tiazilo (6) 2-, 3-, ou 4-piridilo, ou (7) 2-pirimidilo em que cada um dos (1), (2), (3), (4), (5), (6) ou (7) é não substituído ou substituído por pelo menos um alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo, hidróxi, alcoxi inferior, aciloxi inferior, amino, N-monoalquilo inferior ou N,N-dialquilamino inferior, tialquilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, ou nitro;

em que m pode ser 2 ou 3;

em que n pode ser um inteiro desde 0 até 4;

em que p pode ser um inteiro desde 1 até 4;

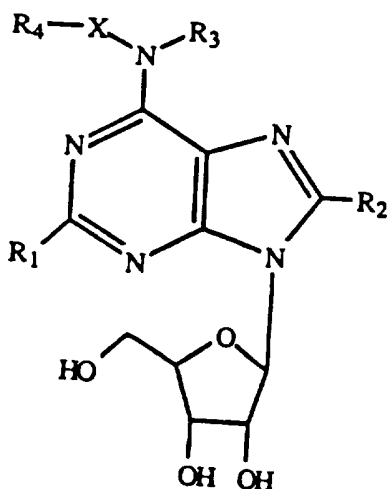
em que q pode ser um inteiro desde 0 até 2;

em que r pode ser um inteiro desde 0 até 3;

em que s pode ser 1 ou 2; ou

um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um método preferido para o tratamento da mobilidade gastrointestinal é conseguido pela administração a um mamífero necessitado de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula:

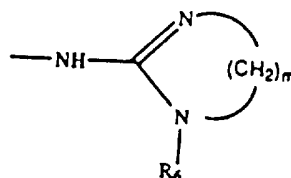
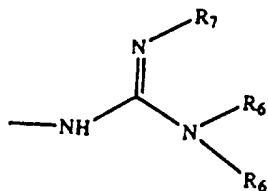
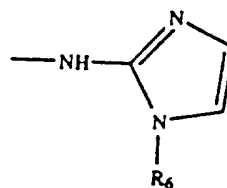
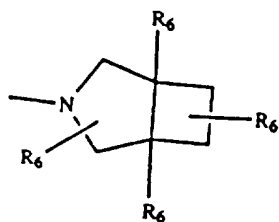
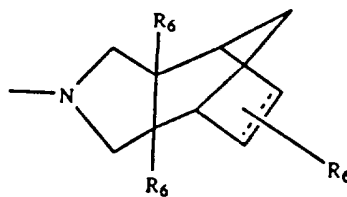
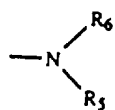


em que cada R₁ e R₂ é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou fenilo;

em que cada R₃ pode independentemente ser hidrogénio ou alquilo inferior;

em que X pode ser alquileno de cadeia linear, ramificada ou cíclico com desde 1 a 10 átomos de carbono; e em que R₄ pode ser opcionalmente substituído por imidazole-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi alquilo, e dialco-xialquilo,

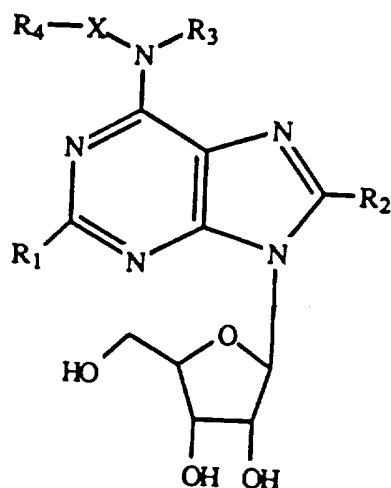
~~_____~~



ou um seu sal farmacologicamente aceitável e em que R_5 , R_6 , R_7 e m são como anteriormente definidos.

Outro método preferido de tratamento das perturbações da mobilidade gastrointestinal é conseguido pela administração a

um mamífero necessitado de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula:

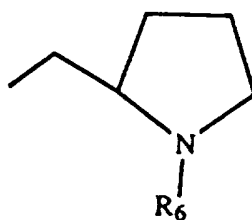
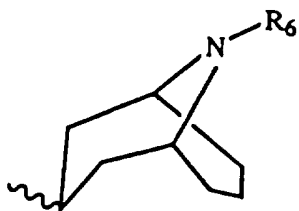
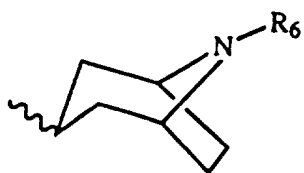
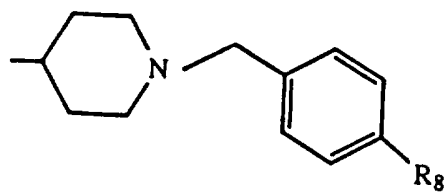
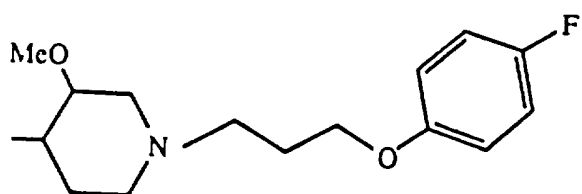
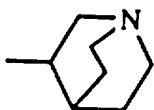
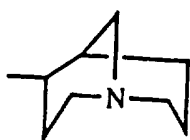


em que cada R₁ e R₂ é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou fenilo;

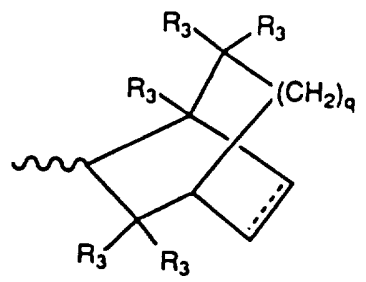
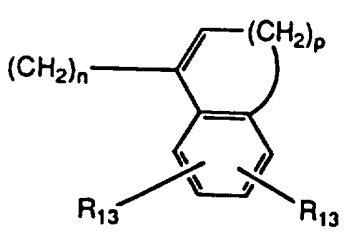
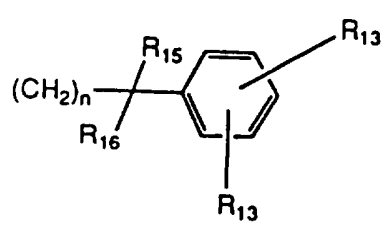
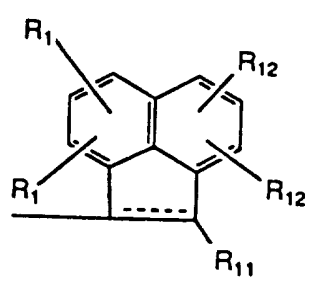
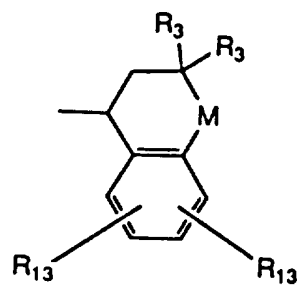
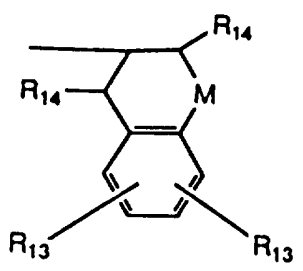
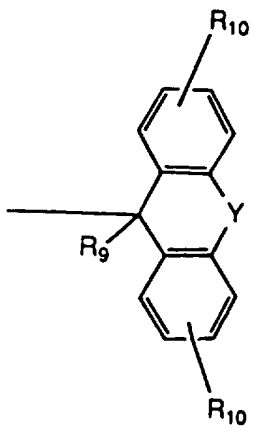
em que cada R₃ pode independentemente ser hidrogénio ou alquilo inferior;

em que X pode ser uma ligação de valência e R₄ pode ser

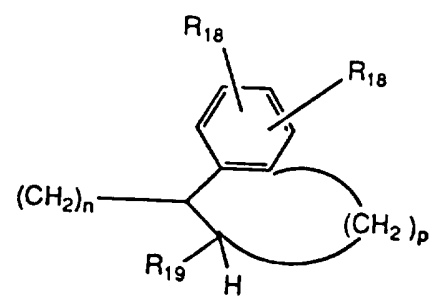
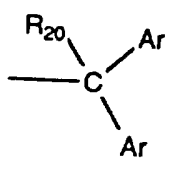
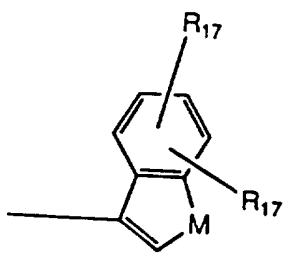
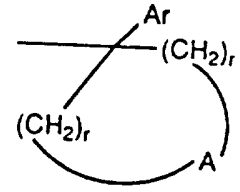
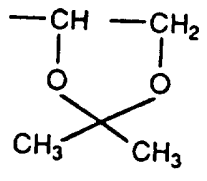
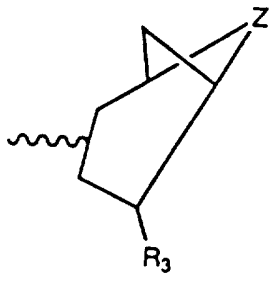
[Handwritten signature]



~~Handwritten scribbles~~



~~_____~~



em que R_2 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, fenilo, e fenilo opcionalmente substituído e aralquilo; e

em que cada R_3 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou acilo;

em que cada R_7 pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, alquilo inferior, alcanciloxi inferior e benziloxi;

em que cada R_{10} pode ser independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxí, alcóxi inferior, alcanciloxi inferior, benziloxi, alquilo inferior $S(O)_2$, sulfonamida, trifluorometilo, alquilo inferior, amino, mono- ou dialquilamino inferior, nitro ou sulfidrílo;

em que cada R_{11} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, hidroxí ou alcóxi inferior;

em que cada R_{12} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcóxi inferior ou trifluorometilo;

em que cada R_{13} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcóxi inferior, hidroxí, alcancilo inferior, nitro, amino, trifluorometilo, halogénio ou tomados em conjunto um grupo metilendioxí;

em que cada R_{14} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, ou alquilo inferior;

em que cada R_{15} pode ser independentemente alquilo inferior linear ou ramificado;

em que cada R_{16} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, ou alcancilo inferior;

em que cada R_{17} pode ser independentemente hidrogênio, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, nitro ou halogênio;

em que cada R_{18} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, alcancilo inferior, nitro, trifluorometilo, halogênio, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, ou tomados em conjunto são um grupo metilenedioxi;

em que cada R_{19} pode ser independentemente hidrogênio, alquilo inferior ou alcancilo inferior;

