



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 93823 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D239/48 A	C07D239/95 B
C07D403/04 B	C07D401/04 B
C07D471/04 B	A61K031/505 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1990.04.20	(73) <i>Titular(es):</i>	ZENECA LIMITED 15 STANHOPE GATE, LONDON W1Y 6LN INGLATERRA	GB
(30) <i>Prioridade:</i>	1989.04.21 GB 8909054 1989.05.08 GB 8910548	(72) <i>Inventor(es):</i>	STUART DENNETT MILLS RODNEY BRIAN HARGREAVES BERNARD JOSEPH MCLOUGHLIN PAUL WILLIAM MARSHALL	GB GB GB GB
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.11.20	(74) <i>Mandatário(s):</i>	JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA	PT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	06/96 1996.06.18			

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM

(57) *Resumo:*

[Fig.]



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO



Modalidade e n.º (11) PT 93 823	T D	Data do pedido: (22) 20.04.1990	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): ZENECA LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN, Inglaterra			
Inventores (72): Rodney Brian Hargreaves, Paull William Marshall e Bernard Joseph McLoughlin e Stuart Dennett Mills, residentes na Inglaterra			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
21.04.1989 08.04.1989	GB GB	8909054.2 8910548.0	
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de amino pirimidina da fórmula geral I			
que compreende nomeadamente a) fazer-se reagir um composto amínico da fórmula III			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

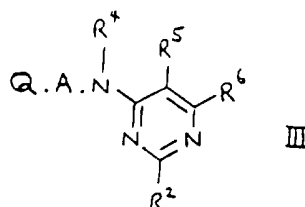
DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

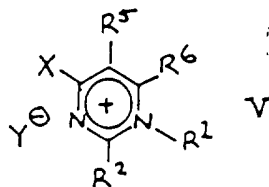
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
PT 93 823		20.04.1990	

Resumo (continuação) (57)



com um agente de alquilação da fórmula $R^1.Z$ na qual Z é um grupo removível adequado ou

b) fazer-se reagir um sal de pirimidínio da fórmula V



em que X é um grupo removível adequado, com uma amina da fórmula $Q.A.N(R^4)_4H$.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Descrição

Âmbito técnico

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos e, mais em particular, a novos derivados de amino-pirimidina que possuem efeitos benéficos no sistema cardiovascular (e em particular efeitos benéficos modulados por via do nódulo sino-atrial), composições farmacêuticas contendo um tal derivado como ingrediente activo, e processos para o fabrico e utilização médica dos referidos derivados.

Antecedentes da invenção

Embora sejam conhecidos numerosos compostos que possuem efeitos médicos adequados no sistema cardiovascular, até ao

presente, não existiam agentes satisfatórios que modulassem a acção do nódulo sino-atrial em animais de sangue quente tal como o homem, de uma forma benéfica, selectiva e medicinalmente adequada, de tal forma que os agentes fossem adequados no tratamento de doenças cardiovasculares associadas com o ritmo cardíaco imprópriamente elevado (isto é possuindo um efeito brádicárdico) e têm ainda efeitos mínimos em outros parâmetros hemodinâmicos tais como tensão arterial ou rendimento cardíaco. É um objectivo desta invenção proporcionar um tal agente que possui inter alia propriedades bradicárdicas.

Os derivados de pirimidina têm sido extensivamente estudados na investigação de novos agentes farmacologicamente activos. Uma série de derivados de amino-pirimidina têm sido descritos como possuindo propriedades cardiotónicas (Patente N.A. Ser. nº 4.725.600). Têm sido descritos vários sais de 4-amino-pirimidinio como agentes anti-fungos e anti-bacterianos (Patente N.A. Ser. nº 4339453). A presente invenção baseia-se nos efeitos inesperados e benéficos modulatórios do nódulo sino-atrial de uma nova série de derivados de amino-pirimidina da fórmula I definida adiante.

Descrição da invenção

De acordo com esta invenção proporciona-se um derivado amino-pirimidina da fórmula I (apresentada adiante, em conjunto com as fórmulas químicas que aqui aparecem) em que: R^1 representa alquilo(C_1-C_{10}), alquenilo(C_3-C_6), ciclo-alquilo(C_4-C_7), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_4) ou ciclo-alquilo(C_6-C_3)-alquilo(C_1-C_4); um de R^2 e R^6 representa um grupo básico seleccionado de amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di-alkil-amino até um máximo de oito átomos de carbono, pirrolidino, piperidino e morfolino; e o outro de R^2 e R^6 representa hidrogénio, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_4), ciclo-alquilo(C_3-C_6) ou ciclo-alquilo(C_3-C_4)-alquilo(C_1-C_4); ou R^2 e R^6 são grupos básicos seleccionados individual e independentemente dos grupos básicos atrás definidos; e R^5 representa hidrogénio, alquilo(C_1-C_4) ou alquenilo(C_6-C_3);

ou R^2 representa um grupo básico como atrás definido, e R^5 e R^6 formam em conjunto alquilenos(C_3-C_6), ou, em conjunto com os átomos de carbono ligados do anel pirimidina, completam um anel benzeno;

R^4 representa hidrogénio, ciclo-alquil(C_3-C_6)-alquilo(C_4-C_1), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_3-C_6), alquinilo(C_3-C_6) ou fenil-alquilo(C_1-C_4); ou R^4 representa um alquilenos(C_1-C_4) ou alquenilenos(C_2-C_4) ligado ao átomo de azoto do grupo Q.A.N.-, qualquer dos grupos de ligação pode opcionalmente suportar um substituinte alquilo(C_1-C_6), fenilo ou fenil-alquilo(C_1-C_4) e qualquer dos grupos de ligação completa assim um anel que inclui 2 átomos de carbono adjacentes de Q, os átomos de carbono de A e o átomo de azoto adjacente do grupo -A.N-; A representa uma ligação directa ao grupo $-N(R^4)-$ ou representa alquilenos(C_1-C_6) ou representa oxi-alquilenos(C_2-C_6) em que o grupo oxi está a uma distância de pelo menos 2 átomos de carbono do grupo $-N(R^4)-$; Q representa uma porção piridilo, furilo, tienilo ou fenilo;

Y representa um anel fisiologicamente aceitável; e em que qualquer uma ou várias das referidas porções fenilo ou benzeno podem opcionalmente ser não substituídas ou suportarem um ou vários substituintes individual ou independentemente seleccionados de halogénio, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_4), ciano, tri-fluoro-metilo, nitro, carboxi, alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil-amino até um máximo de seis átomos de carbono alquil-(C_1-C_4)-tio, alquil-(C_1-C_4)-sulfinilo, alquil-(C_1-C_4)-sulfonilo e alquilenos-(C_1-C_4)-di-oxi; mas excluindo os compostos em que:

(a) R^1 representa alquilo, R^2 representa amino ou alquil-amino, R^4 representa hidrogénio ou alquilo, R^5 representa hidrogénio ou alquilo, R^6 representa hidrogénio ou fenilo suportando opcionalmente um substituinte alquilo ou alcoxi, A representa uma ligação directa e Q representa fenilo, suportando opcionalmente o substituinte alquilo ou alcoxi;

(b) R^1 representa metilo ou etilo, R^2 representa amino, R^4 e R^5 representam hidrogénio, R^6 representa metilo, e Q.A.- representa

fenilo não substituído; ou

(c) R^1 , R^5 e R^6 representam metilo, R^2 representa metil-amino, R^4 representa hidrogénio e Q.A.- representa 3,5-di-metil-fenilo; R^2 representa metil-tio, R^1 , R^4 e R^6 representam metilo; e, em qualquer deles, Y tem o significado apresentado anteriormente.

É de notar que quando R^4 representa hidrogénio, ou quando R^2 ou R^6 representa amino ou alquil-amino, os derivados amino desta invenção podem existir noutra forma tautomérica diferente da representada na fórmula I, ou numa mistura de uma ou várias das possíveis formas tautoméricas. É de notar também, que quando um dos substituintes nos compostos de fórmula I contém um centro quiral, os compostos desta invenção podem existir em, e podem ser isolados em, formas ópticamente activas ou racémicas. Esta invenção inclui qualquer forma tautomérica, opticamente activa ou racémica de um composto de fórmula I que possua os efeitos farmacológicos benéficos anteriormente referidos.

Os compostos de fórmula I são sais quaternários e em alguns casos, por exemplo, quando R^2 ou R^6 representam alquil-amino e ou outro de R^2 e R^6 possui qualquer dos significados atrás definidos, podem ser convertidos, por exemplo, por tratamento com um hidróxido de amónio quaternário (e em especial numa forma de resina macro-reticular) nas correspondentes formas de base anidro não iónicas da fórmula Ia ou Ib, respectivamente, (ou numa forma tautamérica correspondente quando R^4 representa hidrogénio ou quando o outro dos grupos R^2 e R^5 representam alquil-amino). Tais formas não iónicas da fórmula Ia a Ib em que alq significa alquilo(C_1-C_6) são proporcionadas como um aspecto adicional desta invenção e podem facilmente ser reconvertidas ao sal quaternário, por exemplo, por tratamento com o ácido apropriado da fórmula H.Y.

Um significado particular para R^1 quando representa alquilo, é, por exemplo, alquilo(C_1-C_7), tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ou heptilo, dos quais os significados metilo e etilo são geralmente preferenciais.

Um significado particular para R^2 ou R^6 quando repre-

sentam alquilo é por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo ou isobutilo.

Um significado particular para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 quando representam alquenilo é por exemplo alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, but-3-enilo, 2-metil-2-propenilo ou pentenilo. Um significado particular para R^1 quando representa ciclo-alquilo é, por exemplo, ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo, e para R^2 ou R^6 é, por exemplo, ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo ou ciclo-hexilo.

Um significado particular para R^1 , R^2 , R^4 ou R^6 quando representam fenil-alquilo- (C_1-C_4) ou para um substituinte fenil-alquilo (C_1-C_4) que é uma parte de R^4 é, por exemplo, benzilo, 1-pentil-etilo ou 2-fenil-etilo.

Um significado particular para R^1 , R^2 , R^4 ou R^6 quando representam ciclo-alquilalquilo é, por exemplo, ciclo-propil-metilo, ciclo-pentil-metilo, ciclo-hexil-metilo ou 2-(ciclo-hexil)-etilo.

Um significado particular para R^5 quando representa alquilo é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ou butilo.

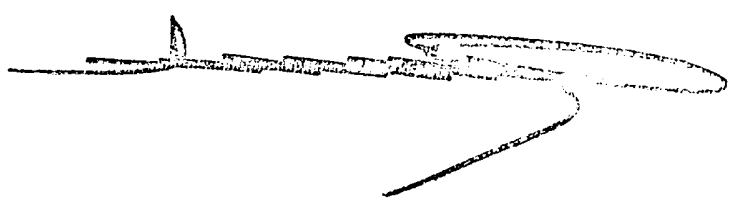
Um significado particular para R^2 ou R^6 quando representam alcoxi-alquilo é, por exemplo, metoxi-metilo, etoxi-metilo, 2-metoxi-etilo ou 2-etoxi-etilo.

Um significado particular para R^5 e R^6 quando formam em conjunto alquileno- (C_3-C_6) é, por exemplo, tri-metileno, tetra-metileno, penta-metileno ou um grupo de fórmula $-CH.C(CH_3)_2.CH_2-$ ou $-CH_2.C(CH_3)_2.CH_2.CH_2-$.

Um significado particular para R^4 quando representa alquilo é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo ou pentilo, dos quais os valores metilo e em especial etilo são particularmente preferenciais.

Um significado particular para R^4 quando representa alquinilo é, por exemplo, prop-2-inilo ou but-2-inilo.

Um significado para R^2 ou R^6 quando representam alquil-



-amino é, por exemplo, metil-amino, etil-amino, propil-amino ou butil-amino, e quando representa di-alquil-amino é, por exemplo, di-metil-amino, di-etil-amino, metil-propil-amino ou di-propil-amino.

Um significado particular para R^4 quando representa alquilenos ou alquilenos ligados ao átomo de azoto do grupo Q.A.N.- é, por exemplo, metileno, etilideno, etileno, isopropilideno, tri-metileno, tetra-metileno, vinileno ou 1,3-propileno; e um significado particular para um substituinte que possa estar presente no tal grupo de ligação é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, benzilo, 1-fenil-etilo ou 2-fenil-etilo (a porção benzeno de qualquer um dos últimos quatro grupos opcionalmente substituídos como atrás definido).

Um significado particular para A quando representa alquilenos é, por exemplo, metileno, etileno, tri-metileno ou tetra-metileno, podendo qualquer um suportar, opcionalmente, um ou dois substituintes metilo; e quando representa oxi-alquilenos é, por exemplo, oxi-etileno, oxi-tri-metileno, metileno-oxi-etileno ou etileno-oxi-etileno, podendo qualquer um suportar opcionalmente um ou dois substituintes metilo.

Um significado preferencial para A é, por exemplo, quando representa uma ligação directa, metileno ou etileno.

Os significados particulares para os substituintes opcionais que podem estar presentes como anteriormente definido na porção fenilo ou benzeno incluem a título de exemplo:

para halogénio, fluoro, cloro e bromo;

para alquilo, metilo, etilo e propilo;

para alquenilo, alilo e 2-metil-2-propenilo;

para alcoxi, metoxi, etoxi e propoxi;

para alquil-amino, metil-amino e etil-amino;

para di-alquil-amino, di-metil-amino e di-etil-amino;

para alquil-tio, metil-tio e etil-tio;

para alquil-sulfinilo, metil-sulfinilo e etil-sulfinilo;

para alquil-sulfonilo, metil-sulfonilo e etil-sulfonilo; e

para alquilenos-di-oxi, metileno-di-oxi e isopropilideno-di-oxi;

Em geral, é preferencial que, quando Q representa uma

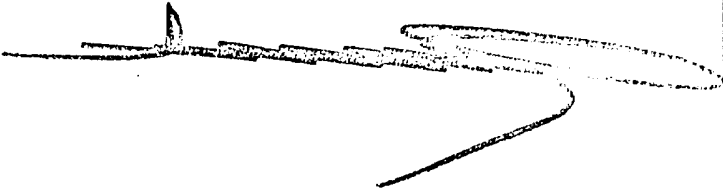
porção fenilo ou benzeno, seja não substituído ou suporte no máximo três substituintes.

Os significados específicos para Q incluem, por exemplo, fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-nitro-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metil-tio-fenilo, 2,5-di-nitro-fenilo, 2,5-di-metil-fenilo, 3,5-di-metil-fenilo, 3,5-di-cloro-fenilo, 3,5-di-bromo-fenilo, 3,5-di-metoxi-fenilo, furilo, tienilo e piridilo.

Os significados específicos para o grupo $Q.A.N(R^4)$ - quando R^4 representa alquilenos ou alquinileno incluem, por exemplo, 1-indolilo, 3-metil-1-indolilo, 3-etil-1-indolilo, 3-propil-1-indolilo, 5-bromo-1-indolilo, 5-cloro-1-indolilo, 5-fluoro-1-indolilo, 5-metil-1-indolilo, 5-metoxi-1-indolilo, 1-indolinilo, 3-metil-1-indolinilo, 3-etil-1-indolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-2-iso-quinolilo e 3,4-di-hidro-1,4-benzoxazin-4-ilo.

A título de exemplo, o significado preferencial para R^6 é, alquil-amino tal como metil-amino ou etil-amino, para R^5 é hidrogénio, para Q é fenilo (opcionalmente substituído como atrás indicado) e para A é uma ligação directa.

Um grupo de compostos desta invenção que são de particular interesse incluem os compostos de fórmula II em que: Ra representa alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_3-C_6), fenilo, fenilo-alquilo(C_1-C_4), ciclo-alquilo(C_3-C_6) ou ciclo-alquil-(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4); Rb representa alquilo(C_1-C_6), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_4), ciclo-alquilo(C_3-C_6) ou ciclo-alquil-(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4), amino, alquil-(C_1-C_4)-amino ou di-alquil-amino com um máximo de 6 átomos de carbono; Rc representa hidrogénio, ciclo-alquil-(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_3-C_6), alquinilo(C_3-C_6) ou fenil-alquilo(C_1-C_4); ou Rc representa alquilenos(C_1-C_4) ou alquilenos(C_2-C_4), ligado ao átomo de azoto do grupo $Qa.Aa.N-$, em que qualquer dos grupos de ligação pode suportar, opcionalmente, um substituinte alquilo-(C_1-C_4), e fenilo ou fenilalquilo(C_1-C_4) e qualquer dos grupos de ligação completa assim um anel que inclui dois átomos de carbono adjacentes de Q, os átomos de A e o átomo de azoto do grupo $-Aa.N-$; Rd representa hidrogénio; Re e Rf são individual e in



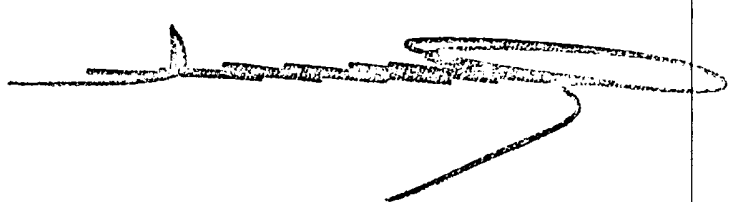
dependentemente seleccionados de hidrogénio e alquilo(C_1-C_4) ou formam em conjunto alquileno(C_3-C_6); Qa representa fenilo ou piridilo; Aa representa uma ligação directa ao grupo -Nrc-; Y representa um anão fisiologicamente aceitável; e em que qualquer uma ou várias das referidas porções fenilo podem ser opcionalmente não substituídas ou suportarem um ou vários substituintes independentemente seleccionados de halogénio, tri-fluoro-metilo, ciano, nitro, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4).