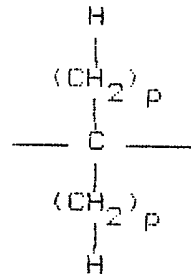
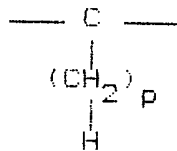
em que cada R_{20} pode ser independentemente hidrogênio, hidroxi, alquilo inferior, carboalcoxi inferior, ou alcancilo inferior;

em que Y pode ser uma ligação de valência, O, $S(O)_q$, NR na qual R é H, alquilo inferior, alcancilo inferior ou benzoilo, $(CH_2)_5$, ou $-CH=CH-$

em que M pode ser O, S, SO ou SO_2 ;

em que Z pode ser $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$

em que A pode ser uma ligação de valência, O, S,



em que cada Ar pode ser independentemente (1) fenilo, (2) 1- ou 2-naftalenilo, (3) 2- ou 3-tienilo, (4) 2- ou 3-furanilo, (5) 2-, 4-, ou 5-tiazilo (6) 2-, 3-, ou 4-piridilo, ou (7) 2-pirimidilo em que cada um dos (1), (2), (3), (4), (5), (6) ou (7) é não substituído ou substituído por pelo menos um alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi inferior, amino, N-monoalquilo inferior ou N,N-dialquilamino inferior, tioalquilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, ou nitro;

em que n pode ser um inteiro desde 0 até 4;

em que p pode ser um inteiro desde 1 até 4;

em que q pode ser um inteiro desde 0 até 2;

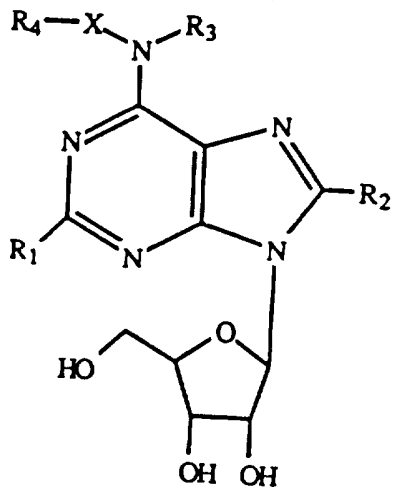
em que r pode ser um inteiro desde 0 até 3;

em que s pode ser 1 ou 2; ou

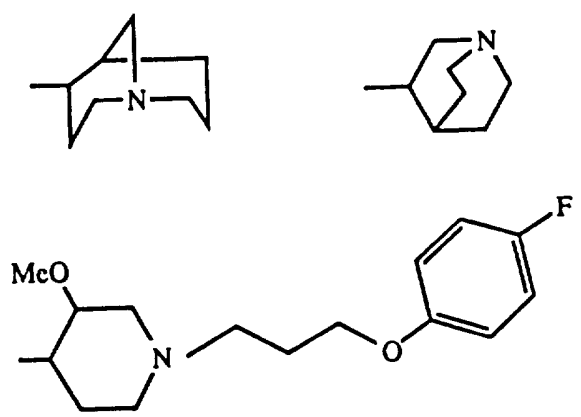
um seu sal farmacêuticamente aceitável.

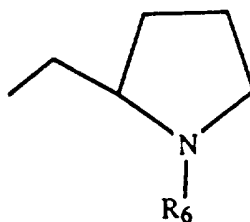
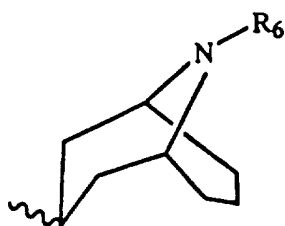
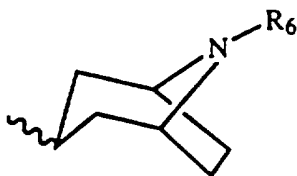
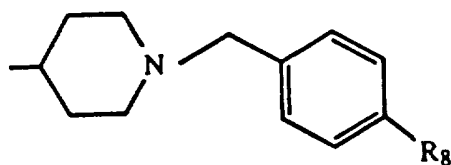
Um outro método preferido para o tratamento da mobilidade gastrointestinal é conseguido pela administração a um

mamífero necessitado de tal tratamento de uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto de fórmula:



em que cada R₃ é hidrogénio e -XR₄ pode ser:



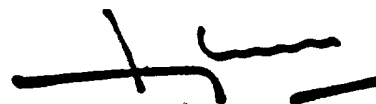


em que cada R_1 e R_2 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo ou fenilo.

em que cada R_6 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, fenilo e fenilo opcionalmente substituído e aralquilo; e

em que cada R_8 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo ou acilo; ou

um seu sal farmacêuticamente aceitável.



Nas estruturas ou fórmulas anteriores a representação de uma ligação triangular a cheio representa uma ligação que se estende para fora a partir do plano do papel na qual está desenhada. De um maneira semelhante, a séries de tracejados de comprimento decrescente são utilizadas para para representar uma ligação que se estende abaixo do plano do papel na qual a estrutura está desenhada. Uma ligação desenhada como uma linha ondulada representa que qualquer configuração pode estar presente. Uma ligação desenhada perpendicularmente ao meio da ligação representa que a ligação pode ser a qualquer átomo de carbono adjacente.

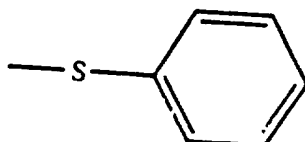
Nas fórmulas estruturais, a linha tracejada representa uma ligação opcional entre dois átomos. Por exemplo, as linhas a cheio e a tracejado (uma linha recta e acima uma série de de linhas tracejadas do mesmo comprimento) indicam indicam que a ligação pode ser uma ligação simples ou uma ligação dupla entre os dois átomos.

Os compostos que apresentam utilidade nos métodos aqui descritos são limitados por qualquer configuração estereoquímica para a cadeia lateral N-(6). Ambos os isómeros cis e trans, quando possíveis, estão dentro do âmbito do invento e podem ser utilizados no método aqui descrito. Adicionalmente, isómeros geométricos, diastereoisómeros e enantiómeros estão também dentro do âmbito do método aqui descrito.

O termo "alquilo inferior" como aqui usado significa alquilos de cadeia linear ou ramificada com um a seis átomos de carbono.

O termo "arilo" com aqui usado significa fenilo ou fenilo substituído.

O termo "tiofenilo" como aqui usado significa o grupo que tem uma estrutura



O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido com ácidos convencionais que incluem ácidos minerais tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e ácidos orgânicos tais como ácido etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, cítrico, succínico, tartárico, láctico, acético e semelhantes. (ver por exemplo "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci (1977) 66 (1):1-19). Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos também incluem sais de amônio quaternário. Exemplos de tais sais incluem sais com compostos tais como R_3-Y em que R_3 é C_{1-6} alquilo, fenilo- C_{1-6} alquilo, ou C_{5-7} cicloalquilo, e Y é um anão de um ácido. Exemplos apropriados de R_3 incluem metilo, etilo e n- e iso-propilo; e benzilo e fenil etilo. Exemplos apropriados de Y incluem haletos tais como cloreto, brometo e iodeto.

Os sais de adição de ácidos podem ser preparados dissolvendo a base livre numa solução aquosa ou numa solução aquosa alcoólica ou noutros solventes apropriados contendo o ácido apropriado e isolando o sal por evaporação do solvente, ou por reacção da base livre e ácido num solvente orgânico, caso em que o sal é separado directamente ou pode ser obtido por concentração da solução.

Sais de amónio quaternário podem ser preparados por reacção da base livre com um haleto orgânico apropriado como anteriormente descrito. A reacção pode ser efectuada num solvente tal como acetona, metanol, etanol ou dimetilformamida à temperatura ambiente ou a temperatura elevada com ou sem pressão.

Os N-óxidos do composto podem ser formados de maneira convencional. N-óxidos do átomo de azoto do sistema de anel cíclico são produzidos por reacção de um composto com um perácido orgânico, tal como ácido m-cloroperbenzoico em, por exemplo um solvente hidrocarboneto clorado à temperatura ambiente.

O método aqui descrito pode ser utilizado para o tratamento de mamíferos que apresentam perturbações gastrointestinais tais como refluxo gastroesofágico, perturbações caracterizadas pelo esvaziamento gástrico com atraso, ílusus, síndrome do intestino irritado e semelhantes.

O referido método é realizado pela administração de um dos compostos referidos a um mamífero que necessite de tal tratamento numa quantidade terapêuticamente efectiva. Os compostos podem ser administrados na forma de doses orais tais como comprimidos, cápsulas, géles moles, pílulas, pós, granulos, elixires ou xaropes. Os compostos podem ser administrados intravascularmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente ou topicamente, utilizando formas conhecidas na técnica farmacêutica. Em geral a forma preferida de administração é a oral ou de tal maneira que se localize o agente procinético para o tracto gastrointestinal. Por exemplo, é possível administrar os compostos via supositório.

Para a administração oral dos compostos na prática do método referido, os compostos anteriores são administrados em

mistura com diluentes farmacêuticos adequados, excipientes ou veículos (colectivamente aqui referidos como veículos) apropriados seleccionados relativamente à forma de administração escolhida, isto é, oral, comprimidos, cápsulas, geles moles, elixires, xaropes, gotas e semelhantes, e consistente com a prática farmacêutica convencional.

Por exemplo, para administração oral na forma de comprimidos ou cápsulas, os componentes da droga activa podem ser combinados com qualquer veículo não tóxico inerte farmacêuticamente aceitável, tal como lactose, amido, sucrose, celulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol e semelhantes ou suas várias combinações. Para administração oral na forma líquida tais com geles macios, elixires, xaropes, rebuçados e semelhantes, os componentes da droga activa podem ser combinados com qualquer veículo oral não tóxico inerte farmacêuticamente aceitável, tal como água, solução salina, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, vários tampões e semelhantes ou suas várias combinações. Além disso, quando desejado ou necessário, agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes e corantes podem também ser incorporados na mistura. Agentes de ligação apropriados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, adoçicantes de cereais, gomas sintéticas e naturais tal como acácia, alginato de sódio, carboximetilcelulose, carboxietilcelulose, polietileno glicol, e ceras ou suas combinações. Lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes ou suas combinações.

Agentes desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, agar, bentonite, goma guar e semelhantes ou suas

combinações. Adoçicantes e agentes aromatizantes e preservativos podem também ser incluídos se apropriado.

Para administração intravascular, intraperitoneal, subcutanea, intramuscular, supositórios ou aerosol os componentes da droga activa podem ser combinados com veiculos apropriados tal como água, solução salina, dextrose aquosa e semelhantes. Tendo em vista a via de administração seleccionada os compostos descritos como utilizaveis no método referido podem ser formulados em formas de dosagem farmacologicamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos pelos peritos desta arte. Os compostos podem ser formulados utilizando sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis. Além disso, os compostos ou os seus sais podem ser utilizados numa forma hidratada apropriada.

Tendo em vista a via de administração seleccionada uma quantidade não tóxica mas terapeuticamente efectiva de um ou mais dos compostos descritos é utilizada no método aqui referido. O regimen de dosagem para prevenção ou tratamento de perturbações da mobilidade gastrointestinal com os compostos é seleccionada de acordo com uma variedade de factores, incluindo perturbações tipo, idade, peso, sexo, e condições médicas do paciente, da severidade da perturbação da mobilidade gastrointestinal, da via de administração, e em particular do composto utilizado no tratamento. O médico ou veterinário com pericia normal pode facilmente determinar e prescrever a quantidade efectiva para prevenir ou parar o progresso da condição. Com este procedimento o médico, ou veterinário pode empregar doses relativamente baixas de início e subseqüentemente aumentar a dose até que seja obtida uma resposta máxima.