Os significados específicos para Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Aa e Qa incluem, por exemplo, os significados relevantes atrás referidos para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Q e A.

Um significado preferencial para R^1 ou Ra é, por exemplo, metilo, etilo, butilo, fenilo ou ciclo-hexilo, dos quais metilo é especialmente preferencial.

Um significado preferencial para R^4 ou Rc é, por exemplo, metilo ou etilo, dos quais etilo é especialmente preferencial.

Um outro grupo de compostos desta invenção de particular interesse inclui os compostos de fórmula II em que Qa representa fenilo; Aa representa uma ligação directa ao grupo -N(Rc)-; Ra representa alquilo(C_1-C_7) ou alquenilo(C_3-C_6); Rb representa alquilo(C_1-C_4) (tal como metilo ou etilo); Rc representa hidrogénio, alquilo(C_1-C_6)-metilo (tal como metilo, etilo, propilo ou pentilo); ciclo-alquil(C_3-C_6)-metilo, (tal como ciclo-propil-metilo), ou alquenilo(C_3-C_6) (tal como alilo ou but-2-enilo); ou Rc representa alquilenos(C_2-C_4) (tal como etileno ou tri-metileno) ou alquenilenos(C_2-C_4) (tal como vinileno ou 1,3-propenileno) que completa um anel que inclui dois átomos de carbono adjacentes do anel benzeno Qa e o átomo de azoto do grupo -N(Rc)-; Rd representa hidrogénio ou alquilo(C_1-C_4) (tal como metilo ou etilo); Re e Rf são independentemente seleccionados de hidrogénio e alquilo(C_1-C_4) (tal como metilo ou etilo); Y representa um anão fisiologicamente aceitável; e em que o anel Qa pode opcionalmente ser não substituído ou suportar um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogénio (tal como flúor, cloro ou bromo), alquilo(C_1-C_4) (tal co-



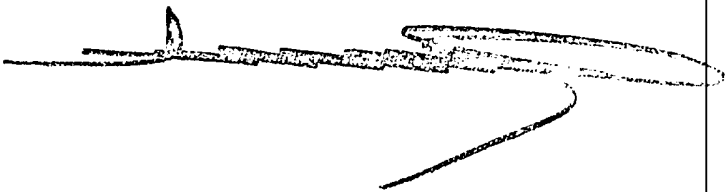
mo metilo) e alcoxi(C_1-C_4) (tal como metoxi). Um outro grupo de compostos desta invenção de especial interesse inclui os compostos de fórmula II em que Qa representa fenilo; Aa representa uma ligação directa ao grupo $-N(Rc)-$; Ra representa metilo ou etilo; Rb representa metilo, etilo ou propilo; Rc representa etilo; ou Rc representa etileno ou vinileno completando um anel indolina ou indol, respectivamente, incluindo dois átomos de carbono adjacentes do anel benzeno Qa e o átomo de azoto do grupo $-N(Rc)-$; Rd representa hidrogénio ou metilo; Re representa hidrogénio e Rf representa metilo ou etilo; Y representa um anão fisiologicamente aceitável; e em que o anel benzeno Qa pode opcionalmente ser não substituído ou suportar um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo (tal como flúor, cloro ou bromo), alquilo(C_1-C_4) (tal como metilo) e alcoxi(C_1-C_4) (tal como metoxi).

Os anões Y fisiologicamente aceitáveis, particulares, incluem, por exemplo, halogenetos (tais como cloretos, brometos ou iodetos), sulfatos, fluoro-boratos, fosfatos, nitratos, acetatos, benzoatos, butiratos, citratos, tartaratos, di-benzoil-tartaratos, fumaratos, tri-fluoro-acetatos, meto-sulfatos e p-tolueno-sulfonatos.

Um grupo preferencial de bases anidro não iónicas desta invenção, atrás definidas, inclui um composto de fórmula IIa em que Ra, Rb, Rc, Rd, Aa e Qa possuem qualquer dos significados atrás definidos e alk significa alquilo(C_1-C_4) (especialmente metilo ou etilo).

Os compostos desta invenção que são de particular interesse, incluem os compostos descritos que a acompanham dos quais, os compostos descritos nos exemplos 20, 51, 56, 145, 147-149, 151, 156 e 158 são de especial interesse. Os últimos compostos, como aqui descritos (ou, excepto no caso das formas de base anidro não iónicas descritas na primeira fase do exemplo 56, na forma de um anão oposto fisiologicamente aceitável alternativo), são proporcionados como um aspecto adicional desta invenção.

Os compostos desta invenção podem obter-se por proce-



dimentos padrão da química orgânica já conhecidos por serem aplicáveis nas preparações de compostos estruturalmente análogos, por exemplo, os procedimentos descritos nos trabalhos de referência padrão da química das pirimidinas. Tais procedimentos para o fabrico dos novos compostos de fórmula I são proporcionados como um aspecto adicional desta invenção e são ilustrados pelos processos preferenciais seguintes, em que vários radicais genéricos possuem qualquer dos significados atrás definidos:

a) Reacção de um composto amino da fórmula III com um agente de alquilação de fórmula $R^1.Z$ em que Z é um grupo removível adequado.

Um significado preferencial de Z é, por exemplo, halogeneto (especialmente iodeto, brometo ou cloreto), sulfato e p-tolueno-sulfato.

Efectua-se a reacção, em geral, por aquecimento do agente de alquilação com o composto de fórmula III, a uma temperatura de, por exemplo 40-120° C e efectua-se, convenientemente, num solvente ou diluente adequado, por exemplo, num tal como, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter de t-butil-metilo.

Os materiais de partida da fórmula III podem ser feitos, por exemplo, por reacção da halogeno-pirimidina correspondente de fórmula IV em que X representa cloro ou bromo com a amina apropriada de fórmula $Q.A.N(R^4)H$ a uma temperatura compreendida entre, por exemplo, 40 e 150° C. Esta reacção particular pode efectuar-se na presença de um solvente ou diluente adequado tal como um álcool (C_1-C_4) ou N,N-dimetil-formamida, ou como uma fusão do reagente sózinho. As aminas da fórmula $Q.A.N(R^4)H$ e os compostos de fórmula IV são em geral conhecidos ou podem ser feitos pelas técnicas convencionais bem conhecidas na especialidade da química orgânica e das pirimidinas.

Embora seja de notar que, em princípio, é possível que a alquilação ocorra em qualquer dos átomos de azoto do ciclo interior, em geral a alquilação tem lugar, predominantemente, nos átomos de azoto suportando R^1 na fórmula I e qualquer pequena quantidade do isómero alternativo pode ser removida pe-

los métodos bem conhecidos de purificação de compostos orgânicos, por exemplo, por meio cromatográfico ou por cristalização fraccionada. A principal excepção a isto, são os compostos de fórmula III em que R^6 representa um grupo amina terciária e R^2 é diferente de alquil-amino, compostos que são alquilados sob as condições do processo (a) predominantemente no átomo de azoto numerado N(3) e para esses significados de R^2 e R^6 , os compostos correspondentes de fórmula I são melhor preparados pelos processos (b) ou (c) adiante. A posição de alquilação pode ser estabelecida pelas técnicas padrão, por exemplo, por estudo do efeito nuclear Overhauser na ressonância magnética de próton da amostra em causa.

b) Reacção de um sal de piridínio da fórmula V em que X representa um grupo removível adequado com uma amina da fórmula $Q.A.N(R^4)H$.

Verifica-se que o processo é análogo ao descrito atrás para a produção de materiais de partida da fórmula IV e pode em geral utilizar-se, condições análogas. Assim, executa-se o processo, em geral, a uma temperatura elevada compreendida entre, por exemplo, 20 e 150° C e na presença de um solvente ou diluente adequado tal como alcanol(C_1-C_4) ou N,N-di-metil-formamida.

Um grupo removível X particularmente adequado é, por exemplo, halogéneo (especialmente cloro ou bromo), di-cloro-fosfino-ílo $\text{[-O.P.O.Cl}_2\text{]}$, ou di-bromo-fosfino-ílo $\text{[-O.P.O.Br}_2\text{]}$. Um dos dois grupos pode, convenientemente, introduzir-se in situ por reacção da correspondente pirimidinona com oxi-cloreto ou oxi-brometo de fósforo respectivamente, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

[Nota: os especialistas compreenderão facilmente que a identidade precisa do grupo X não é, em geral, crítica para processo (b)] .

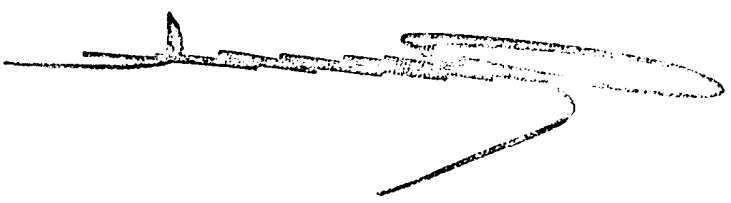
Os sais piridínio de fórmula V podem, alternativamente, obter-se, por exemplo, por analogia com o processo (a) anterior, isto é, por reacção de um halogeno-pirimidina de fórmula IV com o agente de alquilação apropriado da fórmula $R^1.Z$ e, em

particular, com um iodeto ou brometo da fórmula $R^1.I$ ou $R^1.Br$. As pirimidinonas podem obter-se por procedimentos padrão, por exemplo, quando R^1 representa fenilo e análogos, como descrito em ligação com os exemplos 1 a 8 adiante.

c) para os compostos em que R^6 representa amino, alquil-amino ou di-alquil-amino como atrás definido, um sal piridínio da fórmula VI em que X é um grupo removível adequado reage com a amina apropriada seleccionada de amónia, alquil-(C_1-C_6)-amina, di-alquil-amina com um máximo de 6 átomos de carbono, pirrolidina, piperidina e morfolina, ou um seu sal com ácido alcanóico (C_1-C_4) tal como ácido acético).

Verifica-se que o processo é análogo ao processo (b) atrás descrito e podem, em geral, utilizar-se considerações e condições de reacção análogos. Em geral utiliza-se um excesso da amina de partida ou de um seu sal do ácido alcanóico. Os compostos de partida de fórmula VI podem obter-se, em geral de uma forma semelhante à utilizada para os compostos de fórmula V.

É de notar que o anião Y^- nos compostos de fórmula I pode facilmente ser mudado, por exemplo, por reacção do composto de fórmula I com um sal adequado tal como um sal de prata ou por cromatografia de permuta iónica numa coluna de uma resina macro-reticular básica, na forma do seu sal com o anião oposto desejado, ou por outro método convencional. Quando é necessária a forma base anidra não iónica de um composto de fórmula I, (por exemplo um composto de fórmula Ia, Ib ou IIa), pode obter-se, por exemplo, por reacção do composto apropriado de fórmula I em que um de R^2 e R^6 representa alquil-amino, com uma resina macro-reticular contendo grupos hidróxido de amónio quaternário. O processo efectua-se, convenientemente, por exposição de uma solução do composto de fórmula I num solvente aquoso tal como um alanol(C_1-C_4) aquoso (por exemplo, metanol, etanol ou 2-propanol) a uma resina, à temperatura ambiente ou próxima, por exemplo, por gotejamento da solução sobre um leito ou através de uma coluna da resina. A forma de base anidra pode então convenientemente, voltar a uma forma



iónica de fórmula I por reacção com o ácido apropriado de fórmula H.Y.

É de notar que vários substituintes adicionais dos compostos desta invenção podem introduzir-se, por reacções de substituição aromática padrão, ou podem gerar-se por modificações convencionais de grupos funcionais antes ou imediatamente a seguir aos processos (a) (b) ou (c) anteriores, e como tal são incluídos no processo da presente invenção. Tais reacções e modificações incluem, por exemplo, a introdução de nitro ou halogéneo, a alquilação redutiva de nitro, a oxidação de alquil-tio a alquil-sulfinilo ou alquil-sulfonilo e a redução de alquinilo ou alquenilo. Os reagentes e condições de reacção para tais procedimentos são bem conhecidos da especialidade.

Como atrás indicado, os compostos desta invenção possuem propriedades farmacológicas adequadas e modulam a acção do nódulo sino-atrial em animais de sangue quente de uma forma benéfica, selectiva e medecinalmente adequada de tal forma que os agentes são adequados no tratamento de doenças cardiovasculares associadas com o ritmo cardíaco impropriamente elevado e com efeitos mínimos nos outros parâmetros hemodinâmicos tais como tensão arterial ou rendimento cardíaco. Os efeitos benéficos e selectivos do sistema cardiovascular podem ser demonstrado s utilizando uma ou várias das técnicas de laboratório padrão seguintes.

a) Efeito bradicárdico (redução no ritmo de batimento do batimento espontâneo da aurícula direita isolada de uma cobaia).

Esta técnica envolve a dissecação da aurícula direita de um coração de uma cobaia, tendo o cuidado de não danificar a região do nódulo sino-atrial. Fixou-se a aurícula numa solução de Tyrode oxigenada (95% O₂; 5%CO₂) [contendo 0,8g de NaCl, 0,19g de KCl, 0,025g de MgCl₂, 0,05g de NaH₂PO₄, 1,0g de NaHCO₃, 0,2g de CaCl₂ e 2,7g de glicose, por litro de água desionizada] entre dois pregos de platina que são ligados por intermédio de um amplificador a um medidor de velocidade convencional, dispara do pela acção da diferença de potencial através da aurícula. Mergulhou-se a preparação numa solução de Tyroide oxigenada a 37

graus Celsius e permitiu-se equilibrar durante 30 minutos, antes da adição de uma solução do composto de ensaio numa mistura de sulfóxido de di-metilo e Cremofhor El, diluída, quando necessário, com solução de Tyroide. Adicionaram-se então mais soluções do composto de ensaio, cumulativamente, a intervalos de 15 minutos ou quando se atingiu um ritmo de batimento de estado estacionário. Isto permite calcular um IC_{20} (isto é a concentração micromolar necessária para reduzir o ritmo de batimento em 20%). Normalmente, um composto de fórmula I possui um IC_{20} de 10 micromoles ou menos.

b) Efeito na força contráctil de uma artéria esquerda isolada da cobaia eléctricamente estimulada.

Esta técnica envolve a dissecação da artéria de um coração de cobaia numa solução oxigenada de Tyroide. Prendeu-se então a aurícula num recipiente plástico de poliacrilato contendo dois eléctrodos de estimulação de aço inoxidável. A extremidade livre da aurícula (normalmente a extremidade ligada ao atrial) ligou-se com fio de seda a um transdutor de força isométrica. Manteve-se então a aurícula sob uma tensão de repouso de 1g e permitiu-se que se equilibrasse em solução de Tyroide oxigenada durante 20 minutos antes de ser estimulada no batimento de 2,5 Hz, 3ms pulsos a 1,5 vezes a voltagem limiar (normalmente na gama de 3-7 V). Adicionou-se depois uma solução de 10^{-5} M ou menos) do composto de ensaio [feito essencialmente como na alínea (a) anterior, mas utilizando solução salina fisiológica em vez de solução de Tyroide] e mediu-se o efeito na força contráctil. Pode obter-se, por esta forma, uma comparação do efeito com a solução de controlo sem qualquer composto de ensaio. Normalmente, a uma concentração compreendida entre 1-30 micromoles os compostos de fórmula I mostram uma redução <15% na força contráctil.

c) Efeito bradicárdico em ratazanas anestesiadas.