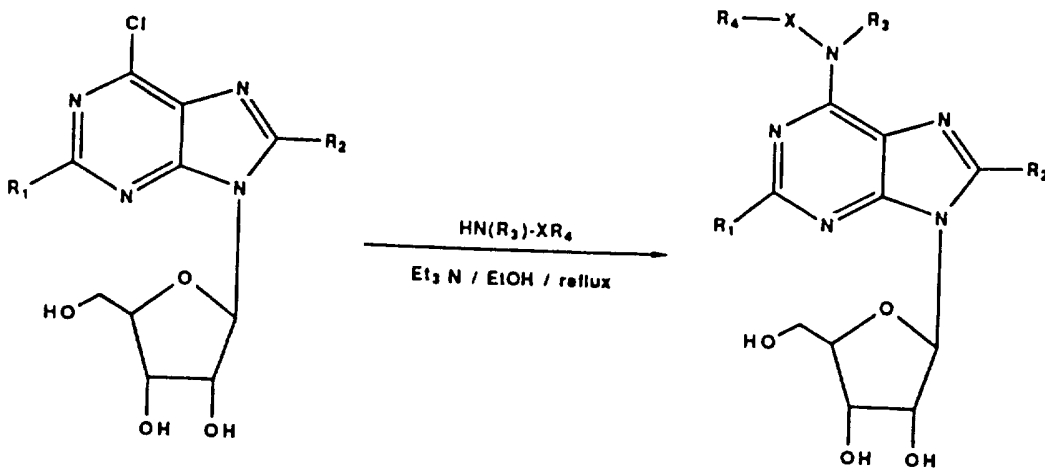
Os compostos aqui descritos podem ser preparados por qualquer processo disponível. Por exemplo, alguns dos processos

são conhecidos na arte e para os propósitos e prática do método aqui descrito, qualquer método apropriado para a preparação dos compostos é aceitável. Os compostos úteis no método aqui descrito são geralmente preparados de acordo com o esquema de reação a seguir referidos.

Alguns dos compostos aqui descritos são compostos conhecidos e os métodos para a sua preparação são bem conhecidos. Métodos de síntese estão descritos na seguinte lista de patentes americanas para alguns dos compostos aqui descritos: 4.340.730; 3.901.876; 4.704.381; 3.681.056; 3.551.409; 4.593.019; 4.663.313; 4.614.732; 4.614.670; 4.683.223; 4.791.103; 4.714.697; 4.616.003; 4.626.526; 4.501.735; 4.755.594; 4.764.506; 4.600.707; 4.636.493; 4.738.954; e 4.582.823.

O seguinte esquema de reação A mostra a sequência de reação para a preparação de derivados de adenosina 6-N-substituída.

Esquema A

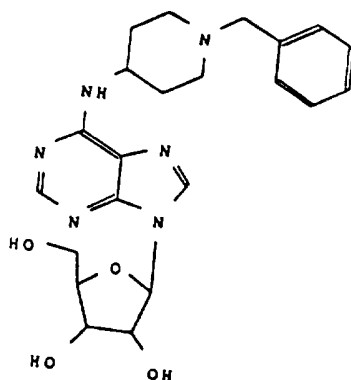


Como ilustrado no esquema A o derivado ribosida 6-cloropurina é feito reagir com uma amina apropriada para produzir o derivado adenosina. A reacção é conduzida numa mistura de trietilamina e etanol e é aquecida ao refluxo para fornecer o produto derivado de adenosina.

Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar a preparação do produto derivado de adenosina útil no método aqui descrito utilizando o esquema de reacção mostrado no esquema A. Estes exemplos como todos os exemplos, são dados somente a título ilustrativo e não deve ser entendidos como limitativos do invento no seu espírito ou âmbito, uma vez que muitas modificações em materiais e métodos serão aparentes a partir desta descrição aos peritos desta técnica. Nesses exemplos as temperaturas são dadas em graus Celcius (°C) e as quantidades dos materiais em gramas e mililitros a menos que de outro modo indicado.

Exemplo 1

N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]adenosina



Foi formada uma suspensão de 6-cloropurina ribosida (1,5 g, 5,2 mmol) em etanol absoluto (20 ml). A esta suspensão foi adicionada 4-amino-1-benzil piperidina (1,08 g, 5,7 mmol) (comercialmente disponível) mais trietilamina (0,72 g, 7,2 mmol). A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 88 horas. A mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e o solvente foi removido in vacuo. O residuo resultante foi cromatografado em sílica gel eluindo com um eluente que consiste em 12 partes de amónia saturada em etanol EtOH (NH₃) e 88 partes de diclorometano o qual produziu 1,87 g (82% de rendimento) do produto em título. A recristalização a partir de éter/metanol forneceu rosetas com um ponto de fusão de 176-182°C.

MS: Calculado para C₂₂H₂₈N₆O₄, 441; encontrado 441.

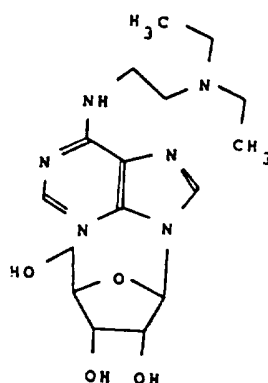
Análise de combustão para C₂₂H₂₈N₆O₄:

Calculado: C, 59,99; H, 6,41; N, 19,08.

Encontrado: C, 59,70; H, 6,46; N, 19,08.

Exemplo 2

N-[2-(dietilamino)etil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com a exceção que 10 g (34,9 mmol) de 6-cloropurina ribosida foram suspensos em 100 ml de etanol absoluto. A esta suspensão foi adicionado 5,07 g (43,6 mmol) de N,N-diétil-etilenodiamina (comercialmente disponível) mais 5,29 g (52,3 mmol 1,5 eq.) de trietilamina. A seguir a um refluxo de 72 horas o resíduo foi separado por cromatografia em sílica gel utilizando uma relação de 10:90 de MeOH(NH₃) para diclorometano. O produto em título foi recolhido, com uma produção de 3,03 g (48%).

MS para C₁₆H₂₆N₆O₄: Calculado, 367; observado, 367.

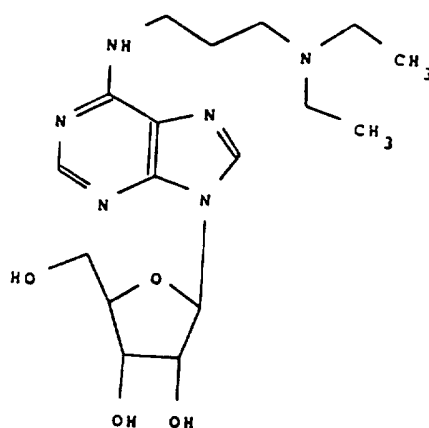
Análise de combustão para C₁₆H₂₆N₆O₄:

Calculado: C, 52,45; H, 7,15; N, 22,94.

Encontrado: C, 52,65; H, 7,34; N, 22,70.

Exemplo 3

N-[3-(dietilamino)propil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com a excepção que 2,0 g (7,0 mmol) de 5-cloropurina ribosida foram suspensos em 21 ml de etanol absoluto. A esta suspensão foi adicionado 1,0 g (7,7 mmol) de N,N-dietil-1,3-propanodiamina (comercialmente disponível) e 1,06 g (10,5 mmol 1,5 eq.) de trietilamina. A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 68 horas e arrefecida até à temperatura ambiente. O produto em título foi recolhido para produzir 2,39 g (90%) do produto.

Para $C_{17}H_{29}N_5O_4$ MH⁺: Calculado, 381; observado, 381.

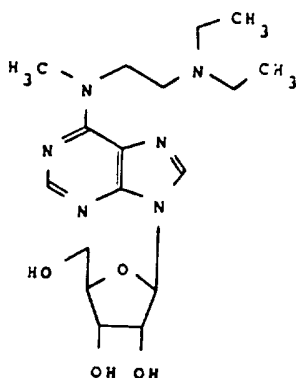
Análise de combustão para $C_{17}H_{29}N_5O_4 \cdot 3/2H_2O$:

Calculado: C, 50,11; H, 7,67; N, 20,62.

Encontrado: C, 50,16; H, 7,24; N, 20,34.

Exemplo 4

N-[2-(dietilamino)etil]-N-metiladenosina

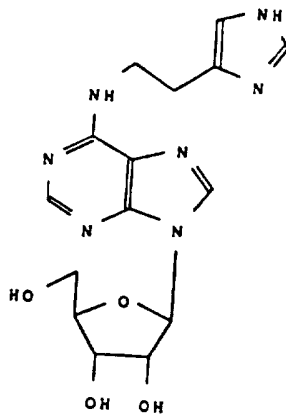


Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com a excepção do seguinte. foi formada uma suspensão de 6-cloropurina ribosida utilizando 2,0 g (7,0 mmol) de ribosida em 14 ml de etanol absoluto. Foi adicionado à suspensão N,N-dietil-N¹-metiletilenodiamina (comercialmente disponível) numa quantidade de 1,1 g (8,4 mmol) juntamente com 1,06 g (10,5 mmol, 1,5 eq.) de trietilamina. A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 72 horas e a seguir arrefecida até à temperatura ambiente para produzir o produto. O produto em título foi separado por cromatografia numa coluna de sílica gel eluindo com um eluente formado por 10 partes de metanol, 90 partes de diclorometano e 0,5 parte de hidróxido de amónio (NH₄OH). O produto em título foi recolhido numa quantidade de 1,47 g (55%) e apresentou um ponto de fusão de 63-66°C.

Para $C_{17}H_{28}N_6O_4 M^+$: Calculado, 380; observado, 380.
Análise de combustão para $C_{17}H_{28}N_6O_4 \cdot 1/2H_2O$:
Calculado: C, 52,43; H, 7,51; N, 21,59.
Encontrado: C, 52,97; H, 7,46; N, 21,54.

Exemplo 5

Hidrocloreto de N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi formada uma suspensão de 6-cloropurina ribosida por suspensão de 2,0 g (7,0 mmol) em 14 ml de etanol absoluto. Foi adicionado à suspensão 1,41 g (7,7 mmol) de dihidrocloreto de histamina (comercialmente disponível).

Foi adicionado à suspensão uma quantidade de 2,8 g (28 mmol) de trietilamina e a mistura de reação foi sujeita a refluxo durante 96 horas. O solvente foi removido in vacuo e o residuo re-dissolvido em 60 ml de $H_2O/MeOH$ (1:1). A solução

resultante foi tratada com 3,09 g (22,3 mmol) de carbonato de potássio. A suspensão resultante foi agitada durante 0,5 horas, filtrada e o filtrado concentrado in vacuo para dar um resíduo que foi cromatografado em sílica gel eluindo com um eluente de 15 partes de metanol, 25 partes de diclorometano e 1 parte de hidróxido de amônio para produzir 1,37 g (52,3%) do produto em título. O produto resultante apresentou um ponto de fusão de 133-145°C

MS Calculado: 362; observado, 362.

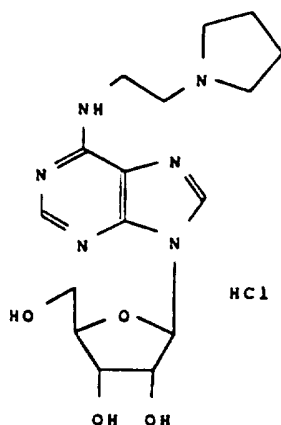
Análise de combustão para $C_{15}H_{19}N_7O_4 \cdot 1/4HCl \cdot 1/4H_2O$

Calculado: C, 48,05; H, 5,31; N, 26,15; O, 2,36.

Encontrado: C, 48,17; H, 5,54; N, 25,37; O, 2,29.

Exemplo 6

Monohidrocloreto de N-[2-(1-pirrolidinil)etil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes excepções. Foi formada uma suspensão de 5-cloropurina ribosida utilizando 1,80 g (6,3 mmol) em 12 ml de etanol absoluto. Foi adicionado à suspensão uma quantidade de 0,93 g (8,2 mmol) de 2-(1-pirrolidinil)etilamina (comercialmente disponível). Foi adicionado à suspensão uma quantidade de 0,95 g (9,4 mmol, 1,5 eq.) de trietilamina e a mistura de reacção foi sujeita a refluxo durante 68 horas. A concentração in vacuo deu um residuo que foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um eluente de 10 partes de metanol, 90 partes de diclorometano, e 0,5 partes de hidróxido de amónio para dar um vidro que foi cristalizado a partir de etanol/acetona a -60°C para dar o sal hidrocloreto. O produto em título foi recolhido numa quantidade de 0,37 g (16%) e apresentou um ponto de fusão de 95-102°C.

MS Calculado: 365; observado, 365.

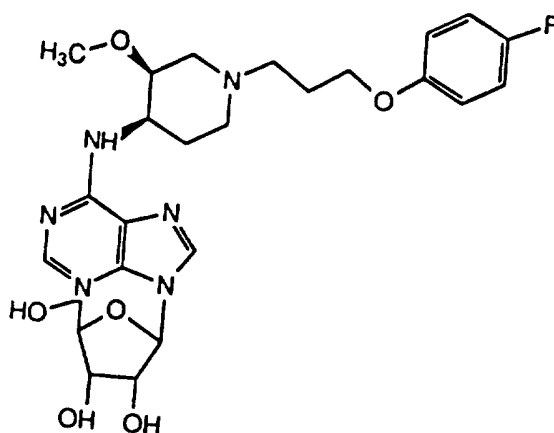
Análise de combustão para $C_{16}H_{24}N_6O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Calculado: C, 46,88; H, 6,39; N, 20,50; Cl, 8,65.

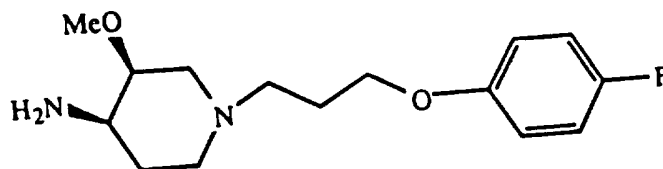
Encontrado: C, 46,72; H, 6,34; N, 19,84; Cl, 8,14.

Exemplo 7

Cis-N-[1-[3-(fluorofenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperidinil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi formada uma suspensão utilizando 1,25 g (4,43 mmol) de 6-cloropurina ribosida em 15 ml de etanol absoluto. A amida (preparada de acordo com a patente europeia 76530) com a estrutura que se segue foi adicionada numa quantidade de 1,25 g (4,43 mmol) juntamente com 0,67 g (6,6 mmol) de trietilamina.



A mistura de reacção foi sujeita a refluxo durante 96

horas. O resíduo resultante foi separado por cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de 10 partes de MeOH (NH₃) e 90 partes de diclorometano. O produto em título foi produzido numa quantidade de 1,5 g (64%) e apresentou um ponto de fusão de 77-87°C.

MS Calculado: 533; observado, 533.

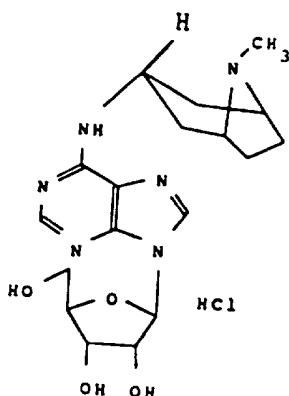
Análise de combustão para C₂₅H₃₃N₆O₆F:

Calculado: C, 56,38; H, 6,25; N, 15,78; F, 3,57.

Encontrado: C, 56,36; H, 6,34; N, 15,40; F, 3,40.

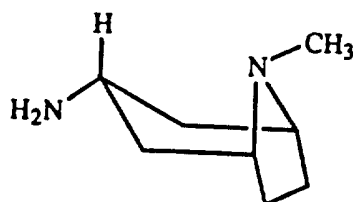
Exemplo 8

Monohidrocloreto de endo-N-(8-metil-8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-il)adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi formada uma suspensão de 2,00 g (6,98 mmol) de 6-cloropurina ribosida em

14 ml de etanol absoluto. Foi adicionada à suspensão 0,98 g (6,98 mmol) de uma amina com a estrutura que se segue [produzida de acordo com o procedimento em J. Am. Chem. Soc. 79, 4194 (1957)]



e 0,85 g (8,37 mmol) de trietilamina. A mistura de reacção foi sujeita a refluxo durante 96 horas. A mistura de reacção depois de aquecida tornou-se uma suspensão espessa a qual foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada, lavada com etanol absoluto, e seca para produzir 2,6 g (87%) do produto em título que apresentou um ponto de fusão de 261-262°C.

MS Calculado: 391; observado, 391.

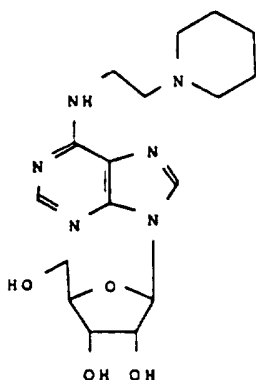
Análise de combustão para $C_{18}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$:

Calculado: C, 50,64; H, 6,37; N, 19,69; Cl, 8,30.

Encontrado: C, 50,62; H, 6,42; N, 19,57; Cl, 8,38.

Exemplo 9

N-[2-(1-piperidinil)etil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi preparada uma suspensão utilizando 2,0 g (6,98 mmol) de 6-cloropurina ribosida em 30 ml de etanol absoluto. Foi adicionada 1-(2-aminoetil)piperidina (comercialmente disponível) numa quantidade de 1,07 g (0,7 ml, 8,3 mmol). Foi também adicionado a esta suspensão 1,5 ml (10,5 mmol) de trietilamina. A mistura de reacção foi sujeita ao refluxo durante 72 horas. O residuo resultante foi cromatografado numa coluna de silica geleeuindo com um eluente de 20 partes de metanol, 79 partes de diclorometano e uma parte de hidroxido de amónio. O produto em titulo foi produzido com um rendimento de 1,1 g (42%).

MS Calculado: 379; observado, 379.

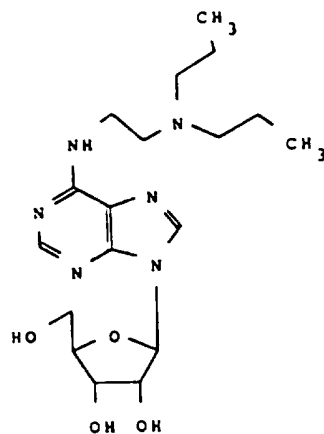
Análise de combustão produzida para $C_{17}H_{26}N_6O_4 \cdot 0,4EtOH$:

Calculado: C, 53,87; H, 7,21; N, 21,18.

Encontrado: C, 53,68; H, 7,22; N, 21,15.

Exemplo 10

N-[2-(dipropilamino)etil]adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi formada uma suspensão de 2,0 g (6,98 mmol) 6-cloropurina ribosida em 30 ml de etanol absoluto. Foi adicionada à suspensão 1,17 g (6,98 mmol) de N,N-di-n-propil-etileno diamina (comercialmente disponível) e 1,5 ml (10,5 mmol) de trietilamina. A mistura de reação foi sujeita ao refluxo durante 72 horas no fim das quais o resíduo foi separado por cromatografia numa coluna de sílica gel eluindo com um eluente de 20 partes de metanol, 79 partes de

diclorometano e uma parte de hidróxido de amônio para produzir 2,15 g (72%) do composto em título DSC=130,7 - 134,4°.

MS Calculado: 393; observado, 395.

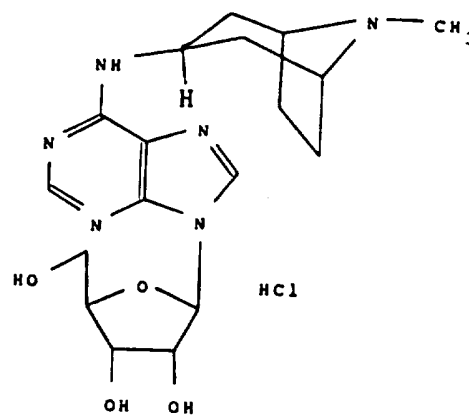
Análise de combustão para $C_{18}H_{30}N_6O_4$:

Calculado: C, 54,91; H, 7,66; N, 21,30.

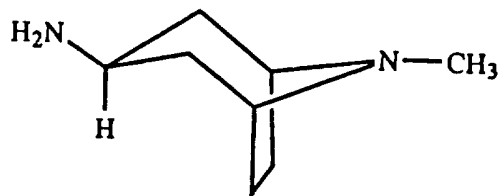
Encontrado: C, 55,19; H, 7,80; N, 21,03.

Exemplo 11

Monohidrocloreto de exo-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-adenosina



Foi repetido o experimento do exemplo 1 em todos os seus detalhes essenciais com as seguintes exceções. Foi formada uma suspensão contendo de 2,0 g (6,98 mmol) 6-cloropurina ribosida em 30 ml de etanol absoluto. Foi adicionada à suspensão 1,17 g (8,37 mmol) de uma amina com a seguinte estrutura (formada de acordo com o processo descrito em Berichte 31, 1202 (1898)



e 1,5 ml (10,5 mmol) de trietilamina. A mistura de reacção foi sujeita ao refluxo durante 90 horas. A mistura de reacção depois do refluxo tornou-se uma suspensão espessa que foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada, lavada com etanol absoluto, e seca para fornecer 2,2 g do produto desejado (74%), p.f. 153 - 171°C.

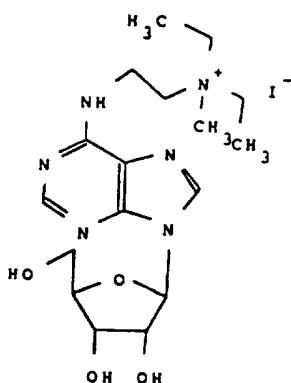
Análise de combustão para $C_{18}H_{26}N_6O_4 \cdot HCl$:

Calculado: C, 50,64; H, 6,37; N, 19,69; Cl, 8,30.