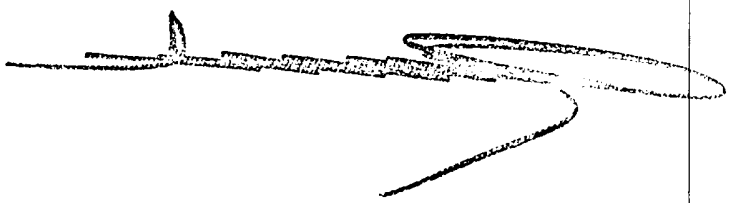
Esta técnica envolve a utilização de ratazanas Wistar (raça Alderley Park) que são pré-anestesiadas por injeção intravenosa de alfaxalona/alfadalona (1,5ml por kg). Inseriu-se uma cânula de polietileno na veia jugular e manteve-se a anestesia por infusão de alfaxalona/alfadalona a uma razão de 0.025-0,12ml

por kg por minuto. Inseriu-se também uma cânula de polietileno na artéria carótida e ligou-se a um transdutor de pressão cheio com solução salina fisiológica. Utilizou-se o sinal da tensão arterial para disparar um medidor de ritmo cardíaco calibrado internamente e calibrou-se o transdutor com um número de mercúrio. Ligaram-se depois a saída do medidor do ritmo cardíaco e do transdutor de pressão simultaneamente, a um registador de quadro padrão. Depois, da inserção das cânulas, permitiu-se que a preparação da ratazana estabilizasse durante 10 minutos. Administrou-se então uma solução de um composto de ensaio [feita como em (a) anterior, num volume de 1 ml por kg], por via da cânula venosa em quatro doses cumulativas separadas por intervalos de 5 minutos. Utilizou-se um grupo de 5 ratos para cada composto de ensaio. Os efeitos do ritmo cardíaco e pressão sanguínea podem então determinar-se por comparação com os de uma injeção de controlo. Normalmente, um composto de fórmula I activo, utilizando este procedimento, necessita de uma dose i.v. de 5 mg/kg ou menos para produzir uma redução de 30% no ritmo cardíaco (isto é a dose ED₃₀).

Os efeitos benéficos de um composto de ensaio no sistema cardiovascular, tal como os efeitos bradicárdicos, sem o efeito adverso na força cardíaca, pressão sanguínea e ou rendimento cardíaco, podem também determinar-se em cães anestesiados e em cães em que a taquicárdia foi induzida por exercício. Regra geral, os compostos desta invenção mostram efeitos bradicárdicos significativos e predominantemente selectivos, como evidenciando pela actividade em, pelo menos, duas das técnicas de ensaio atrás referidas. Em geral, não se observa toxicidade significativa com os compostos de fórmula I nas técnicas de ensaio in vivo anteriores em doses múltiplas daquelas a que se verificam efeitos bradicárdicos significativos.

A título de ilustração, o composto descrito adiante no exemplo 51 possui um IC₃₀ de aproximadamente 10⁻⁶ M no procedimento (a) e possui um ID₃₀ de 0,3 mg/kg i.v. para a redução do ritmo cardíaco no procedimento (c).

Os outros compostos de fórmula I exemplificados adian-

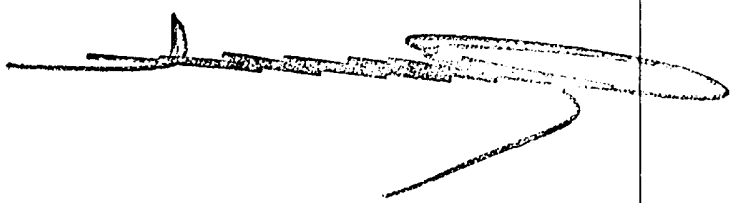


te apresentam, em geral, actividade da mesma ordem.

Quando utilizado no tratamento de doenças do sistema cardiovascular, tais como isquémia do miocárdio que afectam animais de sangue quente (e em particular o homem), é de considerar que um composto de fórmula I seja administrado oral, intravenosa ou por qualquer outra via medicinalmente aceitável (tal como por inalação, insuflação, sublingual, ou meios transdermais) de tal forma que receba uma dose compreendida em geral, entre, por exemplo, 0,01mg e 10mg por kg de peso do corpo. Contudo, é de notar que a dose exacta administrada varia necessariamente com a natureza e gravidade da doença e com a idade e sexo do paciente a ser tratado.

Em geral, os sais de piridínio de fórmula I (ou as bases anidro não iónicas relacionadas) são normalmente administrados na forma de uma composição farmacéutica, isto é, em conjunto com um diluente ou veículo farmacéuticamente aceitável e uma tal composição é proporcionada como mais um aspecto desta invenção. É reconhecido que pode ser conveniente produzir um sal particular de piridínio de fórmula I in situ, por utilização da base anidro apropriada e incorporação de um ácido da fórmula HX durante a produção de uma formulação particular.

Uma composição desta invenção pode estar numa variedade de formas de dosagem. Por exemplo pode estar na forma de pastilhas, cápsulas, soluções ou suspensões para administração oral; na forma de um supositório para administração rectal; na forma de uma solução ou suspensão estéril para administração por injeção intravenosa ou intramuscular; na forma de um aerosol ou uma solução ou suspensão nebulisadora, para administração por inalação; na forma de um pó, em conjunto com diluentes sólidos inertes farmacéuticamente aceitáveis tais como lactose, para administração por insuflação; ou na forma de um emplastro da pele para administração transdermal. As composições podem estar, convenientemente, em formas de dosagem unitárias contendo, por exemplo, 5-200 mg do composto de fórmula I. Pode obter-se uma composição pelos procedimentos convencionais utilizando diluentes e veículos farmacéuticamente aceitáveis bem conhecidos na especia-



lidade. As pastilhas e cápsulas para administração oral podem, convenientemente, ser formadas com um revestimento, tal como o revestimento entérico (por exemplo, um, com base em acetato ftalato de celulose) para minimizar a dissolução do ingrediente activo de fórmula I no estômago ou para mascarar o sabor desagradável. As composições desta invenção podem também conter um ou vários agentes conhecidos por serem importantes nas doenças ou estados cardiovasculares que se pretendem tratar. Assim, podem conter, em adição ao composto de fórmula I, por exemplo, um ou vários outros agentes conhecidos seleccionados de inibidores de agregação de plaquetas, antagonistas constrictores de prostanoide ou inibidores síntase (tais como antagonistas e tromboxano A₂ inibidores sintase), inibidores ciclo-oxigenase, agentes hipolipidémicos, agentes anti-hipertensivos (tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de renina ou antagonistas de angiotensina, agentes inotrópicos, antagonistas β -adrenérgicos, agentes trombolíticos, vasodilatadores e antagonistas do canal de cálcio.

Em adição à sua utilização em medicina terapêutica, os compostos de fórmula I são também adequados como instrumentos farmacológicos no desenvolvimento e normalização dos sistemas de ensaio para avaliação de novos agentes cardiovasculares em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratazanas e ratos.

Esta invenção é agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos em que, excepto se estabelecido de outro modo:

- (i) as evaporações executam-se por evaporação rotativa in vacuo;
- (ii) as operações efectuam-se à temperatura ambiente, isto é, numa gama de 18-26° C;
- (iii) efectuou-se a cromatografia de coluna intermitente ou cromatografia de pressão média líquida (MPLC) em gel de sílica [Fluka Kieselgel 60 (catálogo nº 60738) obtido de Fluka AG, Buchs, Suíça ou Merck Kieselgel Art. 9385, Obtida de E Merck, Darmstadt, Alemanha];
- (iv) os rendimentos são dados para ilustração apenas e não são

necessariamente os máximos atingíveis por desenvolvimento diligente do processo;

(v) o espectro de RMN de próton determinou-se normalmente a 200 MHz num sulfóxido de di-metilo com deutério como solvente, utilizando tetra-metil-silano (TMS) como um padrão interno, e expressaram-se como desvios químicos (valores delta) em partes por milhão relativos a TMS utilizando abreviaturas convencionais para designar os picos principais: s, simpleto, m, multipeto, t, tripleto, br, largo, d, dupeto;

(vi) todos os produtos finais foram caracterizados por microanálise, espectroscopia de NMR e/ou de massa; e

(vii) as abreviaturas convencionais são utilizadas para radicais individuais e solventes de recristalização, por exemplo, Me = metilo, Et = etilo, Pr = propilo, Prⁱ = isopropilo, Bu = butilo, Buⁱ = isobutilo, Ph = fenilo; EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, EtOH = etanol, PrⁱOH = 2-propanol, H₂O = água.

Exemplo I

Aqueceu-se uma mistura de mono-hidrato de 1,4-di-hidro-1-heptil-6-metil-2-metil-amino-4-pirimidinona (0,75g, 2,9mM) e oxi-cloreto de fósforo (3,5ml em excesso) a uma temperatura de banho de 130°C durante 2,5 horas. Removeu-se o excesso de oxi-cloreto de fósforo, por evaporação. Misturou-se o resíduo com tolueno (20ml) e evaporou-se o material volátil. Repetiu-se o procedimento com uma outra porção de tolueno (20ml) para proporcionar cloreto de 4-cloro-1-heptil-6-metil-2-metil-amino-piridínio como um sólido bruto. Misturou-se este material com etanol (5ml) e N-metil-anilina (0,8g, 7,5mM). Aqueceu-se a solução obtida ao refluxo durante 2,5 horas. Removeu-se o etanol por evaporação e adicionou-se água (10ml) ao resíduo. Extraíu-se a mistura aquosa com (4 x 10 ml) e descarregaram-se os extratos. Extraíu-se a fase aquosa com cloreto de metileno (4 x 10ml). Removeu-se a água deste extracto por filtração através de um papel de filtro de separação de fase e evaporou-se o solvente. Cristalizou-se o resíduo castanho, oleoso obtido por trituração com éter para proporcionar um sólido branco (0,742g). Recrista-

lizou-se este sólido a partir de acetona-éter para proporcionar cloreto de 1-heptil-6-metil-2-metil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidínio como um sólido cristalino. (0.49 g, rendimento de 46%), p.f. 154-155° C; micro-análise, encontrado: C, 65.7; H, 8.6; N, 14.9%; $C_{20}H_{31}N_4Cl \cdot 0.25 H_2O$ necessário C, 65.3; H, 8.6; N, 15.2%; RMN: 0.9(3H, t, CH_3), 1.3($\overline{10H}$, complexo, $(CH_2)_5$), 2.36(3H, s, CH_3), 2.9(3H, br, NCH_3), 3.5(3H, s, $N-CH_3$), 4.0(2H, t, NCH_2), 5.8(1H, br, aromático), 7.4-7.6(5H, complexo, aromático), 8.65(1H, br, NH).

Exemplo 2

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 utilizando N-etil-anilina. Obteve-se assim cloreto de 4-etil-anilino-1-heptil-6-metil-2-metil-amino-piridínio (0,527g, rendimento de 48%), p.f. 126-128° C; micro-análise, encontrado: C, 66.7; H, 9.0; N, 14.5%; $C_{21}H_{33}N_4Cl$ necessário C, 66.9; H, 8.8; N, 14.9%; RMN: 0.87(3H, t, CH_3), 1.2(3H, t, CH_3), 1.26($\overline{10H}$, complexo, $(CH_2)_5$), 2.3(3H, s, CH_3), 3.0(3H, br, NCH_3), 4.0(4H, complexo, NCH_2), 5.6(1H, br, aromático), 7.3-7.6(5H, complexo, aromático).

O material de partida pirimidinona para os exemplos 1 e 2 preparou-se como se segue:

(i) adicionou-se uma solução de heptil-amina (9,66g, 84mM) em cloreto de metileno (30ml), gota a gota, a uma suspensão agitada de 2H-3,4-di-hidro-6-metil-2-tioxo-1,3-oxazin-4-ona (6 g, 42 mM) em cloreto de metileno (120ml). Deixou-se repousar a solução resultante à temperatura ambiente durante 16 horas e removeu-se o solvente por evaporação. Aqueceu-se uma mistura do resíduo em ácido acético (20ml), sob refluxo, durante 30 minutos. Removeu-se o solvente por evaporação e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna intermitente em Fluka Kieselgel 60 utilizando éter como eluente para proporcionar 2,3-di-hidro-1-heptil-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinona como um sólido possuindo uma microanálise satisfatória.

(ii) Aqueceu-se o composto tioxo (2,42g, 1,01mM) do (i) anterior em acetonitrilo (30ml) e iodeto de metilo (4ml, em excesso) sob



refluxo durante 8 horas. Removeu-se o solvente por evaporação e agitou-se o resíduo com uma mistura de cloreto de metileno (20ml) e solução saturada aquosa de carbonato de sódio (30ml). Lavou-se a camada orgânica com água (20ml) e removeu-se a água por filtração através de papel de filtro de separação de fase. A remoção do solvente por evaporação proporcionou um resíduo oleoso, que solidificou lentamente para proporcionar 1,4-di-hidro-1-heptil-6-metil-2-metil-tio-4-pirimidinona (2,2g) como um sólido que se utilizou sem purificação posterior.

(iii) Adicionou-se acetato de metil-amónio (14g, em excesso) ao composto metil-tio (2,2g) do (ii) anterior. Aqueceu-se a mistura a uma temperatura de banho de 175-180° C durante 0,5 horas e permitiu-se que arrefecesse. Adicionou-se água (10ml) e extraíu-se a mistura oleosa com cloreto de metileno (4x10ml). Removeu-se a água dos extractos por filtração através de papel de filtro de separação de fase. A evaporação do solvente deixou um resíduo, que se tratou com água (10ml). Recolheu-se o sólido cristalino que tinha precipitado, por filtração, lavou-se com água, e recristalizou-se a partir de acetato de etilo para proporcionar mono-hidrato de 1,4-di-hidro-1-heptil-6-metil-2-metil-amino-4-pirimidinona (1,68g, rendimento de 65%), p.f. 100-103° C; micro análise, encontrado C, 61.5; H, 9.8; N, 16.7%; $C_{13}H_{22}N_3O.H_2O$ necessário C, 61.4; H, 9.4; N, 16,5%.

Exemplos 3 a 8

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 utilizando o derivado 4-cloro-pirimidina-1-substituída apropriada da fórmula V ($X = Cl$) [obtido in situ a partir da 4-pirimidinona correspondente] e de anilina apropriada. Obtiveram-se assim os compostos seguintes da fórmula I ($R^5 = H$, $R^6 = CH_3$, A = ligação directa, Q = fenilo, $Y = Cl^-$):-

Hidratação	Exemplo	R ¹	R ²	R ⁴	p.f. ° C	Rendimento (%) (recrist. do solvente)
—	3	ciclo- -hexilo	NH ₂	Et	219-220	34 (Me ₂ CO/Et ₂ O)
0.25 H ₂ O	4	fenilo	NHMe	Me	227-228	37 (Me ₂ CO)
1.0 H ₂ O	5	fenilo	NHMe	Et	128-129	15 (EtOAc)
1.33 H ₂ O	6	fenilo	NH ₂	Me	125-127	8 (Me ₂ CO/Et ₂ O)
0.25 H ₂ O	7	4-MeO- fenilo	NH ₂	Et	215-216	46 (Me ₂ CO/Et ₂ O)
0.75 H ₂ O	8	fenilo	NH ₂	Et	249-250	11 (EtOAc)/Et ₂ O

O material de partida para o exemplo 3 preparou-se como se segue:

(i) Aqueceu-se ciclo-hexil-tio-ureia (27,8 g, 176 mM) e 2,6,6-tri-metil-1,3-dioxin-4-ona (90%, 36 ml, 229 mM) com uma temperatura de banho de 120° C durante 2 horas. Permitiu-se que a mistura arrefecesse e triturou-se com éter. Purificou-se o sólido obtido por cromatografia de filtração em sílica (Fluka Kieselgel 60) utilizando cloreto de metileno/pentano (1:1) como eluente. Purificou-se o material obtido por nova cromatografia em sílica (Kieselgel 60) utilizando acetato de etilo/pentano (1:4) como eluente. Obteve-se assim 1-ciclo-hexil-1-3-(3-oxobutanoí1)tio-ureia (17,7 g, 42%) como um sólido, p.f. 100-120° C; m/e: 242 (M⁺).

(ii) Aqueceu-se uma mistura de tio-ureia anterior (10,7 g, 44mM) e ácido p-tolueno-sulfônico (10,7 g, 56 mM) em etanol por refluxo (80 ml) durante 18 horas. Arrefeceu-se a solução a 5° C. Recolheu-se o precipitado cristalino resultante por filtração para proporcionar 1-ciclo-hexil-2,3-di-hidro-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinona (3,6 g, 36%), p.f. 240-243° C; micro-análise, encontrado: C, 59.1; H, 7.3; N, 12.4%; C₁₁H₁₆N₂OS necessário: C, 58.9; H, 7.1; N, 12.5%.

(iii) Aqueceu-se uma mistura do composto tioxo anterior (2,96 g, 13,2 mM) e iodeto de metilo (8,8 ml, em excesso) sob refluxo em acetonitrilo (10 ml) durante 5 horas. Removeu-se o solvente por evaporação e agitou-se o resíduo com uma mistura de carbonato de sódio aquoso saturado (50 ml) e acetato de etilo (50 ml). Extraíu-se ainda a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 50 ml). Secaram-se os extractos combinados (MgSO₄) e removeu-se o solvente por evaporação para proporcionar 1-ciclo-hexil-1,4-di-hidro-6-metil-2-metil-tio-4-pirimidinona como um sólido bruto (3,1 g) que se utilizou sem purificação posterior. Recristalizou-se uma amostra de uma preparação repetida a partir de acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80° C) para proporcionar um sólido de p.f. 184-186° C e micro-análise, encontrado: C, 60.5; H, 7.9; N, 11.8%; C₁₂H₁₈H₂OS necessário: C, 60.5; H, 7.6; N, 11.8%.]