Encontrado: C, 49,82; H, 6,47; N, 19,16; Cl, 8,12.

Exemplo 12

Iodeto de N,N-dietil-N-metil-2-[(9β-D-ribofuranosil-9H-purina-6-il)aminolstanoamônio

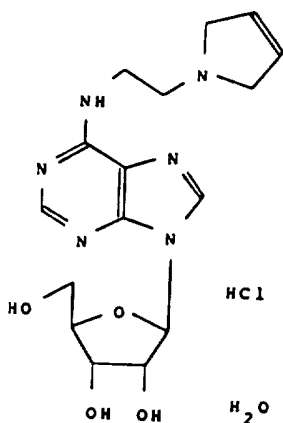


A uma solução de 0,70 g (1,9 mmol) do composto em título do Exemplo 2 em 6 ml de CH₃CN/MeOH (2:1) foi adicionado 0,30 g (2,1 mmol) de iodeto de metilo. A mistura de reacção foi agitada durante 15 horas. Uma quantidade adicional de iodeto de metilo (0,054 g, 0,38 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante mais 1,5 horas. A solução foi concentrada in vacuo produzindo 0,920 g do composto em título (95% de rendimento) como uma espuma incolor (p.f. 86-102°C).

Análise de combustão para C₁₇H₂₉N₆O₄I:
Calculado: C, 40,17; H, 5,75; N, 16,53; I, 24,96.
Encontrado: C, 40,02; H, 5,85; N, 16,60; I, 24,76.

Exemplo 13

Monohidrocloreto de N-[2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etil]adenosina



A uma suspensão de 6-cloropurina ribosida (1,27 g, 4,42 mmol) em 10 ml de etanol absoluto foi adicionado 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1-etanamina (preparada de acordo com Arzeim. Forsch. 21 (12) 2089 (1971)) numa quantidade de 0,54 g (4,9 mmol). A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 40 horas. A concentração da mistura de reacção in vacuo forneceu um resíduo que foi cromatografado em pó de celulose (Whatman CC31). O eluente era constituído por 85 partes de n-butanol e 15 partes de água. A fracção monitorada foi finalizada com cromatografia de camada fina em sílica gel (Kieselgel 60 F254) eluindo com uma mistura de 20 partes de metanol, 79 partes de cloreto de metileno e uma parte de hidróxido de amónio. A cromatografia forneceu um vidro que foi azetropado com água três vezes para remover o n-butanol. A liofilização da solução aquosa forneceu o composto

em título numa quantidade de 0,41 g (21% de rendimento) como um pó branco (p.f. 88-105°C)

MS MH+ Calculada: 363, Encontrada: 363.

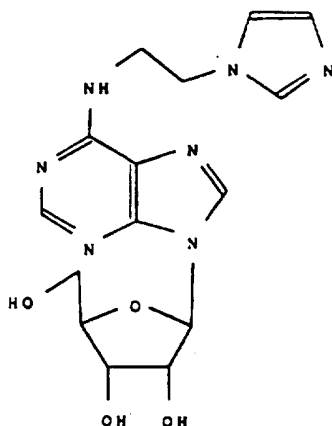
Análise de combustão para $C_{16}H_{22}N_6O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado: C, 46,10; H, 6,05; N, 20,16; Cl, 8,50.

Encontrado: C, 46,35; H, 5,82; N, 20,28; Cl, 8,95.

Exemplo 14

Hidrocloreto de N-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]adenosida



A uma suspensão de 6-cloropurina ribosida (1,63 g, 5,69 mmol) em 12 ml de etanol absoluto foi adicionado 0,63 g (5,7 mmol) de 2-(imidazol-1-il)-1-etanamina (preparada de acordo com Z. Obsch. Chem. 9 1933 (1939); Chem. Ab. 1940 2466) mais 0,80 g (8,0 mmol) de trietilamina. A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 77 horas. A remoção do solvente in vacuo e cromatografia do resíduo em sílica gel eluindo com uma mistura de

amônia metanol saturado, $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, e diclorometano numa relação de 14:86 forneceu a base livre do composto em título numa quantidade de 1,2 g (59% de rendimento). O material foi convertido no sal hidricloreto por suspensão do material em 20 ml de água a 0°C e adição de ácido clorídrico 1N até se atingir o pH de 2,6. A solução foi congelada e liofilizada num pó branco que foi feito passar através de uma coluna de celulose em pó eluindo com uma mistura de 85 partes de n-butanol e 15 partes de água. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para se obter um vidro que foi azeotropado duas vezes com água e depois dissolvido com água, congelado e liofilizado produzindo 0,97 g do composto em título (41% de rendimento) como um pó branco.

MS: MH^+ Calculada: 362, Encontrada: 362.

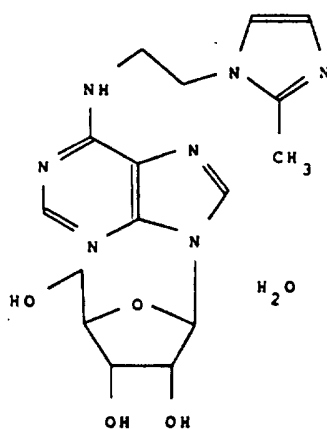
Análise de combustão para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 4\text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 42,39; H, 5,17; N, 23,07; Cl, 11,68.

Encontrado: C, 42,34; H, 5,05; N, 23,58; Cl, 11,81.

Exemplo 15

Hidrocloreto de N-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil]adenosida



Foi preparada uma suspensão contendo 1,64 g (5,74 mmol) de 6-cloropurina ribosida em 12 ml de etanol absoluto. A suspensão foi adicionada 0,72 g (3,7 mmol) de 2-(2-metil-imidazol-1-il) etilamina (preparada de acordo com Z. Obsch. Chim. 11, 545 (1941); Chem. Ab. 1941 6938) mais 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina. A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 77 horas. A remoção do solvente in vacuo e cromatografia do resíduo em sílica gel foi realizada eluindo com uma mistura 22 partes de metanol, 88 partes de cloreto de metileno e uma parte de hidróxido de amónio. O composto em título foi obtido como uma base livre produzindo 1,2 g (55% de rendimento). Este material foi convertido no sal hidróclorato por suspensão em 20 ml de água a 0°C e adição de ácido clorídrico 1N até se atingir o pH de 2,6. A solução foi congelada e liofilizada num pó branco que foi feito passar através de uma coluna de celulose em pó eluindo com uma

mistura de 25 partes de n-butanol e 15 partes de água. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para se obter um vidro que foi azeotropado e depois dissolvido com água, congelado e liofilizado produzindo 1,1 g (44% de rendimento) do composto em título como um pó branco.

MS: MH+ Calculada: 376, Encontrada: 376.

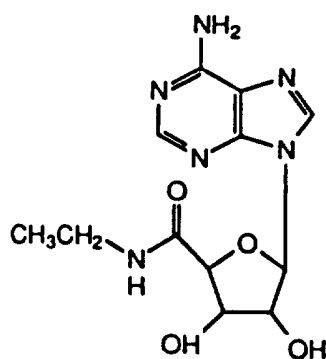
Análise de combustão para $C_{16}H_{21}N_7O_4 \cdot 1.1HCl \cdot H_2O$:

Calculado: C, 44,33; H, 5,60; N, 22,62; Cl, 8,45.

Encontrado: C, 44,18; H, 5,27; N, 22,79; Cl, 9,21.

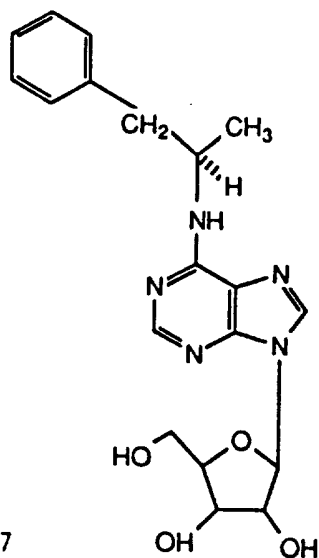
Exemplos 16-18

Os três compostos de adenosina que estes três exemplos compreendem são compostos comercialmente disponíveis. As suas estruturas são como segue:

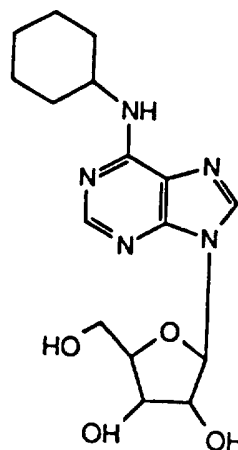


Example 16

~~Handwritten scribbles~~



Example 17



Example 18

Os compostos aqui referidos são conhecidos como sendo úteis para o tratamento das perturbações da mobilidade gastrointestinal em mamíferos. A sua utilidade tem sido mostrada pela actividade procinética demonstrada de compostos representativos. A actividade procinética de qualquer composto pode ser determinada medição do aumento do esvaziamento gástrico de uma refeição de um rato ao qual o composto foi administrado. Este método para determinação da actividade procinética de um composto foi descrito por Dropoleman, et al. J. Pharmacol. and Methods 4: 227-230 (1990).

Protocolo do esvaziamento gástrico do rato

Foi preparada uma refeição teste para medição do esvaziamento gástrico nos ratos. Dez gramas de metilcelulose (solução a 2% = 15 centipoises; Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) foi adicionado a 200 ml de água fria e misturado a 20.000 rpm num misturador Waring para assegurar a dispersão e

hidratação da metilcelulose. Em adição, dois cubos de caldo de carne (Wylar's, Columbus, OH) dissolvidos em 100 ml de água quente foram adicionados à mistura, seguido de 16 g de caseína (Hammersten, Schwartz/Mann, Orangeburg, NY), 8 g de açúcar de confeitaria em pó e 8 g de amido de milho. Os ingredientes foram misturados durante 2 minutos a 20.000 rpm e a resultante refeição teste foi arrefecida durante 48 horas para permitir que o ar preso escapasse.

Os ratos machos Charles Rivers, Cr1: COBS, CD (SD) BR Strain, 180-200 g peso corporal, foram utilizados em grupos de seis animais. Os animais foram privados de comida durante as 24 horas antes da experiência com acesso a água ad libitum. Os compostos a serem avaliados foram preparados numa solução aquosa de metilcelulose a 0,5%. Se insolúvel, a mistura foi homogeneizada durante 2 minutos a 5500 rpm utilizando Try-R-Stir-R. Os compostos foram injectados intraperitonealmente num volume de 5 ml/Kg, 30 minutos antes da refeição teste, (3,0 ml/rato i.g.). Os animais de controlo receberam só o veículo. Sessenta minutos depois da refeição teste, os ratos foram sacrificados por deslocação cervical. Os estômagos foram removidos intactos e pesados. Mantiveram-se os estômagos abertos, cuidadosamente limpos com água da torneira, secos com papel absorvente, e o estômago vazio foi pesado. A diferença de peso entre o estômago cheio e vazio indica a quantidade da refeição que permanece no estômago. A quantidade da refeição que permanece no estômago foi subtraída do peso de 3 ml da refeição teste para determinar a quantidade de comida esvaziada do estômago durante o teste. O peso da refeição teste foi determinado pesando três amostras (3 ml) no princípio e três amostras no fim de cada experiência e calculando a média. Foram calculados a média e o erro padrão para a quantidade de refeição esvaziada.

A dose do composto foi considerada activa se o esvaziamento em 4 dos 6 animais aos quais se deu o composto excedeu a quantidade média que os animais de controlo esvaziaram. Estes compostos foram a seguir testados para os efeitos da moticidade antral de cães conscientes.

Mobilidade Antral em Cães em jejum Conscientes

A actividade contráctil antral gástrica é estimulada por drogas procinéticas as quais favorecem o esvaziamento gástrico de comida sólida como foi mostrado por Jacoby et al, Gastroenterology, 52 676-684 (1967). Pensa-se que esta actividade contráctil favorece o esvaziamento gástrico por reduzir mais rapidamente as partículas de comida para a passagem através do piloro. A capacidade de um composto em teste aumentar a frequência e/ou a amplitude da actividade contráctil é uma medida de actividade procinética gastrointestinal do composto.

Em cães rafeiros de ambos os sexos foram implantados cirurgicamente com calibragem do esforço transdutores de força no antrum gástrico a 6 cm, 4 cm e 2 cm da junção gastroduodenal. Os cães foram deixados a recuperar durante duas semanas e foram treinados para se manterem sossegados em arreios de Pavlov.

Os cães foram sujeitos a jejum durante 18 a 24 horas antes de cada experimento para registar a actividade antral contráctil característica do estado de jejum chamada Migrating Motor Complex (MMC). O período do ciclo MMC é de aproximadamente de 90 a 120 minutos e consiste de de 45 a 60 minutos de imobilidade motora (Fase I) 30 a 45 minutos de actividade intermitente (Fase II) e 10 a 15 minutos de actividade contráctil intensa (Fase III). O período MMC controlado é registado antes da administração do composto para se obter a duração do período de imobilidade

Fase I. O composto é dado intravenosamente no fim da Fase III do ciclo do MMC de controlo e o período subsequente Fase I é examinado quanto à capacidade do composto produzir contracções de uma determinada duração.

O quadro I fornece os resultados de avaliação do esvaziamento gástrico de ratos e da motilidade antral em cães em jejum de compostos representativos do invento. No quadro , o resultado indicado para o esvaziamento gástrico em ratos está em percentagem do aumento em esvaziamento gástrico na dose de 10 miligramas por Quilograma (mkp) administrado intraperitonealmente (IP). O valor da metoclopramida a 10,0 mkp (IP) é o valor do quadro dado entre parêntesis. Os resultados para o estudo da motilidade antral de cães em jejum está referido como a dose em miligramas por quilograma (mkp) administrado intravenosamente e à duração em minutos da actividade antral. Os dados do quadro I que se reportam a estudos de esvaziamento gástrico de ratos para os exemplos 13, 15, 17 e 18 foram conduzidos a uma dose de 3 miligramas por quilograma. Os dados do quadro I que se reportam a estudos de esvaziamento gástrico de ratos para o exemplo 16 foi conduzido a uma dose de 1 miligrama por quilograma.

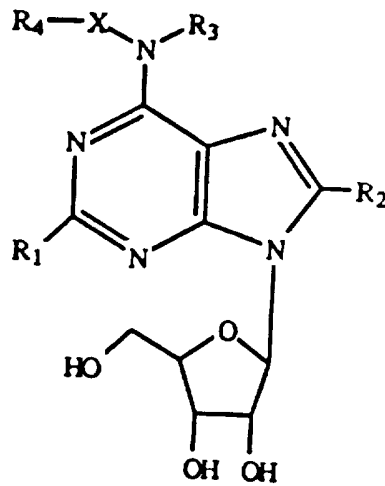
QUADRO I

Motilidade antral de
cães em jejum

Composto do Exemplo No.	Esvaziamento gástrico de ratos		Dose (mkp)	Duração
1	-7,1	(----)	---	---
2	18,3	(27,6)	3,0	48 min.
			10,0	60 min.
3	16,7	(32,9)	3,0	60 min.
			10,0	60 min.
4	-4,1	(33,3)	3,0	30 min.
5	29,5	(14,2)	0,3	40 min.
			3,0	52 min.
6	24,3	(30,8)	---	---
7	2,0	(30,0)	---	---
8	16,7	(43,1)	3,0	49 min.
			10,0	60 min.
9	14,3	(30,0)	---	---
10	0,8	(24,0)	---	---
11	15,1	(----)	3,0	52 min.
			10,0	60 min.
12	4,7	(27,5)	---	---
13	15,5	(17,0)	3,0	60 min.
14	20,2	(14,0)	0,3	35 min.
			3,0	60 min.
15	6,7	(14,0)	3,0	60 min.
16	15,7	(25,8)	---	---
17	34,6	(----)	---	---
18	27,8	(----)	---	---

REIVINDICAÇÕES

18. - Método de tratamento de perturbações de mobilidade gastrointestinal caracterizado por compreender a administração a um mamífero necessitado de um tal tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz dentro de gama de dosagem de 0,1 a 100 mg/Kg de preferência de 10 a 30 mg/Kg de um composto de fórmula

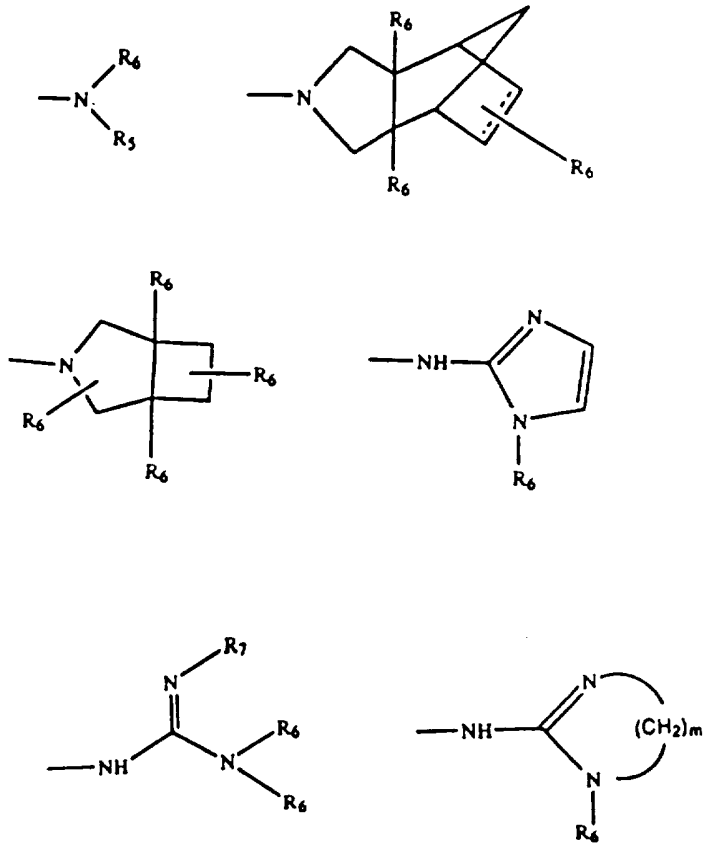


em que cada R₁ e R₂ é independentemente hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, morfolino, piperidino, piperazino, fenoxi, tiofenoxi ou amino opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou fenilo;

em que cada R₃ pode independentemente ser hidrogénio ou alquilo inferior;

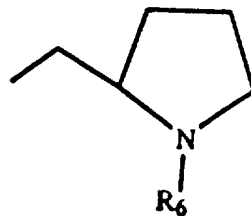
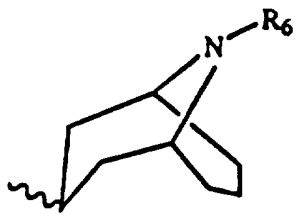
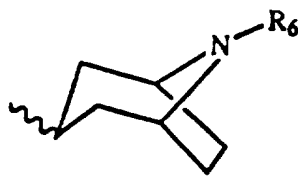
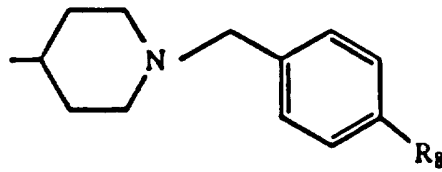
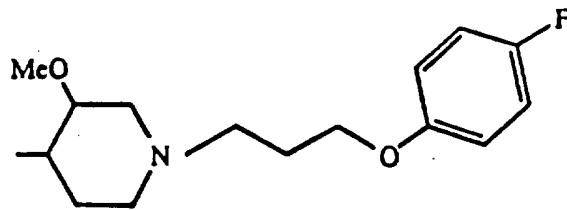
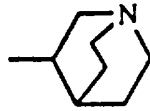
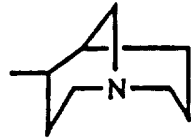
em que X pode ser alquileno de cadeia linear, ramificada ou cíclico com desde 1 a 10 átomos de carbono; e em que R₄ pode ser opcionalmente substituído por imidazole-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi alquilo, e dialco-xialquilo,