(iv) Aqueceu-se uma mistura do composto metil-tio anterior (3,1 g) e acetato de amônio (15 g) a 180° C (temperatura do banho) durante 2 horas. Adicionaram-se mais porções de (5 g) de acetato de amônio a intervalos de 20 minutos. Arrefeceu-se então a mistura e adicionou-se água (50 ml). Extraíu-se a mistura aquosa com cloreto de metileno (8 x 30 ml) e secaram-se os extractos orgânicos combinados (MgSO₄) e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo semi-sólido em etanol (50 ml) e solução de hidróxido de sódio aquosa concentrada (5 ml). Removeu-se o material volátil por evaporação. Tratou-se o resíduo com etanol (50 ml) e a seguir ácido clorídrico 2 n a pH 3. Removeram-se depois os solventes da mistura ácida. Extraíu-se o resíduo sólido com metanol quente e clarificaram-se os extractos por filtração. Evaporou-se o filtrado e recristalizou-se o resíduo, primeiro, a partir de etanol/2-propanol (1: 1 v/v) e depois a partir de etanol. Obteve-se assim cloridrato de 2-amino-1-ciclo-hexil-1,4-di-hidro-6-metil-4-pirimidinona (0,98g, 30% com base no composto tioxo), p.f. 225-226° C, com uma microanálise satisfatória. O material de partida para o exemplo 7 preparou-se como se segue:

Aqueceram-se N-(4-metoxi-fenil)tio-ureia (18,2 g, 100mM) e 2,6,6-tri-metil-1,3-dioxin-4-ona (21,3 g, 150mM) em conjunto a 140° C (temperatura do banho) durante 30 minutos. Arrefeceu-se o produto sólido, tratou-se com etanol (100ml), levou-se à ebulição durante 10 minutos, arrefeceu-se e isolou-se o produto sólido por filtração. Adicionou-se mais dioxanona (21,3 g) ao material anterior e aqueceu-se a mistura a 140° C durante mais 20 minutos. Adicionou-se depois etanol (50 ml) à mistura aquecida, a qual foi depois aquecida sob refluxo durante 5 minutos. Arrefeceu-se a mistura e isolou-se o produto sólido por filtração para proporcionar 2,3-di-hidro-1-(4-metoxi-fenil)-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinona (17,9 g), rendimento 72%), p.f. 248-249° C; microanálise, encontrado: C, 58.2; H, 4.9; N, 11.0%; C₁₂H₁₂N₂O₅ necessário: C, 58.1; H, 4.8; N, 11.3%.

Obtiveram-se as metil-tio-pirimidinonas necessárias para a preparação dos exemplos 4 a 8, de uma forma análoga à

descrita para o material de partida equivalente para o exemplo 3:

(1) 1,4-di-hidro-6-metil-2-metil-tio-1-fenil-4-pirimidinona (necessário para os exemplos 4 a 6 e 8): obtido como um sólido com o rendimento de 67%, p.f. 225° C (dec.) depois de trituração com acetona; e

(2) 1,4-di-hidro-6-metil-1-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tio-4-pirimidinona (necessário para o exemplo 7): obtido como um sólido com um rendimento de 73%, p.f. 211-213° C depois de recristalização a partir de acetonitrilo.

Obtiveram-se as amino-pirimidinonas necessários de uma forma análoga à descrita para o material de partida equivalente para o exemplo 3:

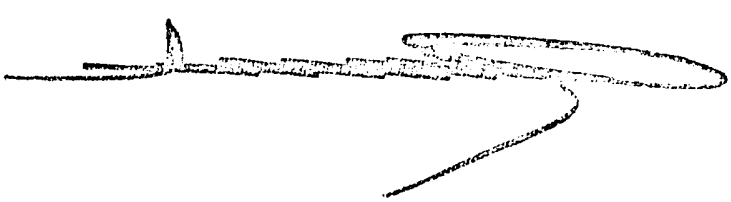
(3) Cloridrato de 1,4-di-hidro-6-metil-2-metil-amino-1-fenil-4-pirimidinona (necessário para os exemplos 4 e 5): obtido como um sólido, 199-200° C com um rendimento de 90%, depois de purificação por cromatografia em coluna intermitente em sílica (Kieselgel 60) usando cloreto de metileno/metanol (9:1v/v) como eluente:

(4) Acetato de 2-amino-1,4-di-hidro-6-metil-1-fenil-4-pirimidinona (necessário para os exemplos 6 e 8): obtido como um sólido, p.f. 269-271° C com um rendimento de 42%, depois de recristalização a partir de éter/ácido acético; e

(5) cloridrato de 2-amino-1,4-di-hidro-(4-metoxi-fenil)-6-metil-4-pirimidinona (necessário para o exemplo 7): obtido como um sólido, p.f. 287-289° C com um rendimento de 56%, depois de recristalização a partir de etanol.

Exemplo 9

Aqueceu-se uma mistura de brometo de 2-amino-4-N-etil-anilino-pirimidina (2,2 mM), brometo de alilo (6,5 mM) e dioxano (1ml) a 100° C durante 1,5 horas. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com dioxano e éter e depois secou-se. Obteve-se assim iodeto de 1-alil-2-amino-4-N-etil-anilino-pirimidínio com um rendimento de 60%, p.f. 174-176° C; pos-



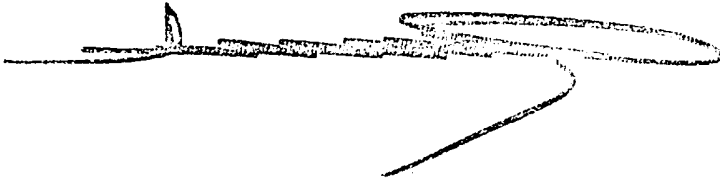
suindo uma microanálise e espectro de RMN satisfatório. [Nota: confirmou-se o local de quaternização por estudos convencionais nucleares Overhauser].

O material de partida pirimidina preparou-se como se segue:

Aqueceu-se uma mistura de 4-cloro-2-amino-pirimidina (4,63 mM) e N-anilina (1,0 ml, 9,2 mM) como um material fundido, a 95-100° C durante 15 horas. Friccionou-se o resíduo o resíduo entre cloreto de metileno (50 ml) e ácido clorídrico 2 M (50 ml) e agitou-se durante 15 minutos. Separou-se a fase orgânica e extraíu-se de novo a fase aquosa com mais porções de cloreto de metileno (2 x 20 ml). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas, sucessivamente, com solução de bicarbonato de sódio saturada, água e solução salina (50 ml cada), secaram-se (MgSO₄) e depois evaporou-se o solvente. Triturou-se o sólido residual com éter e hexano e separou-se por filtração para proporcionar 2-amino-4-N-etil-anilino-pirimidina com o rendimento de 17%, p.f. 188-190° C.

Exemplos 10 a 12

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 9, mas utilizando a pirimidina substituída apropriada de fórmula III e o agente de alquilação apropriado de fórmula R¹.Y aquecidos em conjunto durante aproximadamente 18 horas. Obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I (Q=fenilo, A=ligação directa, R⁵=R⁶=H) dos quais todos foram recristalizados a partir de metanol e éter:



Exemplo	R ²	R ¹	R ⁴	Y	p.f. (°C)	Rendimento (%)
10	NH ₂	Pr ^C .CH ₂	Et	Br	215-216	57
11	NH ₂	benzilo	Et	Cl	254-256	65*
12	NH ₂	alilo	Pr	Br	175-177	39

Notas: (1) * obtido como um hidrato parcial (0,25 H₂O).

(2) Pr^C.CH₂ significa ciclo-propil-metilo.

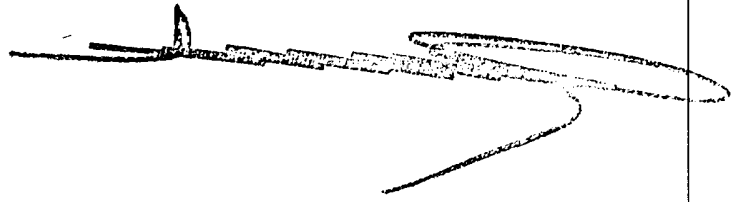
Fez-se um material de partida 2-amino-4-N-propil-anilino-pirimidina necessário para o exemplo 12, de uma forma análoga à descrita para o intermediário análogo no exemplo 9 e obteve-se como um sólido, p.f. 82-84° C com um rendimento de 89%.

Exemplo 13

Tratou-se uma solução de 2-amino-4-(indolin-1-il)pirimidina (212 mg; 1 mM) em N,N-di-metil-formamida quente (DMF, 15ml) com iodeto de etilo (1ml). Permitiu-se que a mistura repousasse à temperatura ambiente durante 15 horas e filtrou-se o sólido precipitado e lavou-se com acetato de etilo. Obteve-se assim iodeto de 1-etil-2-amino-4-(indolin-1-il)pirimidínio (280 mg, 79%), p.f. >310° C; microanálise, encontrado: C, 44.2; H, 4.8; N, 15.1%; C₁₄H₁₇N₄I.0.5H₂O necessário: C, 44.6; H, 4.8; N, 14.9%; RMN: 1.2-1.4 (3H, t, CH₂CH₃), 3.2-3.4 (2H, t, indolina-3CH₂), 3.95-4.1 (2H, q, CH₂CH₃), 4.1-4.3 (2H, t, indolina-2CH₂), 6.55-6.65 (1H, d, pirimidina-5H), 7.1-7.4 (3H, complexo, aromático), 8.1-8.2 (1H, d, indolina-7H), 8.25-8.5 (2H, br, NH₂), 8.63-8.73 (1H, d, pirimidina-6H).

O material de partida preparou-se como se segue:

Tratou-se uma suspensão de 2-amino-4-cloro-pirimidina (1,3 g; 10mM) em dioxano (30ml) com indolina (2,4g; 20mM) e aqueceu-se a mistura durante 18 horas a 95-100° C. Separou-se



o produto precipitado da mistura arrefecida por filtração e suspensão numa mistura de 2-propanol (30ml) e de uma solução de flocos de hidróxido de potássio (6g) em água (10ml). Agitou-se esta mistura e aqueceu-se a 95-100° C durante 1 hora. Separou-se a solução quente de 2-propanol da camada aquosa e permitiu-se que arrefecesse. Recristalizou-se o produto sólido a partir de 2-propanol para proporcionar 2-amino-4-(indolin-1-il)pirimidina como um sólido (1,9 g; 89,6%), p.f. 177-179° C; microanálise, encontrado: C, 62.2; H, 6.2; N, 23.8%; $C_{12}H_{12}N_4H_2O$ necessário: C, 62.6; H, 6.1; N, 24.3%.

Exemplos 14 e 15

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 13 utilizando iodeto de propilo ou heptilo. Obtiveram-se assim os compostos seguintes:

(Exemplo 14): Iodeto de 2-amino-4-(indolin-1-il)-1-propil-pirimidinio, como um sólido, p.f. 310° C, com um rendimento de 42%; e

(Exemplo 15): Iodeto de 2-amino-4-(indolin-1-il)-1-heptil-pirimidinio, como um sólido, p.f. 219-221° C, com um rendimento de 57%.

Exemplo 16

Aqueceu-se uma mistura de 2-amino-4-(indol-1-il)pirimidina (210mg, 1 mM) e iodeto de metilo (1ml) em dioxano (5ml) durante 2 horas a 95-100° C. Arrefeceu-se a mistura e recolheu-se o precipitado por filtração, lavou-se com acetato de etilo e depois cristalizou-se a partir de metanol. Obteve-se assim iodeto de 2-amino-4-(indol-1-il)metil-pirimidinio (280 mg; 79,5%), p.f. 295-296° C (decom.), microanálise, encontrado: C, 44.3; H, 3.6; N, 15.5%; $C_{13}H_{13}N_4I$ necessário: C, 44.3; H, 15.9%; RMN: 3.71(3H, s, N-CH₃), 6.95-7.05 (1H, d, indol-3H), 7.3-7.45(3H, complexo, aromático), 7.45-7.55 (1H, d, pirimidina-5H) 7.65-7.75(1H, complexo, indol-7H), 8.15-8.25(1H, d, indol-2H), 8.45-8.55(1H, d, pirimidina-6H), 8.8-9.5(2H, br, NH₂).

O material de partida indol preparou-se como se se-

gue:

Aqueceu-se uma mistura de 2-amino-4-(indol-1-il)-pirimidina (2,6 g, 12 mM) e 30% v/v de paládio em carvão (260ml) em éter de di-fenilo (15ml) sob refluxo, durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com cloreto de metileno (100ml) e filtrou-se através de terra de diatomáceas. Concentrou-se o filtrado in vacuo e diluiu-se o óleo residual com hexano (200ml). Recolheu-se o sólido precipitado por filtração e lavou-se com hexano. Obteve-se assim 2-amino-4-(indol-1-il)-pirimidina (2,1 g; 81,5%), p.f. 163-165° C; microanálise, encontrado: C, 68.5; H, 4.6; N, 26.2%; $C_{12}H_{10}N_4$ necessário: C, 68.6; H, 4.8; N, 26.7%.

Exemplos 17 a 19

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 16 utilizando iodeto de etilo, propilo ou pentilo como agente de alquilação durante 18 horas, em vez de, 2 horas. Obtiveram-se assim os compostos seguintes da fórmula I:

(Exemplo 17): Iodeto de 2-amino-1-etil-4-(indol-1-il)pirimidínio, p.f. 248-250° C (com decomposição), depois de recristalização a partir de metanol e com um rendimento de 59%;

(Exemplo 18): Iodeto de 2-amino-4-(indol-1-il)-1-propil-pirimidínio, como um sólido, p.f. 256-258° C (com decomposição), depois de recristalização a partir de metanol/éter e com um rendimento de 32%; e

(Exemplo 19): Iodeto de 2-amino-4-(indol-1-il)-1-pentil-pirimidínio como um sólido, (isolado como metanolato), p.f. 134-136°C, depois de recristalização a partir de metanol/éter e com um rendimento de 25%.

Exemplo 20

Aqueceu-se uma mistura de 6-metil-2-metil-anilino-4-N-metil-anilino-pirimidina (14, 01, 61,5 mM), iodeto de metilo (10,7 ml, 172 mM) e dioxano (140 ml) ao refluxo durante 15 horas. Arrefeceu-se a mistura. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com dioxano (10 ml) e hexano (100 ml) e a seguir

recristalizou-se a partir de 2-propanol. Obteve-se assim iodeto de 1,6-di-metil-2-metil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidínio (15,38 g, rendimento de 67,6%), p.f. 212-213° C, micro-análise, encontrado: C, 45.6; H, 5.1; N, 15.4%; $C_{14}H_{19}NI$ necessário: C, 45.52; H, 5.17; N, 15.13%; RMN: 2.2-2.4 (3H, s, CH_3), 2.85-3.15 (3H, br, $NHCH_3$), 3.4 (3H, s, N_4-CH_3), 3.5-(3H, s, $N-CH_3$), 5.7-5.85 (1H, br, pirimidina 5-H), 7.35-7.6 (5H, complexo, aromático), 8.1-8.25 (1H, br, NH).

[-Nota: confirmou-se o sitio de quaternização por estudos nucleares convencionais Overhauser].

O material de partida pirimidina preparou-se como se segue:

Aqueceu-se uma mistura de 4-cloro-6-metil-2-metil-amino-pirimidina (21,0 g; 133 mM; descrita na Especificação de Patente do R.U. Ser. nº 152327) e N-metil-anilina (15,69 g, 147 mM) como um material fundido, a 95-100° C durante 15 horas. Fraccionou-se o resíduo entre cloreto de metileno (200 ml) e ácido clorídrico 2M (200 ml) e a seguir agitou-se durante 15 minutos. Secou-se a fase orgânica e extraíu-se a fase aquosa, de novo, com mais porções de cloreto de metileno (2 x 25 ml). Repetiu-se este procedimento e secaram-se as camadas orgânicas combinadas ($MgSO_4$) e evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o sólido residual a partir de hexano para proporcionar 6-metil-2-metil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidina (21,8 g, rendimento de 72%), p.f. 114-114,5° C; microanálise, encontrado: C, 68.2; H, 7.1; N, 24.7%; $C_{13}H_{16}N_4$ necessário C, 68.39; H, 7.06; N, 24.54%.

Exemplos 21 a 46

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 20 utilizando a pirimidina substituída apropriada de fórmula III e agente de alquilação de fórmula $R^1.Y$. Obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I ($R^1=R^6=CH_3$, $R^5=H$; Y^- = iodeto):

...

Ex.	R ²	R ⁴	Q.A.	solvente(s) de recristalização	ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
21	NHCH ₃	Et	fenilo	EtOAc/EtOH	158-160	58
22	NHCH ₃	Pr	fenilo	EtOAc/Me ₂ CO	166-167	52
23	NHCH ₃	Pr ⁱ	fenilo	Me ₂ CO	217-219	59
24	NHCH ₃	alilo	fenilo	EtOAc/EtOH	152-153	50
25	NHCH ₃	Bu	fenilo	EtOAc	160.5-161.5	48
26	NHCH ₃	pentilo	fenilo	EtOAc/EtOH	160-162	51
27	NHCH ₃	H	fenilo	EtOH	292-293	55
28	NHCH ₃	Me	4-cloro- -fenilo	Pr ⁱ OH	206-208	68
29	NHCH ₃	Me	4-metil- fenilo	Pr ⁱ OH	205-206	44
30	NHCH ₃	alilo	2,5-dime- til-fenilo	EtOAc/EtOH	142-145	60
31	NHCH ₃	pentil	2,5-di-me- til-fenilo	EtOAc	177-178	43
32	NH ₂	Me	fenilo	Pr ⁱ OH	250-251.5	49
33	NH ₂	H	2-nitro-fe- nilo	EtOH/H ₂ O	265-267	36

...

Ex	R ²	R ⁴	Q.A	solvente de recristalização	ponto de fusão (° C)	rendimento (%)
34	NH ₂	H	4-cloro-fenilo	EtOH/H ₂ O	278-280	7
35	NH ₂	H	2-carboxi- -fenilo	H ₂ O	185-186	38
36	NH ₂	H	3,5-di-metil- -fenilo	EtOH	265-266	46
37	NH ₂	H	3,5-di-cloro- -fenilo	EtOAc/EtOH	310-311*	26
38	NH ₂	H	3,5-di-bromo- -fenilo	EtOH	276-278	33
39	NH ₂	Me	2,5-di-metil- -fenilo	dioxano	236-237	21
40	NH ₂	Me	3,5-di-metoxi- -fenilo	EtOAc/EtOH	276-277	56
41	NMe ₂	H	fenilo	EtOH	220-222	46
42	NMe ₂	H	2,5-di-metil- -fenilo	EtOH	230-231*	28

...

Ex	R ²	R ⁴	Q.A	solvente(s) de recristalização	ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
43	NMe ₂	H	3,5-di-metil- -fenilo	EtOH	237-238	48
44	NMe ₂	H	fenilo	Pr ⁱ OH	133-133	32

** isolado como o sal p-tolueno-sulfonato.

* ponto de fusão acompanhado por decomposição.

Exemplo 45

Do mesmo modo, obteve-se iodeto de 1,6-dimetil-4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)-2-metil-amino-pirimidí-
nio como um sólido com rendimento de 28%, p.f. 128-130° C, por
reacção de 6-metil-4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)-2-
-metil-amino-pirimidina com iodeto de metilo.

Os materiais de partida pirimidinas necessárias de
fórmula III ($R^6 = CH_3$, $R^5 = H$) fizeram-se de uma forma análoga à
descrita para o material de partida do exemplo 20 e possuíam
as propriedades seguintes:

...

III No.	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
1	NHMe	Et	fenilo	hexano	125-127	62
2	NHMe	Pr	fenilo	ciclo-hexano	140-141	43
3	NHMe	Pr ⁱ	fenilo	EtOAc	151-152	34
4	NHMe	alilo	fenilo	---	114-116	61
5	NHMe	Bu	fenilo	hexano	102-104	21
6	NHMe	pentilo	fenilo	---	85-87	47
7	NHMe	H	fenilo	EtOAc	135-136	61
8	NHMe	Me	4-cloro- -fenilo	hexano	127-129	35
9	NHMe	Me	4-metil- -fenilo	hexano	128-129	49
10	NHMe	alilo	2,5-dime- til-fenilo	Et ₂ O	95-97	53
11	NHMe	pentilo	2,5-di-me til-fenilo	Et ₂ O/pentano	97-99	39
12	NH ₂	Me	fenilo	hexano/EtOAc	149-150	35

III No.	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
13	NH ₂	H	2-nitro- -fenilo	butanol	188-189	50
14	NH ₂	H	4-cloro- -fenilo	butanol	214-217	30
15	NH ₂	H	2-carboxi- -fenilo	H ₂ O	303 + (decomp.)	60
16	NH ₂	H	3,5-di-me- til-fenilo	EtOAc/hexano	171-173	63
17	NH ₂	H	3,5-di-clo ro-fenilo	acetonitrilo	175-176	61
18	NH ₂	H	3,5-di-bro mo-fenilo	acetonitrilo	179-181	43
19	NH ₂	Me	2,5-di-me- til-fenilo	etanol	179-181*	21
20	NH ₂	H	3,5-di-meto xi-fenilo	EtOAc/hexano	149-150	31

III No.	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
21	NMe ₂	H	fenilo	hexano/EtOAc	134-135	35
22	NMe ₂	H	2,5-di-me- til-fenilo	pentano	110-11	48
23	NMe ₂	H	3,5-di-me- til-fenilo	hexano	80-81	34
24	NMe ₂	Me	fenilo	Et ₂ O**	166-167	78

* isolado como sal fumarato

** isolado como sal tartarato de dibenzoílo



Obteve-se, da mesma forma, o material de partida para o exemplo 45, que é 6-metil-4-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)-2-metil-amino-pirimidina, como um sólido com um rendimento de 41%, p.f. 215-216° C, (sal cloridrato), por reacção, de 4-cloro-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

Exemplo 46

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no exemplo 1, mas partindo do composto 1,6-di-metil-2-metil-amino-pirimidin-4-ona (Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47) que reagiu então com oxi-cloreto de fósforo para produzir o derivado quaternário reactivo correspondente, obteve-se cloreto de 1,6-di-metil-2-metil-amino-4-(N-metil-3-fenoxi-propil-amino)pirimidínio, como um sólido, p.f. 167-169° C (re-cristalizado a partir de acetona/água) com um rendimento de 22%, (hidrato parcial: 0,25 H₂O).

Exemplos 47 a 49

Aqueceu-se uma mistura de iodeto de 2-amino-4-cloro-1,6-di-metil-pirimidínio (1,43 g, 5 mM), N-alil-anilina (0,67g, 5 mM), dioxano (15 ml) e N,N-dimetil-formamida (15 ml) a 90-100° C, durante 15 horas.

Removeu-se o material volátil por evaporação e cristalizou-se o resíduo a partir de etanol para proporcionar iodeto de 4-alil-anilino-2-amino-1,6-di-metil-pirimidínio, (exemplo 47) (0,35g, rendimento de 15%), p.f. 271-272° C; microanálise, encontrado: C, 46.8; H, 5.0; N, 14.9; C₁₅H₁₉N₄I necessário: C, 47.1; H, 4.97; N, 14.66; RMN (200 MHz): 2.3(3H, s, C.CH₃), 3.45(3H, s, N.CH₃), 4.5-4.6(2H, d, NCH₂), 5.1-5.25(2H, s+d, CH=CH₂), 5.65-5.8(1H, br, pirimidina 5H), 5.8-6.0(1H, m, CH=CH₂), 7.3-7.6(5H, complexo, aromático), 8.0-8.4(2H, br, NH₂).

[Nota: o material de partida amino-cloro-pirimidina pode estar descrito por Ainley et alia in J. Chem. Soc., 1953, 59-70.]

Utilizando um procedimento semelhante obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I:



(Exemplo 48): Iodeto de 2-amino-4-N-etil-anilino-1,6-di-metil-pirimidínio, como um sólido com um rendimento de 25%, p.f. 231-232° C (recristalizado a partir de 2-propanol), utilizando N-etil-anilina em vez de N-alil-anilina; e

(Exemplo 49): Iodeto de 2-amino-4-(p-metil-tio-anilino)-1,6-di-metil-pirimidínio, como um sólido com um rendimento de 51%, 260-262° C (recristalizado a partir de água) utilizando p-metil-tio-anilina em vez de N-alil-anilina.

Exemplo 50

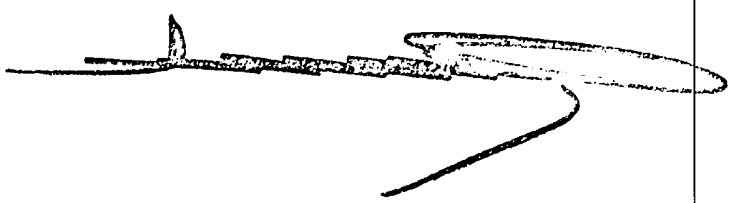
Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 20, obteve-se iodeto de 1,6-di-metil-4-(1-indolil)-2-metil-amino-pirimidínio como um sólido com um rendimento de 33%, p.f. 304-305° C, por reacção de 4-(1-indolil)-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com iodeto de metilo.

O material de partida preparou-se como se segue:

Aqueceu-se uma mistura de 4-(1-indolinil)-6-metil-2-metil-amino-pirimidina (2,4 g, 0,01 mM), 30% v/v de paládio em carvão (0,24 g) e éter de di-fenilo (10 ml) sob refluxo numa atmosfera de árgon durante 1 hora. Removeu-se depois o catalizador por filtração. Diluiu-se então o filtrado com um grande volume de hexano (100 ml). Isto proporcionou um sólido amarelo claro que se recristalizou a partir de 2-propanol para proporcionar 4-(1-indolil)-6-metil-2-metil-amino-pirimidina (1,47 g, 62%), p.f. 160-162° C. microanálise, encontrado: C, 70.5; H, 5.9; N, 23.6%; $C_{14}H_{14}N_4$ necessário C, 70.6; H, 5.9; N, 23.5%. Obteve-se o 4-(1-indolinil)-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com um rendimento de 45%, como o seu sal cloridrato, p.f. 300° C, utilizando um procedimento semelhante ao descrito para os intermediários análogos do exemplo 20 mas por reacção de 4-cloro-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com indolina.

Exemplo 51

Aqueceu-se uma mistura de 2-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidina (0,7 g, 2,9 mM), iodeto de metilo (0,54 ml, 8,7 mM) e dioxano (20 ml) por refluxo durante 15 horas. Arrefeceu-se a mistura. Removeu-se o solvente in vacuo e cristalizou



-se o xarope residual por adição de acetona. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com acetona e depois recristalizou-se a partir de acetato de etilo para proporcionar iodeto de 1,2-di-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidínio (0,55 g, rendimento de 50%), p.f. 175-177° C; microanálise, encontrado: C, 46.8; H, 5.6; N, 14.3%; $C_{15}H_{21}N_5I$ necessário: C, 46.88; H, 5.5; N, 14.58%; RMN: 1.1-1.2 (3H, t, CH_2CH_3), 2.6 (3H, s, CH_3), 2.6-2.7 (3H, d, $NHCH_3$) 3.5 (3H, s, $N-CH_3$), 3.9-4.1 (2H, q, CH_2CH_3), 5.15 (1H, s, pirimidina 5-H), 7.3-7.65 (5H, complexo, aromático), 7.8-7.95 (1H, br, NH).

[Nota: confirmou-se o sítio de quaternização por estudos nucleares convencionais Overhauser].

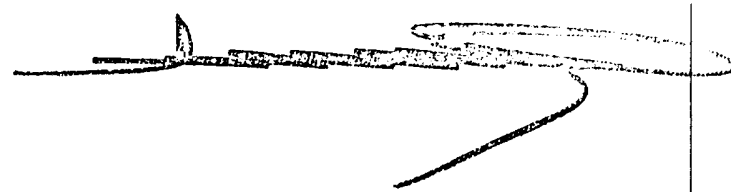
O material de partida pirimidina preparou-se como se segue:

Aqueceu-se a mistura de 4-cloro-2-metil-6-metil-amino-pirimidina (2,0 g, 12,7 mM) e N-etil-anilina (3,06 g, 25,4 mM) como um material fundido a 160° C durante 3 horas. Arrefeceu-se o resíduo e adicionou-se acetona (10 ml). Recolheu-se o sólido resultante por filtração e lavou-se com acetona. Obteve-se assim 2-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidina (2,25 g) como o sal cloridrato. Dissolveu-se este sal (2,25 g, 7,9 mM) em 2-propanol (50 ml) e numa solução de hidróxido de potássio (0,44 g, 7,9 mM) dissolvida num volume mínimo de água. Aqueceu-se a mistura a 90° C durante 5 minutos. Removeu-se o solvente in vacuo. Agitou-se o sólido resultante com água (25 ml) e depois recolheu-se por filtração, lavou-se com água e depois secou-se a 100° C para proporcionar 2-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidina (1,4 g, rendimento de 46%), p.f. 144-145° C; (1,4 g, rendimento de 46%), microanálise, encontrado: C, 69.1; H, 7.5; N, 22.8%; $C_{14}H_{18}N_4$ necessário C, 69.4; H, 7.5; N, 23.1%.

Exemplos 52-54

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 51 utilizando a pirimidina substituída apropriada da fórmula III e o agente de alquilação de fórmula $R^1.Y$.

Obtiveram-se, assim, os compostos seguintes de fórmula I (A=ligação directa, $R^1=R^2=CH_3$, $R^5=H$; Y^- =iodeto):



(Exemplo 52): Iodeto de 1,2-di-metil-6-amino-4-N-etil-anilino-pirimidínio, como um sólido, p.f. 195-196° C (recristalizado a partir de acetato de etilo) com um rendimento de 65%.

(Exemplo 53): Iodeto de 1,2-dimetil-6-metil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidínio, como um sólido, p.f. 198-200° C (recristalizado a partir de 2-propanol) com um rendimento de 50%; e

(Exemplo 54): Iodeto de 1,2-di-metil-6-etil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidínio, como um sólido, p.f. 212-213° C (recristalizado a partir de acetona) com um rendimento de 49%.

Fizeram-se os materiais de partida necessários de uma forma análoga à descrita para o material de partida do exemplo 51 e possuíam as propriedades seguintes:

- a) 6-amino-2-metil-4-N-etil-anilino-pirimidina, como um sólido, p.f. 126-127° C (triturado com éter) com um rendimento de 71%;
- b) 2-metil-6-metil-amino-4-N-metil-anilino-pirimidina, como um sólido, p.f. 123-124° C (triturado com éter) com um rendimento de 60%; e
- c) 6-etil-amino-2-metil-4-N-metil-anilino-pirimidina, como um sólido, p.f. 87-89° C (triturado com cloreto de metileno), com um rendimento de 80%.

Exemplo 55

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 51, obteve-se iodeto de 1,2-di-metil-4-(1-indolil)-6-amino-pirimidínio como um sólido cristalino com um rendimento de 27%, p.f. 286° C (com decomposição), (depois de recristalização a partir de metanol), por reação de 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidina com iodeto de metilo.

O material de partida preparou-se como se segue:

Aqueceu-se uma mistura de 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidina (4,5 g, 20 mM), 30% v/v de paládio em carvão (0,45 g) e éter de di-fenilo (15 ml) sob refluxo numa atmosfera de argon durante 1 hora. Removeu-se o sólido por filtração e diluiu-se o filtrado com hexano (100 ml) para proporcionar 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidina (4,25 g, 95%) como um sólido amarelo claro, p.f. 176-177° C; microanálise, encontrado:

C, 69.5; H, 5.5; N, 24.4%; $C_{13}H_{12}N_4$ necessário C, 69.64; H, 5.36; N, 25.0%.

Obteve-se o 6-amino-4-(1-indolinil)-2-metil-pirimidina como um sólido, p.f. 209-210° C, de uma forma semelhante à descrita para os intermediários análogos do exemplo 51, por reação de 6-amino-4-cloro-2-metil-pirimidina com indolina.

Exemplo 56

Preparou-se uma coluna de resina permutadora de aniões hidróxido de amônio quaternário a partir de Amberlite * IRA 400 (forma cloreto) por eluição da resina com hidróxido de sódio (solução 1 M) até o eluido ficar livre de iões cloreto e depois lavou-se com água desionizada (até o eluido ter pH=7) e depois com etanol/água 10% v/v (500 ml). Lavou-se então uma mistura de iodeto de 1,2-di-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidí-nio (10,0 g) e etanol/água 10% v/v, na coluna (volume aproximado da resina 100 ml). Eluiu-se a coluna com etanol/água 10% v/v (11). Recolheu-se o sólido branco que cristalizou a partir do eluído, por filtração e recristalizou-se a partir de etanol/água para proporcionar 1,2-di-metil-6-metil-imino-4-N-etil-anilino-pirimidina (0,93 g), p.f. 82-83° C; microanálise, encontrado: C, 70,1; H, 7.8; N, 21.9%; $C_{15}H_{20}N_4$ necessário: C, 70.3; H, 7.84; N, 21.86%; RMN (200 MHz, $DMSO-d_6$): 1.09 (3H, t, $-CH_2CH_3$); 2.38 (3H, s, pirimidina-2- CH_3); 2.53 (3H, s, $=N-CH_3$); 3.36 (3H, s, pirimidina N(1)- CH_3); 3.88 (2H, q, $-CH_2CH_3$); 4.78 (1H, s, pirimidina 5-H); 7.22-7.34 (3H, complexo, aromático), 7.40-7.50 (2H, complexo, aromático).