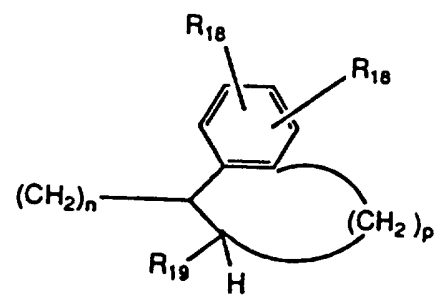
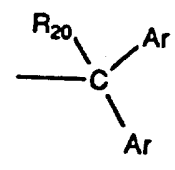
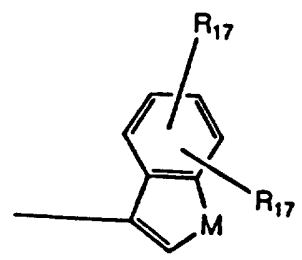
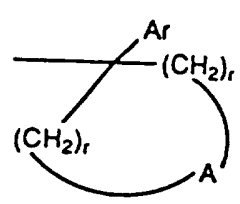
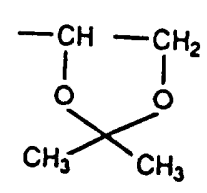
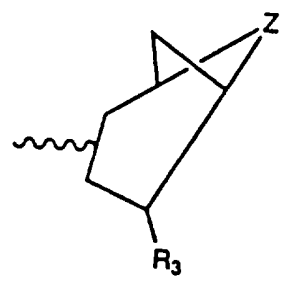
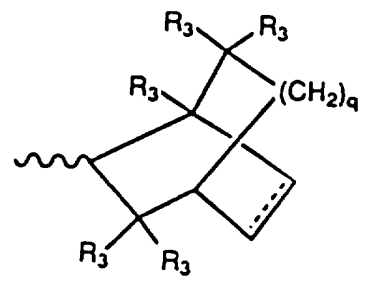
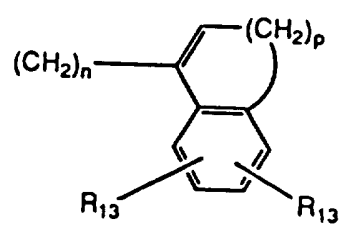
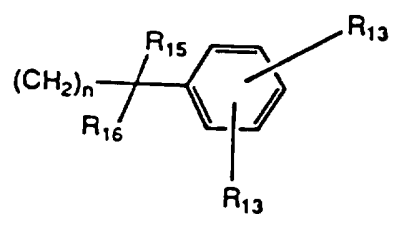
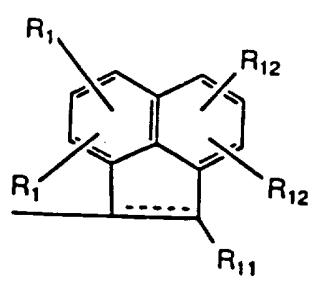
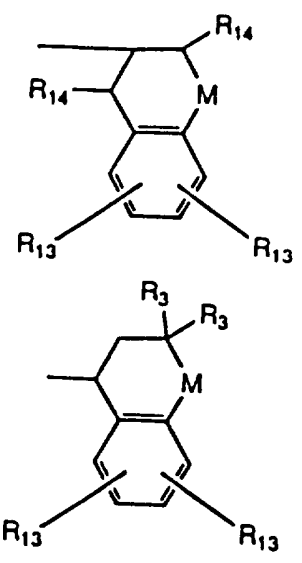
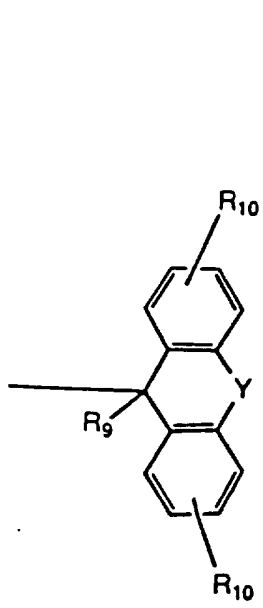
~~Handwritten scribble~~



em que X pode ser uma ligação de valência e R_4 pode ser

~~Handwritten scribbles~~





em que cada R_5 e R_6 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, fenilo, e opcionalmente fenilo substituído e aralquilo; e

em que cada R_7 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo, ciano ou nitro;

em que cada R_8 pode ser independentemente hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou acilo;

em que cada R_9 pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, alquilo inferior, alcanciloxi inferior e benzoiloxi;

em que cada R_{10} pode ser independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxi, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior, benzoiloxi, alquilo inferior $S(O)_2$, sulfonamida, trifluorometilo, alquilo inferior, amino, mono- ou dialquilamino inferior, nitro ou sulfidrilo;

em que cada R_{11} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

em que cada R_{12} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxi, halogénio, amino, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

em que cada R_{13} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, alcancilo inferior, nitro, amino, trifluorometilo, halogénio ou tomados em conjunto um grupo metilendioxido;

em que cada R_{14} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, ou alquilo inferior;

em que cada R_{15} pode ser independentemente alquilo inferior linear ou ramificado;

em que cada R_{16} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, ou alcanóiloxi inferior;

em que cada R_{17} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, nitro ou halogénio;

em que cada R_{18} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanóilo inferior, nitro, trifluorometilo, halogénio, amino, monoalquilo inferior amino, dialquilo inferior amino, ou tomados em conjunto são um grupo metilenodioxí;

em que cada R_{19} pode ser independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou alcanóilo inferior;

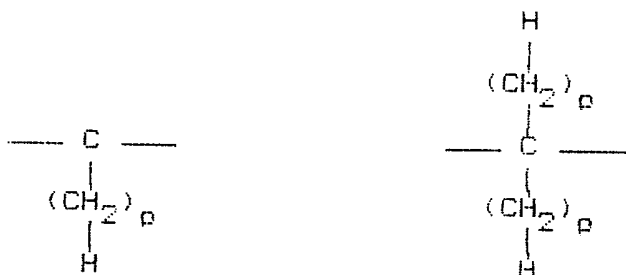
em que cada R_{20} pode ser independentemente hidrogénio, hidroxí, alquilo inferior, carboalcoxi inferior, ou alcanóiloxi inferior;

em que Y pode ser uma ligação de valência, O, $S(O)_q$, NR na qual R é H, alquilo inferior, alcanóilo inferior ou benzóilo, $(CH_2)_5$, ou $-CH=CH-$

em que M pode ser O, S, SO ou SO_2 ;

em que Z pode ser $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$

em que A pode ser uma ligação de valência, O, S,



em que cada Ar pode ser independentemente (1) fenilo, (2) 1- ou 2-naftalenilo, (3) 2- ou 3-tienilo, (4) 2- ou 3-furanilo, (5) 2-, 4-, ou 5-tiazilo (6) 2-, 3-, ou 4-piridilo, ou (7) 2-pirimidilo em que cada um dos (1), (2), (3), (4), (5), (6) ou (7) é não substituído ou substituído por pelo menos um alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi inferior, amino, N-monoalquilo inferior ou N,N-dialquilamino inferior, tialquilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, ou nitro;

em que m pode ser 2 ou 3;

em que n pode ser um inteiro desde 0 até 4;

em que p pode ser um inteiro desde 1 até 4;

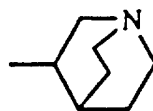
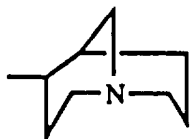
em que q pode ser um inteiro desde 0 até 2;

em que r pode ser um inteiro desde 0 até 3;

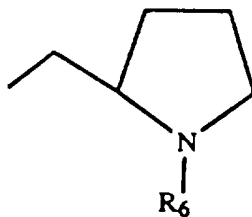
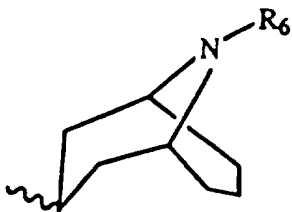
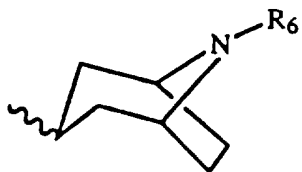
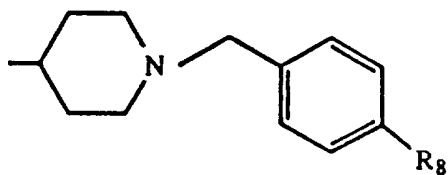
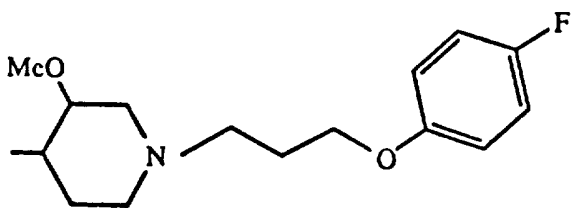
em que s pode ser 1 ou 2; ou

um seu sal farmacêuticamente aceitável.

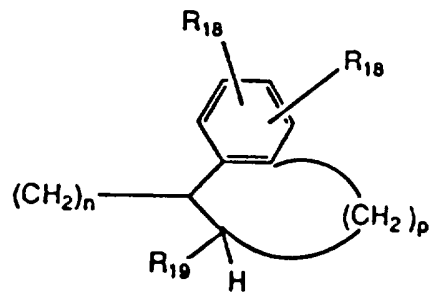
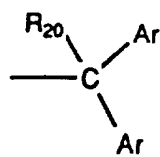
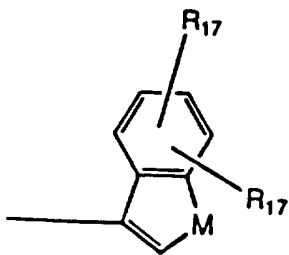
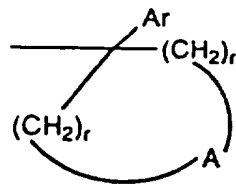
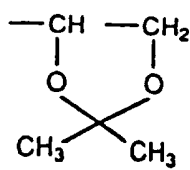
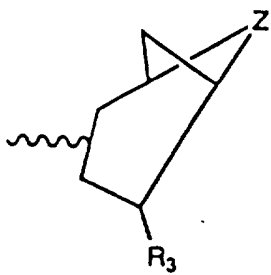
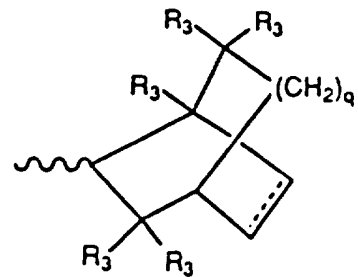
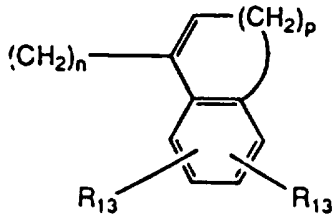
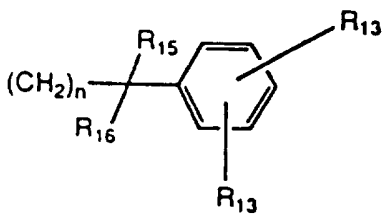
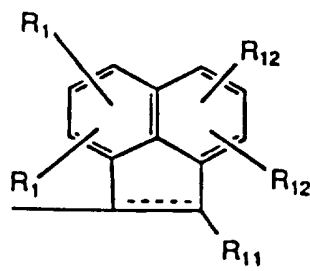
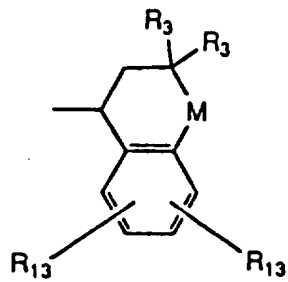
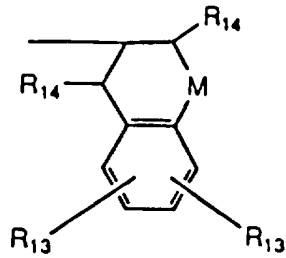
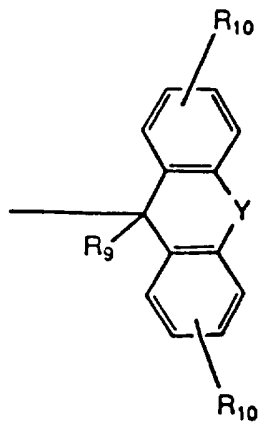
28. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por X ser uma ligação de valência e R₄ ser



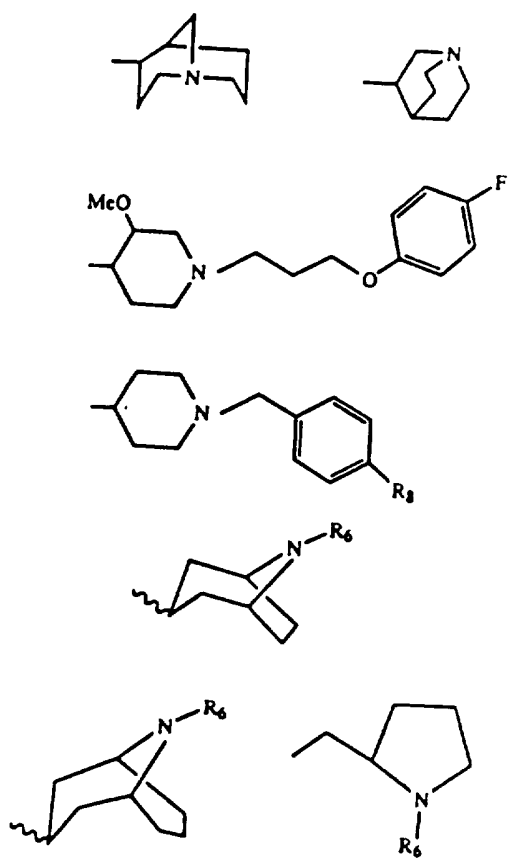
~~Handwritten scribbles~~



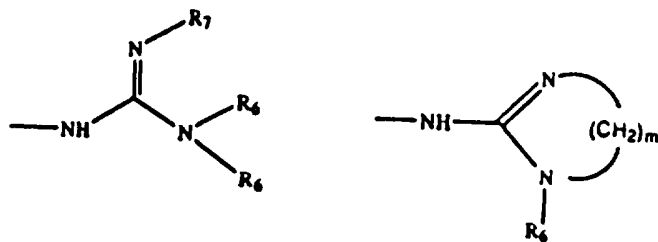
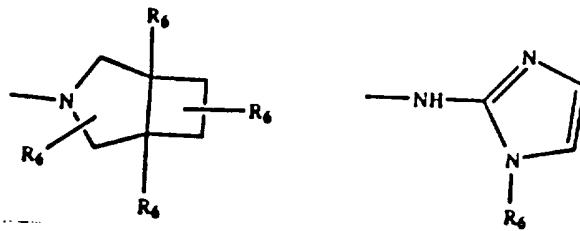
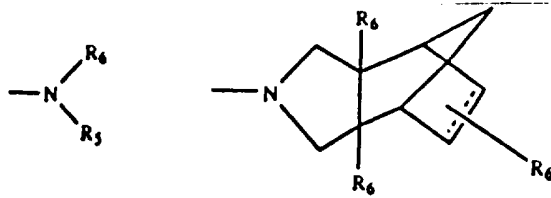
~~Handwritten scribbles~~



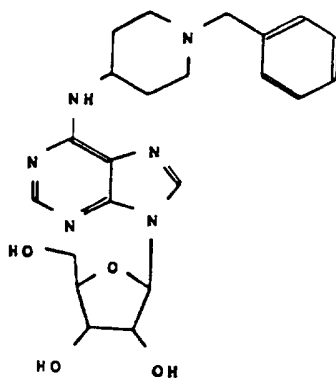
33. - Método de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por R₄ ser



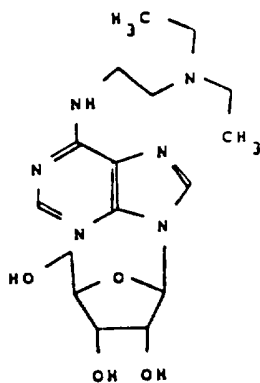
4B. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado, por X ser alquileno de cadeia linear, ramificada ou cíclico com desde 1 até 10 átomos de carbono e R₄ ser imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, triazolilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi alquilo ou dialcoxialquilo,



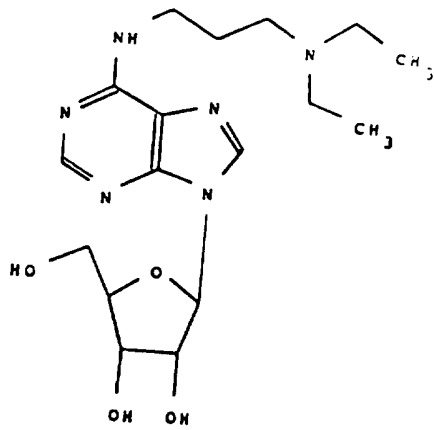
5a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



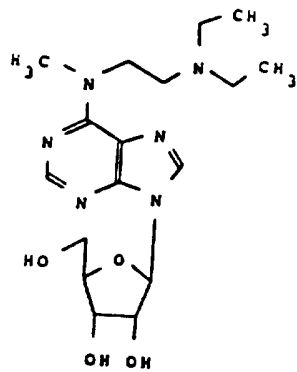
6a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



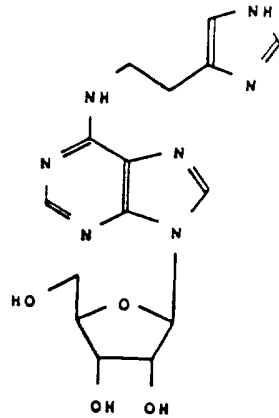
7a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



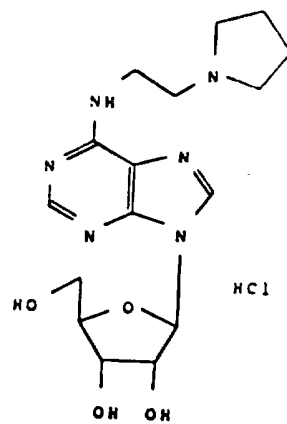
8a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



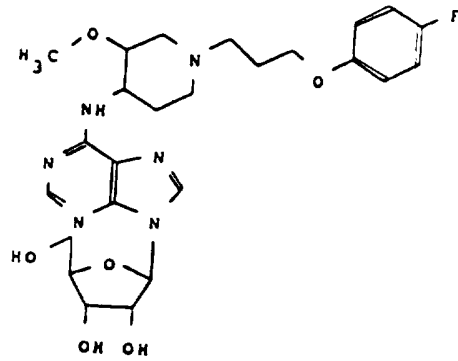
9a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



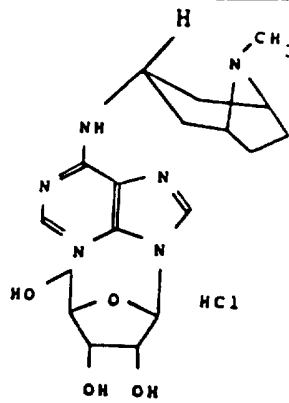
10a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



11a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

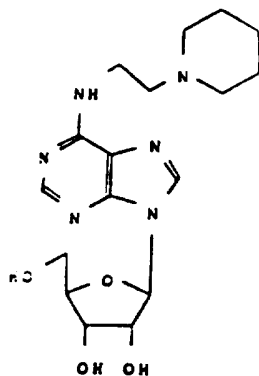


12a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

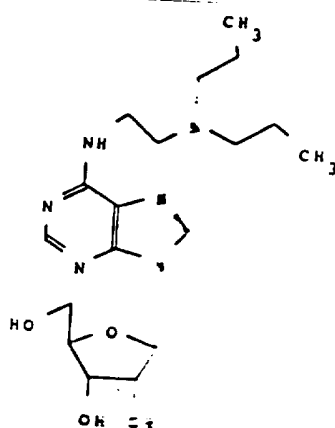


13a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

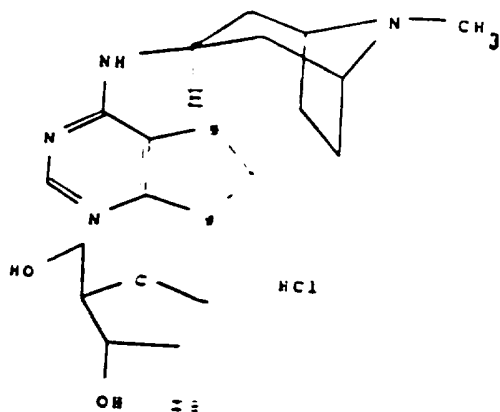
~~Handwritten signature or scribble~~



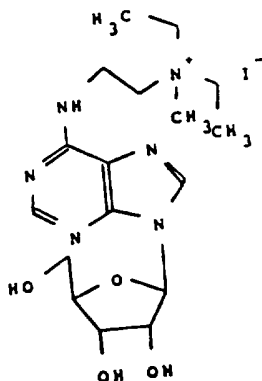
14a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



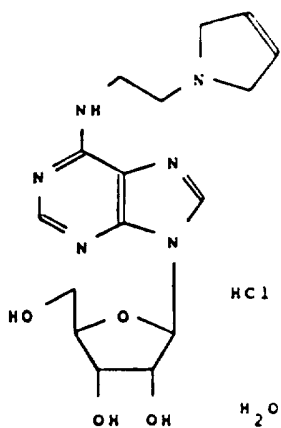
15a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



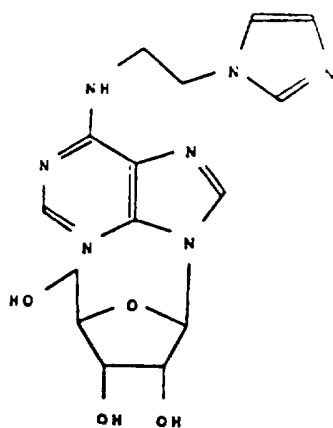
16a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



17a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

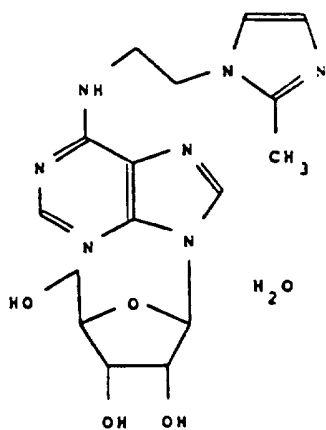


18a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

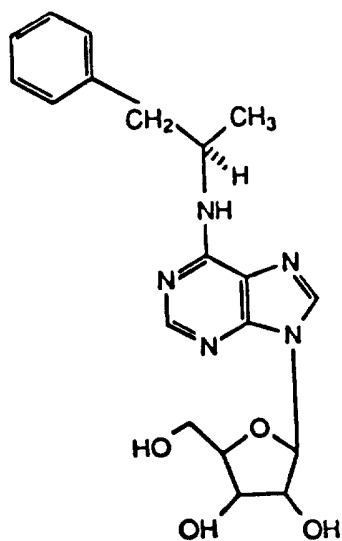


19a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser

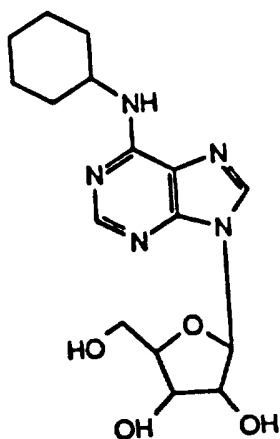
~~Handwritten scribbles~~



20a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



21a. - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto ser



Lisboa, 18 de Outubro de 1990

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