Destilou-se o filtrado, sob pressão reduzida, para reduzir o volume até aproximadamente 400 ml. Ajustou-se o pH da solução, cuidadosamente, até 6,65 por adição de ácido clorídrico 1 M. Evaporou-se depois a mistura até à secagem e triturou-se com acetato de etilo. Recristalizou-se o sólido cristalino branco a partir de uma mistura de acetato de etilo e 2-propanol para proporcionar cloreto de 1,2-di-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidí-nio (4,69 g), p.f. 201,5-202,5° C, microanálise, encontrado C, 61.2; H, 7.3; N, 19,1% $C_{15}H_{21}N_4Cl$ necessário: C, 61.5; H, 7.2; N, 19.1%; RMN (200 MHz, $DMSO-d_6$): 1.14 (3H, t, $-CH_2CH_3$); 2.61 (3H, s, pirimidina-2- CH_3); 2.63 (3H, s, $NHCH_3$);



3.65 (3H, s, pirimidina-N(1)-CH₃); 4.01 (2H, q, -CH₂-CH₃); 5.13 (1H, s, pirimidina-5-H); 7.32-7.61 (5H, complexo, aromático), 8.87 (1H, s, NH).

[* Amberlite é uma marca registada propriedade da Rohm and Haas Co.]

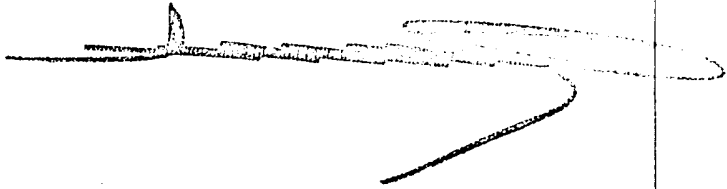
Exemplos 57-76

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 20, obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I (R¹=R⁶=CH₃, R⁵=H; Y⁻=iodeto):

...

Exemplo	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
57	NHMe	Et	4-metil-fenilo	MeOH/EtOAc	196-199	88
58	NH.crotil	H	fenilo	MeOH/EtOAc	220-221	14
59	NHMe	2-butilil-fenilo		Pr ⁱ OH	191-183	47
60	NH ₂	2-propinil-fenilo		Pr ⁱ OH	232-234 (dec.)	62
61	NHEt	Et	fenilo	Pr ⁱ OH	172-173	39
62	NHEt	Me	fenilo	Pr ⁱ OH	183-184	39
63	NHEt	alilo	fenilo	EtOAc	104-106	46
64	NHPr ⁱ	Me	fenilo	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	165-166	37
65	NHBu	Me	fenilo	Me ₂ CO/Et ₂ O ⁺	146-147	40

Nota: crotilo é equivalente a 2-butenilo + triturado com solvente



De uma maneira semelhante obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I ($R^6=CH_3$, $R^5=H$, Q.A-fenilo; Y^- =iodeto):

....

Exemplo	R ¹	R ²	R ⁴	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
66	Et	NH ₂	H	H ₂ O	263-265 (dec.)	63
67	Et	NH ₂	Me	Pr ⁱ OH	213-214	39
68	Pr	NH ₂	Me	Me ₂ CO	199-202	13
69	Et	NHMe	Et	Pr ⁱ OH	146-148 (dec.)	58
70	Et	NH ₂	Et	Pr ⁱ OH	223-224	39
71	Pr	NH ₂	Et	ciclo-hexano	184-188	31
72	alilo	NH ₂	Et	Pr ⁱ OH	202-203	35
73	Me	piperi ₁ dino	Et	CH ₂ Cl ₂ ⁺	160-162	17

+ triturado com solvente

~~CONFIDENTIAL~~

(Exemplo 74): Obteve-se de uma forma semelhante, o iodeto de 2-amino-1-etil-4-(3,5-di-metil-anilino)-6-metil-pirimidínio como um sólido com um rendimento de 28%, p.f. 226-227° C, por reação de 2-amino-4-(3,5-di-metil-anilino)-6-metil-pirimidinina com iodeto de etilo;

(Exemplo 75): Obteve-se de forma semelhante o iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)-pirimidínio como um sólido com um rendimento de 32%, 216-218°C, por reação de 2-amino-6-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)pirimidina com iodeto de metilo; e

(Exemplo 76): Obteve-se, de forma semelhante, o iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(2,4-di-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolil-amino)pirimidínio como um sólido com um rendimento de 8%, p.f. 140-142° C, por reação de 2-amino-6-metil-4-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)pirimidina com iodeto de metilo.

Os materiais de partida pirimidinas necessários de fórmula III ($R^6=CH_3$, $R^5=H$) obtiveram-se de uma forma análoga à descrita para o material de partida no exemplo 20 e possuíam as seguintes propriedades:

[Nota: fez-se o material de partida para o exemplo 60 por alquilação de uma solução do material de partida para o exemplo 66 em DMF com brometo de propargilo utilizando hidreto de sódio como base].

....

III para Ex. no.	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
57	NHMe	Et	4-metil- -fenilo	Nota (a)	138-140	44
58	NH.cro ₂ tilo	H	fenilo	Nota (a)	óleo	28
59	NHMe	2-buti- nilo	fenilo	EtOAc	141-143	57
60	NH ₂	-CH ₂ - C≡CH	fenilo	ciclo-hexano	106-108	50
61	NHEt	Et	fenilo	Nota (a)	91-93	76
62	NHEt	Me	fenilo	hexano	89-90	37
63	NHEt	alilo	fenilo	Pr ⁱ OH	112-113	61
64	NHPr	Me	fenilo	Et ₂ O	77-79	85
65	NHBu	Me	fenilo	Nota (a)	146-147	54
66	NH ₂	H	fenilo	EtOAc	161-163	48
67,68	NH ₂	Me	fenilo	hexano/ EtOAc	148-150	35

....

III para Ex. no.	R ²	R ⁴	Q.A	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
69	NHMe	Et	fenilo	hexano	125-127	62
70-72	NH ₂	Et	fenilo	Nota (a)	113-114	64
73	piperidino	Et	fenilo	----	óleo	99
74	NH ₂	H	3,5-Me ₂ - fenilo	EtOAc/hexano	171-173	63

Notas: crotilo é equivalente a 2-butenilo

(a): purificada por cromatografia em sílica utilizando acetato de etilo/hexano como eluente.

O material de partida 2-butilamino-4-cloro-6-metil-pirimidina necessário para preparar o composto III para o exemplo 65 preparou-se como se segue:

Tratou-se 2-butil-amino-6-metil-pirimidin-4-ona (8,4 g, 0,046 M) com oxiclureto de fósforo. Deu-se uma reacção vigorosa. Quando esta terminou, aqueceu-se a mistura resultante a 90° C durante 30 minutos. Isto proporcionou um xarope de cor laranja que se arrefeceu e adicionou-se a água para decompor o excesso de oxiclureto de fósforo. Ajustou-se a solução aquosa a pH 7 utilizando solução de hidróxido de sódio 2M. Extraíu-se o precipitado branco resultante com clureto de metileno. Secaram-se os extractos (MgSO₄) e evaporou-se o solvente para proporcionar 2-butil-amino-4-cloro-6-metil-pirimidina (8,1 g) como um sólido, p.f. 35-36° C, com um rendimento de 88%.

O material de partida 4-anilino-2-crotil-amino-6-metil-pirimidina necessário para preparar o composto III para o exemplo 58 preparou-se como se segue:

Aqueceu-se uma mistura de 2-amino-4-anilino-6-metil-pirimidina (1 g) (5 mM), carbonato de potássio (0,4 g, 5,5 mM), brometo de crotilo (0,61 ml) (5 mM) e acetona (25 ml) ao refluxo durante 20 horas. Evaporou-se então o solvente e triturou-se o resíduo com clureto de metileno. Combinaram-se os extractos de clureto de metileno e removeu-se o solvente por evaporação. Purificou-se o xarope residual por cromatografia intermitente utilizando sílica Merck 9835 (200 g) e eluido com metanol/clureto de metileno 5% v/v. Obteve-se assim 4-anilino-2-crotil-amino-6-metil-pirimidina como um óleo viscoso (0,36 g) que se utilizou sem caracterização.

O material de partida 2-amino-6-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)pirimidina para o exemplo 75, obteve-se como um sólido com o rendimento de 32%, p.f. 140-142° C, por reacção de 4-cloro-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com 2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina. Obteve-se, da mesma forma, o material de partida 2-amino-6-metil-4-(2,4-di-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolil-amino)pirimidina para o exemplo 76, como um sólido com o rendimento de 44%, p.f. 144-146° C, por



reacção de 4-cloro-6-metil-2-metil-amino-pirimidina com o composto conhecido 2,4-di-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Chemical Abstracts Registry Nº 67525-06-8).

Exemplo 77 a 102

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 20 utilizando a pirimidina substituída apropriada de fórmula III e o agente de alquilação de fórmula $R^1.I$. Obtiveram-se assim os compostos seguintes de fórmula I (Q.A=fenilo, $R^5=H$, Y^- =iodeto):

...

Exemplo	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.f. (°C)	Rendimento (%)
77	Me	NH ₂	Me	Et	MeOH/Et ₂ O	226-230 ⁺	64
78	Me	NH ₂	Me	Pr	dioxano	206-210 [*]	62
79	Me	NH ₂	Me	Bu	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	173-174	62
80	Me	NH ₂	Me ⁱ	Bu ⁱ	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	167-168	48
81	Me	NH ₂	Me	PhCH ₂ CH ₂	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	175-180	44
82	Me	NH ₂	Me	3-buteni ⁻ lo	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	148-150	53
83	Et	NH ₂	Me	Et	MeOH/Et ₂ O	194-196 [*]	23
84	Et	NH ₂	Me	Pr	MeOH/Et ₂ O	199-201 [*]	18
85	Me	NHMe	Me	Et	MeOH/Et ₂ O	208-210 [*]	26
86	Me	NH ₂	Et	Et	MeOH/Et ₂ O	236-238 [*]	16
87	Me	NH ₂	Et	Pr	MeOH/Et ₂ O	198-200 [*]	59
88	Me	NH ₂	Et	Bu	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	147-148	35
89	Me	NH ₂	Et	pentilo	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	164-166	66
90	Me	NH ₂	Et	3-buteni ⁻ nilo	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	133-134	39

||
||
||

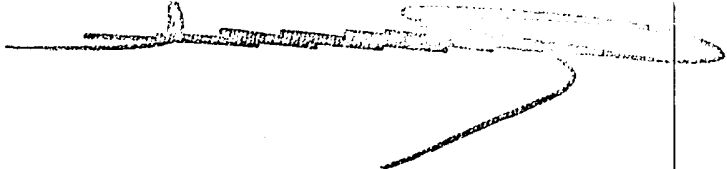
[Handwritten signature]

...

Exemplo	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.f. (°C)	Rendimento (%)
91	Me	NH ₂	Et	EtOCH ₂	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	208-212	74
92	Me	NHMe	Et	Et	MeOH/Et ₂ O	158-160	35
93	Me	NHMe	Et	Pr	MeOH/Et ₂ O	143-145	31
94	Et	NH ₂	Et	Et	MeOH/Et ₂ O	190-192*	38
95	Et	NH ₂	Et	Pr	MeOH/Et ₂ O	196-198*	51
96	Me	NH ₂ Et	Me	Et	MeOH/Et ₂ O	183-186 ⁺	48
97	Me	NH ₂ Et	Me	Pr	MeOH/Et ₂ O	168-170 ⁺	39
98	Me	NH ₂ Et	Et	Et	MeOH/Et ₂ O	160-163*	44
99	Me	NH ₂ Et	Et	CH ₂ OEt	Pr ⁱ OH/Et ₂ O	130-131	58
100	Et	NH ₂ Et	Et	Et	MeOH/Et ₂ O	165-167	29

" 52 "

Notas: * Ponto de fusão acompanhado de decomposição
+ obtido como um metanolato parcial (0,5 MeOH)



O material de partida pirimidinas necessário de fórmula III (Q.A=fenilo, R⁵=H) fez-se de uma forma análoga à descrita para o material de partida do Exemplo 20 e possuía as propriedades seguintes:

...

III

para Ex. No.	R ²	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
77, 83	NH ₂	Me	Et	Et ₂ O	105-106	14
78, 84	NH ₂	Me	Pr	Et ₂ O/hexano	104-106	24
79	NH ₂	Me	Bu	hexano	66-67	65
80	NH ₂	Me	Bu ¹	hexano	107-109	78
81	NH ₂	Me	PhCH ₂ CH ₂	Et ₂ O/hexano	110-111	55
82	NH ₂	Me	3-buteni ₁ lo	hexano	46-48	46
85	NHMe	Me	Et	+	84-88	17
86	NH ₂	Et	Et	+	115-117	87
87	NH ₂	Et	Pr	+	93-95	64
88	NH ₂	Et	Bu	hexano	87-88	44
89	NH ₂	Et	pentilo	hexano	102-103	86
90	NH ₂	Et	3-buteni ₁ lo	hexano	79-81	46
91	NH ₂	Et	EtOCH ₂	+	126-128	32

....

III para Ex. No.	R ²	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
92	NHCH ₃	Et	Et	+	118-122	11
93	NHCH ₃	Et	Pr	+	80-82	8
96	NH ₂ Et	Me	Et	+	óleo	20
97	NH ₂ Et	Me	Pr	+	óleo	44
98-100	NH ₂ Et	Et	Et	+	68-72	61
99	NH ₂ Et	Et	EtOCH ₂	hexano	50-51	55

" 55 "

+ Purificado por cromatografia intermitente em sílica utilizando 0,5% v/v de metanol em di-cloro-metano como eluente e utilizado sem purificação posterior.

Obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I de uma forma semelhante:

(Exemplo 101): Iodeto de 2-amino-4-(N-etil-anilino)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-metil-quinazolínio como um hidrato parcial (0,25 H₂O), p.f. 221-223° C (depois de recristalização a partir de metanol/éter) com um rendimento de 48%, por reacção de iodeto de metilo com 2-amino-(4-N-etil-anilino)-5,6,7,8-tetra-hidro quinazolina; $\square$ o último composto obteve-se como um sólido, p.f. 132-134° C, com um rendimento de 11%, por reacção de 2-amino-4-cloro-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina com N-etil-anilina⁷;

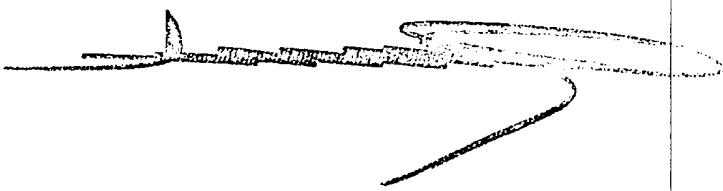
(Exemplo 102): Obteve-se, de forma semelhante, 2-amino-4-(N-etil-anilino)-1-metil-quinazolínio como um sólido, p.f. 252-254° C (recristalizado a partir de metanol/éter) com um rendimento de 37%, por reacção de iodeto de metilo com 2-amino-(4-N-etil-anilino)-quinazolina; $\square$ obteve-se o último composto como um sólido, p.f. 168-170° C, com um rendimento de 11%, por reacção de 2-amino-4-cloro-quinazolina com N-etil-anilina⁷;

Algumas das cloro-pirimidinas de fórmula IV (X=Cl, R⁵=H) que se utilizaram como material de partida nos exemplos 77 a 102 são compostos conhecidos, e estão descritos nas seguintes referências:

- (a) R⁶=H, R²=NH₂; Tetrahedron, 1968, 24, 3595;
- (b) R⁶=Et, R²=NH₂; Belgian Patent nº 657, 135, Jan 15, 1965; e
- (c) R⁶=CH₂CH₂Ph, R².NH₂; J. Org. Chem. 27, 1717.

O método pelo qual se preparam as outras cloro-pirimidina de fórmula IV (X=Cl, R⁵=H) é ilustrado pela preparação seguinte de 4-cloro-2-etil-amino-6-propil-pirimidina:

- (a) Dissolveram-se 3-oxo-hexanoato de etilo (4,74 g; 30 mM) e sulfato de N-etil-guanidina (4,08 g; 30 mM) numa solução preparada por dissolução de sódio (1,4 g; 0,65 átomos-grama) em etanol (100 ml) e aqueceu-se a mistura, sob refluxo, num banho de vapor durante 18 horas. Adicionou-se ácido acético (5 ml) à mistura arrefecida que se agitou durante 10 minutos. Removeu-se o material insolúvel por filtração e evaporou-se o filtrado. Fracionou-se o resíduo entre água (50 ml) e cloreto de metileno (50 ml). Extraíu-se a camada aquosa com cloreto de metileno.



(50 ml). Secaram-se os extractos combinados e evaporou-se o solvente. Cristalizou-se o resíduo a partir de ciclo-hexano para proporcionar 2-etil-amino-4-hidroxi-6-propil-pirimidina como um sólido (4,6 g; rendimento de 85%), p.f. 108-110° C.

(b) Aqueceu-se uma mistura de 2-etil-amino-4-hidroxi-6-propil-pirimidina (1,81 g, 10 mM) e oxicloreto de fósforo (15 ml) a 100° C durante 18 horas. Removeu-se o excesso de oxicloreto de fósforo sob pressão reduzida, decompos-se o resíduo com água gelada (50 ml). Tornou-se a solução alcalina com amónia aquosa concentrada e extraíu-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Combinaram-se os extractos, secaram-se e evaporou-se o solvente para proporcionar 4-cloro-2-etil-amino-6-propil-pirimidina (1,79 g; rendimento de 90%) como um óleo que foi utilizado sem purificação.

Obtiveram-se outras cloro-pirimidinas de fórmula IV ($X=Cl$, $R^5=H$) utilizando um procedimento semelhante, a partir das hidroxi-pirimidinas de fórmula IV ($X=OH$, $R^5=H$). Os últimos compostos possuíam as propriedades seguintes:

....

Número	R ²	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
1	NH ₂	Bu	+	212-216	85
2	NH ₂	Bu ¹	+	231-234	30
3	NH ₂	3-butenilo	+	186-189	83
4	NH ₂	pentilo	+	188-191	79
5	NH ₂	EtOCH ₂	+	244-245	69
6	NHMe	Et	EtOAc	204-208	46
7	NHMe	Pr	EtOAc	190-192	54
8	NHEt	Et	ciclo-hexano	144-116	39
9	NHEt	CH ₂ OEt	ciclo-hexano	106-108	54

"
58
"

+ Triturado com éter e utilizado sem purificação posterior



A maior parte das cloro-pirimidinas de fórmula IV (X=CL, R⁵=H) foram utilizadas sem caracterização, mas as seguintes foram caracterizadas.

Número	R ²	R ⁶	Solvente(s) de Recristali- zação	P.F. (°C)	Rendimento (%)
1	NH ₂	Bu	Et ₂ O/hexano	58-59	50
2	NH ₂	Bu ¹	Et ₂ O/hexano	104-106	33
3	NH ₂	pen-tilo	Et ₂ O/hexano	58-59	29

Obtiveram-se os materiais de partida derivados de 2-amino-4-cloro-quinazolina (a partir dos quais se preparam os materiais de partida 2-amino-4-N-etil-anilino para os exemplos 101 e 102), de uma fórmula análoga à das cloro-pirimidinas anteriores e utilizaram-se sem purificação.

Os materiais de partida derivados de 2-amino-4-hidroxi-quinazolina obtiveram-se como sólidos, p.f. 300° C utilizando procedimentos da literatura (por exemplo, 2-amino-5,6,7,8-tetra-hidro-4-hidroxi-quinazolina Chem. Pharm. Bull. (Japão), 1986, 34, 4150; 2-amino-4-hidroxi-quinazolina: Rec. trav. Chim-Países Baixos, 1960, 79, 443).

Exemplo 103 e 109

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 47, obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula 1 (como apresentado adiante):



Exem plo	X	R ⁴	Solvente(s) de Recrista lização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
103	H	Pr	Me ₂ CO*	250-255	25
104	H	2-but _i nilo	Me ₂ CO	182-184	47
105	H	Bu	Pr ¹ OH/Et ₂ O	184-186	25
106	2-MeO	Et	Pr ¹ OH/Et ₂ O	267-269	12
107	2-Me	Et	CH ₂ Cl ₂ *	216-217	22
108	4-Cl	Et	MeOH/Et ₂ O	244-246	42
109	4-Me	Et	MeOH/Et ₂ O	240-242	32

* Triturado com solvente

Exemplos 110 a 112

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exem
plo 20, mas partindo da 4-(indol-1-il)-6-metil-pirimidina de fór
mula 2 (como apresentado adiante) e um agente de alquilação de
fórmula R¹.I, obtiveram-se os compostos seguintes da fórmula III
(apresentada adiante; R⁶=CH₃):

....

Exemplo	R ¹	R ²	X	B	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
110	Et	NHMe	H	H	Dioxano*	294-295	6
111	Me	NHMe	H	2-Me	EtOH/H ₂ O	301-302+	43
112	Me	NHMe	5-MeO	H	EtOH/H ₂ O	304-305+	31
113	Me	NH ₂	H	H	EtOH/Et ₂ O	295-296	55
114	Et	NH ₂	H	H	EtOH*	284-286	7
115	Me	NH ₂	5-MeO	H	H ₂ O/EtOH	297-298	48
116	Me	NH ₂	H	2-Me	EtOH/H ₂ O	286-288	43
117	Me	NH ₂	5-Cl	H	EtOH/H ₂ O	288-290	37
118	Me	NH ₂	5-CN	H	EtOH	280-282	10
119	Me	NH ₂	5-Br	H	EtOH/H ₂ O	295-296	41
120	Me	NH ₂	5-Me	H	EtOH/H ₂ O	287-288	37
121	Me	NH ₂	7-aza	H	EtOH/H ₂ O	285+	9
122	Me	NH ₂	5-F	H	MeOH	279-281	15

+ com decomposição * triturado com solvente

O material de partida indolilo para os exemplos 110 e 113 prepararam-se de uma forma análoga ao Exemplo 20 e Exemplo 50 por hidrogenação da 4-(indolin-1-il)-pirimidina apropriada com 30% p/p de paládio em carvão, aquecida sob refluxo com éter de di-fenilo numa atmosfera de argon. Obteve-se o material de partida necessário 2-amino-4-(1-indolinil)-6-metil-pirimidina como um sólido, p.f. 242-244° C, com um rendimento de 48%, de uma forma semelhante à descrita para os intermediários análogos no Exemplo 13, por reacção de 2-amino-4-cloro-6-metil-pirimidina com indolina.

Os materiais de partida indolilo remanescentes de fórmula 2 obtiveram-se por alquilação do indol apropriado com a cloro-pirimidina necessária em DMF utilizando como base uma dispersão a 60% p/p de hidreto de sódio em óleo mineral. Obtiveram-se os seguintes derivados de 4-(indol-1-il)-6-metil-pirimidina de fórmula 2 ($R^6=CH$):

....

Comp. 2 para Ex.	R ²	X	B	Solvente(s) de Recristalização	p.f. (°C)	Rendimento (%)
110	NHMe	H	H	Pr ¹ OH	160-162	62
111	NHMe	H	2-Me	ciclo-hexano	163-165	54
112	NHMe	5-MeO	H	EtOAc	188-189	47
113, 114	NH ₂	H	H	CH ₂ Cl ₂ *	178-180	56
115	NH ₂	5-MeO	H	EtOH	179-180	28
116	NH ₂	H	2-Me	EtOAc	186-188	48
117	NH ₂	5-Cl	H	EtOAc	193-195	42
118	NH ₂	5-CN	H	EtOAc	210-212	56
119	NH ₂	5-Br	H	Me ₂ CO	194-196	21
120	NH ₂	5-Me	H	EtOAc	186-188	33
121	NH ₂	7-aza	H	ciclo-hexano	171-173	35
122	NH ₂	5-F	H	EtOAc	198-200	38

* triturado com solvente

Exemplos 123 a 125

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 20, obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I:

(Exemplo 123): Iodeto de 1,6-di-metil-4-(indolin-1-il)-2-metil-amino pirimidínio, como um sólido, p.f. $>300^{\circ}$ C (recristalizado a partir de DMF), com um rendimento de 74%, partindo de 4-(indolin-1-il)-6-metil-2-metil-amino-pirimidina [descrito anteriormente em ligação com o Exemplo 50];

(Exemplo 124): Iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(indolin-1-il)pirimidínio, como um sólido, p.f. $274-276^{\circ}$ (recristalizado a partir de etanol), com um rendimento de 43%, a partir de 2-amino-4-(indolin-1-il)-6-metil-pirimidina, obtida com um rendimento de 64%, como um sólido, p.f. $157-159^{\circ}$ C (recristalizada a partir de ciclo-hexano), utilizando um procedimento semelhante ao procedimento para os materiais de partida análogos no Exemplo 50, mas utilizando 2-metil-indolina em vez de indolina; e

(Exemplo 125): Iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(2,3-dimetil-indolin-1-il)-piridínio como um sólido, p.f. $279-281^{\circ}$ C (recristalizado a partir de etanol), com um rendimento de 55%, a partir de 2-amino-6-metil-4-(2,3-di-metil-indolin-1-il)pirimidina obtida, com um rendimento de 50%, como um sólido, p.f. $179-181^{\circ}$ C (recristalizada a partir de acetato de etilo) utilizando um procedimento semelhante ao procedimento para os materiais de partida análogos no Exemplo 50, mas utilizando 2,3-di-metil-indolina em vez de indolina.

Exemplos 126 a 130

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 51, mas partindo com pirimidina substituída apropriada de fórmula III e iodeto de metilo, obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I ($Q.A = \text{fenilo}$; $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^5 = \text{H}$; $Y^- = \text{iodeto}$):

....

Exemplo	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
126	Me	NH ₂	2-propanol	228-230	86
127	alilo	NHMe	EtOAc/MeOH	68-71	59
128	2-but ₁ nilo	NHMe	EtOAc/MeOH	xarope	15
129	Pr	NHMe	EtOAc	139-140	38
130	Pr ^c .CH ₂	NHMe	EtOAc	147-149	47

Nota: Pr^c = ciclo-propilo

" 65 "

Os materiais de partida necessários de fórmula III fizeram-se de uma forma análoga à descrita para os materiais de partida do Exemplo 51 a partir das pirimidinas apropriadas de fórmula IV (X= CL) e possuíam as propriedades seguintes:

III para Ex. no.	R ⁴	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
126	Me	NH ₂	CH ₂ Cl ₂	128-130	53
127	alilo	NHMe	Et ₂ O	98-101	43
128	2-but _i nilo	NHMe	---	xarope	45
129	Pr ⁿ	NHMe	hexano	114-114,5	53
130	Pe ^c .CH ₂	NHMe	hexano	98-100	28

Nota: Pr^c = ciclo-propilo

* possuindo um espectro RMN satisfatório

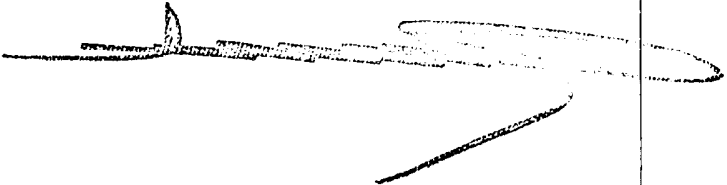
Exemplos 131-135

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 51 utilizando a pirimidina substituída apropriada de fórmula III e iodeto de metilo. Obtiveram-se assim os compostos seguintes de fórmula I (Q.A=fenilo; R¹=CH₃, R⁵=H, R⁶=NHCH₃; Y⁻=iodeto):



Exemplo	R ⁴	R ²	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
131	Me	Et	Pr ¹ OH/Et ₂ O	173-174	41
132	Me	H	Pr ¹ OH/Et ₂ O	172-173	81
133	Et	Et	EtOAc	146-147	44
134	Et	Pr	Me ₂ CO/Et ₂ O	127-130	27
135	Et	Bu	MeOH/Et ₂ O	144-146	19

Os materiais de partida necessários de fórmula III (Q.A=fenilo; R²=CH₃, R⁵=H) fizeram-se de uma forma análoga à descrita para o material do Exemplo 51 a partir da ciclo-pirimidina apropriada de fórmula IV (X = Cl) e possuíam as propriedades seguintes:



No.	R ⁴	R ²	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
131	Me	Et	CH ₂ Cl ₂	98-100	71
132	Et	H	Pr ¹ OH/Et ₂ O	113-114	44
133	Et	Et	CH ₂ Cl ₂	97-99	63.5
134	Et	Pr	CH ₂ Cl ₂	69-71	22
135	Et	Bu	hexano	75-75.5	31

Os materiais de partida cloro-pirimidina necessários de fórmula IV prepararam-se por adição da 4,6-di-cloro-pirimidina-2-substituída apropriada a uma solução alcoólica da amina necessária com arrefecimento abaixo de 10° C. Permitiu-se então que a mistura de reacção aquecesse até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente.

Fraccionou-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e concentrou-se in vacuo para proporcionar o composto necessário de fórmula IV (X=Cl):

(a) 4-cloro-2-etil-6-metil-amino-pirimidina, obtida como um sólido, p.f. 80-81° C;

(b) 4-cloro-6-metil-amino-2-propil-pirimidina, obtida como um sólido, p.f. 30-40° C; e

(c) 2-butil-4-cloro-6-metil-amino-pirimidina, obtida como um óleo.

Exemplos 136-139

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 51 utilizando a pirimidina substituída apropriada de fórmula III e o agente de alquilação de fórmula R¹.Y. Obtiveram-se assim os compostos seguintes de fórmula I (R⁴=Et, R²=CH₃, R⁵=H, R⁶=NHCH₃):



Exem plo	Q.A-	R ¹	Y	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
146	p-tolilo	Me	I	MeOH/Et ₂ O	188-191	31
147	p-anisilo	Me	I	EtOH	211-214	40
148	p-Cl-fe- nilo	Me	I	MeOH/Et ₂ O	243-245	60
149	fenilo	Et	BF ₄	EtOAc*	126-128	8

* triturado com solvente

Os materiais de partida necessários de fórmula III fizeram-se de uma forma análoga à descrita para o material de partida do Exemplo 51, mas utilizando a N-etilanilina apropriada:

(a) 4-(N-etil-4-metil-anilino)-2-metil-6-metil-amino-pirimidina obtida como um sólido, p.f. 140-143° C, com um rendimento de 70%;

(b) 4-(N-etil-4-metoxi-anilino)-2-metil-6-metil-aminopirimidina, obtida como um sólido, p.f. 116-118° C, com um rendimento de 71%; e

(c) 4-(N-etil-4-cloro-anilino)-2-metil-6-metil-amino-pirimidina, obtido como um sólido, p.f. 133-136°C, com um rendimento de 79%.

[Nota: o material de partida necessário de fórmula III para o Exemplo 139 está descrito no exemplo 51].

Exemplos 140-144

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 56, obtiveram-se os seguintes sais de 1,2-di-metil-6-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidino, por reacção de 1,2-di-metil-6-metil-imino-4-N-etil-anilino-pirimidina com o ácido apropriado:



Exem plo	Sal	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
140	fumarato	acetonitrilo	152-154	80
141	benzoato	hexano *	46-47	93
142	hidrogé- nio sulfato	Pr ¹ OH/Et ₂ O	146-147	58
143	acetato	hexano *	43-45	62
144	butirato	Et ₂ O/hexano	52-58	56

* triturado com solvente

Exemplos 145 a 154

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 51, mas partindo da 4-(indol-1-il)-pirimidina substituída apropriada de fórmula II e iodeto de metilo, obtiveram-se os seguintes sais de 4-(indol-1-il)-1,2-di-metil-6-metil-amino-pirimidínio de fórmula 3 ($R^1=R^2=CH_3$ e $R^6=NHCH_3$, excepto quando estabelecido):

...

Exemplo	X	B	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
145	H	H	MeOH	270-272 (decomp.)	14
146 +	H	3-Me	MeOH	276-277	7
147	H	3-Me	EtOH/H ₂ O	257-258	24
148	H	3-Et	EtOH	259-260	16
149 *	H	3-Et	EtOH	249-250	24
150**	H	3-Et	EtOH	240-242	21
151	H	3-Pr	EtOH	245-247	35
152	H	3-Ph	MeOH/H ₂ O	254.5-255.5	20
153	H	3-Pr ⁱ	H ₂ O	251-252	4
154	5-MeO	H	MeOH	309-310	8

+ R⁶=NH₂ * R²=Et ** R⁶=NHEt

||
||
||

[Handwritten signature]

Obtiveram-se os materiais de partida 4-(indol-1-il)-pirimidinas de fórmula 2 para os exemplos 145, 149 e 150 a partir da indolina e cloro-pirimidina apropriadas utilizando um procedimento semelhante ao utilizado para o material de partida análogo do Exemplo 55.

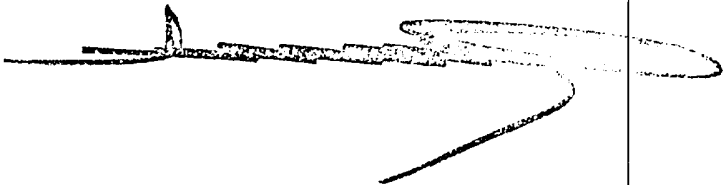
A preparação do material de partida 4-(indol-1-il)-pirimidinas de fórmula 2 para os Exemplos 146, 147 e 151 ou 154 é ilustrada pela preparação do material de partida seguinte para o Exemplo 148:

Agitou-se uma mistura de 3-etil-indol (1,45 g, 10 mM), hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo) (0,44 g, 11 mM) e DMF seco (10 ml), sob uma atmosfera de argon. Quando terminou a efervescência, adicionou-se uma mistura de 4-cloro-2-metil-6-metil-amino-pirimidina (1,575 g, 10 mM) e DMF (15 ml). Agitou-se a mistura a 110° C durante 20 horas, arrefeceu-se, adicionou-se água (10 ml) e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno e purificou-se por cromatografia de coluna intermitente em sílica (Merck 9385) utilizando éter como eluente para proporcionar 4-(3-etil-1-indolil)-2-metil-6-metil-amino-pirimidina como um sólido (0,64 g, 25%), p.f. 161-162° C, (depois de cristalização a partir de acetato de etilo). Microanálise, encontrado: C, 72.4; H, 6.9; N, 21.1%; $C_{16}H_{18}N_4$ necessário C, 72.18; H, 6.77; N, 21.05%.

As propriedades dos vários materiais de partida de fórmula 2 para os Exemplos 145 ou 154 são resumidas adiante:

Comp. 2 para Ex.	X	B	R ²	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
145	H	H	Me	NHMe	Et ₂ O	153-154	65
146	H	Me	Me	NH ₂	EtOAc	183-184	29
147	H	Me	Me	NHMe	EtOAc/hexano	156-157	32
148	H	Et	Me	NHMe	EtOAc	161-162	25
149	H	Et	Et	NHMe	ciclo-hexano	128-130	58
150	H	Et	Me	NH ₂ Et	ciclo-hexano	117-118	44
151	H	Pr	Me	NHMe	EtOAc *	144-146	31
152	H	Ph	Me	NHMe	Et ₂ O	151-152	35
153	H	Pr ⁱ	Me	NHMe	hexano	130-131	40
154	5-MeO	H	Me	NH ₂	EtOAc	162-164	31

* triturado com solvente



As 4-(indolin-1-il)-6-amino-pirimidinas da fórmula 4 (apresentada adiante) necessárias para os materiais de partida de fórmula 2 para os Exemplos 145, 149 e 150, respectivamente, obtiveram-se, de uma forma semelhante à descrita para os intermediários análogos no Exemplo 51, por reacção da indolina substituída apropriada com a cloro-pirimidina necessária e possuíam as propriedades seguintes:

No. B	R ₂	R ⁶	Solvente(s) de Recristalização	p.f. (°C)	Rendimento (%)	
1	H	Me	NHMe	Éter/hexano	174-177	93
2	3-Et	Et	NHMe	EtOAc	168-170	32
3	Et	Me	NHEt	MeCN	146-148	17

Exemplos 155 a 158

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 51, obtiveram-se os seguintes compostos 1-indolinilo de fórmula 5 (apresentada adiante), por reacção da indolina apropriada de fórmula 4 ($R^6 = NHCH_3$) com iodeto de metilo:

Exem plo	B	R ²	Solvente(s) de Recristalização	P.F. (°C)	Rendimento (%)
155	H	Me	EtOH	281-283 +	50
156	3-Me	Me	EtOH	261-262	51
157	3-Et	Et	Ether *	240-241 +	36
158	3-Et	Me	EtOH	262-263	51

* triturado com solvente

+ com decomposição

As indolinas de partida de fórmula 4 foram descritas anteriormente (isto é, em ligação com os Exemplos 145 e 149) ou podem obter-se, de uma forma análoga, por reacção da indolina substituída apropriada com o derivado cloro-pirimidina necessário. Assim, obtiveram-se os seguintes materiais de partida adicionais de fórmula 4 ($R^6 = \text{NHCH}_3$):

Comp. No.	B	R^2	Solvente(s) de Recristalização	P.F. ($^{\circ}\text{C}$)	Rendimento (%)
4	3-Me	Me	EtOAc	164-165	59
5	3-Et	Me	EtOH	178-180	25

Exemplo 159

Aqueceu-se uma mistura de 4-N-etil-anilino-2-metil-1-fenil-pirimidin-6-ona (0,6 g, 1,76 mM) e oxicloreto de fósforo (6 ml) sob refluxo durante 2 horas. Removeu-se o excesso de oxi cloreto de sódio por evaporação. Dissolveu-se o resíduo em tolueno e evaporou-se o solvente. Repetiu-se o processo e adicionou-se o resíduo oleoso (contendo o sal cloreto correspondente do derivado di-cloro-fosfinoílo da pirimidinona de partida), lentamente, a uma solução agitada de metil-amina em etanol (10 ml de 33% p/p). Depois de 16 horas, evaporou-se o solvente. Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1M (10 ml) ao resíduo e extraíu-se a mistura com éter (2×10 ml). Secaram-se os extractos por filtração através de papel de separação de fase e trataram-se com cloreto de hidrogénio etérico. Recolheu-se o precipitado por filtração e recristalizou-se a partir de etanol/éter para proporcionar cloreto de 4-N-etil-anilino-2-metil-6-metil-amino-1-fenil-pirimidínio (0,364 g), p.f. 330°C ; microanálise, encontrado: C, 64.8; H 6.6; N, 15.2; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{Cl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ necessário: C, 65.2; H, 6.7; N, 15.2%; RMN (200 MHz): 1.1 (3H, t, CH_3), 2.7 (3H, s, CH_3), 3.8 (3H, s, CH_3), 4.0 (2H, q, CH_2), 5.24 (1H, s, CH), 7.1-7.3 (10H, complexo, aromático H).

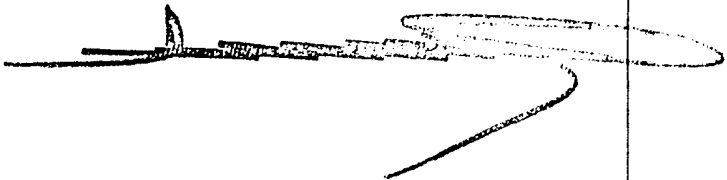
O material de partida preparou-se como se segue:

(i) Aqueceu-se uma mistura de 2-metil-1-fenil-1,4,5,6-tetra-hidro-pirimidin-4,6-di-ona (obtida pelo procedimento de L.B. Dashkevich, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1962, 145, 323), (2,02 g, 10 mM) e oxicloreto de fósforo (10 ml), a 100° C durante 1 hora. Removeu-se o excesso de oxicloreto de fósforo por evaporação e adicionou-se o resíduo a água gelada com agitação. Adicionou-se carbonato de sódio à mistura agitada até não se verificar mais efervescência. Extraíu-se a mistura com cloreto de metileno (2 x 20 ml) e secaram-se os extractos por filtração através de papel de separação de fase. Diluiu-se o filtrado até um volume de 250 ml com cloreto de metileno e submeteu-se a cromatografia de filtração em sílica (Merck 7736). Obteve-se, assim, 4-cloro-2-metil-1-fenil-pirimidin-6-ona (1,1 g), p.f. 109-110° C; RMN (200 MHz): 2.28 (3H, s, CH₃), 6.5 (1H, s, CH), 7.15-7.6 (complexo, 5 aromático H).

(ii) Aqueceu-se uma mistura da cloro-pirimidinona anterior (1,1 g, 50 mM) e N-etil-anilina (1,81 g, 15 mM) a 180° C (temperatura externa) sob argon durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura e depois adicionou-se éter (15 ml). Removeu-se o precipitado de cloridrato de N-etil-anilina, por filtração. Evaporou-se o filtrado e fraccionou-se o resíduo entre solução de carbonato de sódio a 10% e cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica por filtração através de papel de separação de fase e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente em sílica (Merck 9385) utilizando 3:1 v/v acetato de etilo e hexano para proporcionar, depois de recristalização a partir de acetato de etilo/hexano, 4-N-etil-anilino-1-fenil-pirimidin-6-ona. (0.68 g), p.f. 131-132° C; RMN (200 MHz): 1.21 (3H, t, CH₃), 2.1 (3H, s, CH₃), 3.9 (2H, q, CH₂), 5.1 (1H, s, CH), 7.14-7.55 (complexo, 10 aromático H).

Exemplo 160

Aqueceu-se uma mistura de 1,2-di-metil-4-N-etil-anilino-pirimidin-6-ona (1,13 g, 4,65 mM) e oxicloreto de fósforo (10 ml) a 100° C durante 4 horas. Removeu-se o excesso de oxicloreto de fósforo por evaporação. Dissolveu-se a goma residual (conten-



do o sal cloreto correspondente do derivado di-cloro-fosfinoilo da pirimidinona de partida), em etanol (10 ml). A esta solução adicionou-se, gota a gota, com agitação e arrefecimento em gelo, uma solução a 32% v/v de metil-amina em etanol (10 ml) de forma a que a temperatura não exceda 30° C. Manteve-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas depois de se completar a adição. Removeu-se o solvente por evaporação e fraccionou-se o resíduo entre solução a 10% p/v de carbonato de sódio (20 ml) e éter (20 ml). Separou-se a camada aquosa e extraiu-se com cloreto de metileno (4 x 10 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados (MgSO₄) e evaporaram-se para proporcionar uma goma (1,3 g) que cristalizou a partir de uma mistura de acetona e éter para proporcionar cloreto de 1,2-di-metil-4-N-etil-anilino-6-metil-amino-pirimidíneo, como um sólido (0,81 g), p.f. 202-203° C.

Preparou-se o material de partida como se segue:

(i) Aqueceram-se 4-cloro-6-hidroxi-2-metil-pirimidina (1,3 g, 10 mM) e N-etil-anilina (5 ml), a 200° C sob argon durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e tratou-se com etanol (10 ml). O sólido cristalino assim obtido, isolou-se por filtração, lavou-se com etanol e secou-se para proporcionar 4-N-etil-anilino-6-hidroxi-2-metil-pirimidina (1,28 g), p.f. 265-266° C. RMN (200 MHz): 1.0-1.1 (3H, t, CH₃), 2.0 (3H, s, CH₃), 3.9 (2H, q, CH₂), 4.5 (1H, s, CH), 7.2-7.5 (complexo, 5 aromático H), 11.5-11.64 (1H, br, NH).

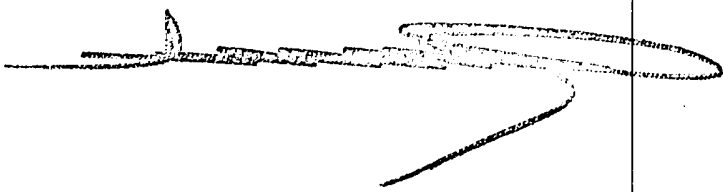
(ii) Aqueceu-se uma mistura da anilino-pirimidina anterior (1,15 g, 50 mM), iodeto de metilo (1,9 ml, 0,03 mmol) e flocos de hidróxido de potássio (0,56 g, 10 mM) em etanol (50 ml) sob refluxo durante 4 horas. Adicionaram-se depois mais porções de hidróxido de potássio (0,56 g) e iodeto de metilo (1,9 ml) e continuou-se o aquecimento durante mais 3 horas. Evaporou-se o solvente e fraccionou-se o resíduo entre hidróxido de sódio 2 M (25 ml). Separou-se a camada etérica, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se o resíduo para proporcionar 1,2-di-metil-4-N-etil-anilino-pirimidin-6-ona como um óleo (1,13 g); RMN (200 MHz): 1.17 (3H, t, CH₃), 2.45 (3H, s, 6H₃), 3.4 (3H, s, CH₃), 3.92 (2H, q, CH₂),

5.05 (1H, s, CH), 7.1-7.47 (complexo, 5 aromático H).

Exemplos 161 a 186

Repetiu-se o procedimento geral descrito no Exemplo 1 mas partindo com 6-metil-pirimidin-1-ona-1,2-di-substituída apropriada de fórmula 6 (representada adiante) produzindo in situ o sal cloreto do derivado de di-cloro-fospiçoílo do material de partida pirimidinona, reagindo depois este último com N-etil-anilina ou N-metil-anilina para proporcionar os compostos seguintes de fórmula I (Q.A=fenilo; R⁶=CH₃; R⁵=H; Y⁻= Cl⁻):

Exem plo	R ¹	R ²	R ⁴	P.F. (°C)	Rendimento (%)	Solvente(s) de Recristalização
161	2-MeO-Ph	NH ₂	Et	267-268 ^a +	30	Me ₂ CO/Et ₂ O
162	4-Me-Ph	NH ₂	Et	215-216 ^b	29	Me ₂ CO
m63	2-Me-Ph	NH ₂	Et	252-253	19*	EtOH/Et ₂ O
164	3-MeO-Ph	NH ₂	Et	158-160	34	EtOAc
165	4-MeO-Ph	NH ₂	Me	218	22*	Me ₂ CO/Et ₂ O
166	Bu	NH ₂	Et	216-217	12	Me ₂ CO/Et ₂ O
167	Bu ⁱ	NH ₂	Et	280-282 ^c +	19	Me ₂ CO/Et ₂ O
168	Bu	NH ₂	Me	235-237 ^a	8	Me ₂ CO/Et ₂ O
169	Pr ⁱ	NH ₂	Et	213-214	26	Me ₂ CO/Et ₂ O
170	pentil	NH ₂	Et	199-200	28	Me ₂ CO/Et ₂ O
171	4-MeO-Ph	NHEt	Et	176-177 ^b	42	Me ₂ CO/Et ₂ O
172	4-MeO-Ph	NHMe	Et	223-225 +	15	EtOH/Et ₂ O
173	hexilo	NHMe	Et	148-149	45	Me ₂ O/Et ₂ O
174	PhCH ₂	NHMe	Et	195-196 ^a	66	Me ₂ CO/Et ₂ O
175	Bu ⁱ	NHMe	Et	105-108 ^d	27	Me ₂ CO/Et ₂ O
176	Bu	NHMe	Et	142-143 ^c	46	EtOAc



Exem plo	R ¹	R ²	R ⁴	P.F. (°C)	Rendimento (%)	Solvente(s) de Recristalização
177	Pr ⁱ	NHMe	Et	199-200	37	Me ₂ CO/Et ₂ O
178	Pr	NHMe	Et	212-214	22	Me ₂ CO
179	4-MeO-Ph	NHMe	Me	226-228	46	Me ₂ CO
180	hexilo	NHMe	Me	156-158	41	Me ₂ CO/Et ₂ O
181	Bu ⁱ	NHMe	Me	142-146 ^b	21	Pr ⁱ OH/Et ₂ O
182	PhCH ₂	NHMe	Me	208-209 ^b	62	Me ₂ CO/EtOAC
183	Bu	NHMe	Me	164-165 ^a	56	Me ₂ CO/Et ₂ O
184	Pr ⁱ	NHMe	Me	163-164	47	Me ₂ CO/Et ₂ O
185	Pr	NHMe	Me	215-217	18	Me ₂ CO
186	Et	NHMe	Me	225-227	16	Pr ⁱ OH/Et ₂ O

Notas: * caracterizado como o sal iodeto + com decomposição

- a: análises para 0,5 H₂O
 b: análises para 0,25 H₂O
 c: análises para 1,25 H₂O
 d: análises para 0,75 H₂O

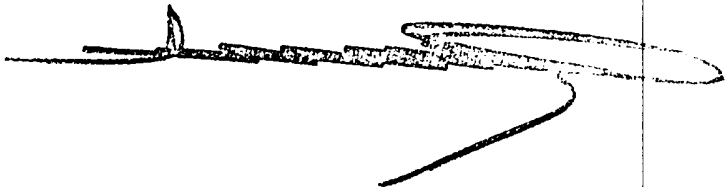
Obtiveram-se os materiais de partida 6-metil-pirimidin-4-ona-1,2-substituídas de fórmula 6 de uma forma análoga à descrita nas partes (i) e (iii) do Exemplo 2, isto é, por reação da 6-metil-tio-pirimidin-4-ona-1-substituída apropriada de fórmula 7 (representada adiante) com acetato de metil-amônio, acetato de amônio ou acetato de etil-amônio, sendo os compostos de fórmula 7 obtidos por metilação das tionas correspondentes de fórmula 8 (apresentada adiante). As últimas tionas fizeram-se por procedimentos análogos aos descritos nas partes (i) e (ii) do Exemplo 3.

As pirimidin-4-onas de fórmula 6 possuíam as propriedades seguintes:



Fórmula 6 para Ex.	R ₁	R ²	P.F. (°C)	Rendimento (%)	Solvente(s) de Recristalização
161	2-MeO-Ph	NH ₂	255-257	53	EtOH
162, 165	4-Me-Ph	NH ₂	297-298	49	EtOH/hexano
163	2-Me-Ph	NH ₂	125-127	45	EtOH/Et ₂ O
164	3-MeO-Ph	NH ₂	258-260	42	EtOH
166, 168	Bu	NH ₂	186-187	38	----
167	Bu ⁱ	NH ₂	276-278	30	EtOH
169	Pr ⁱ	NH ₂	242-243	44	EtOH/Pr ⁱ OH
170	pentilo	NH ₂	254-256	40	isolado de EtOH
171	4-MeO-Ph	NHEt	220-225	34	EtOAC/EtOH
172	4-MeO-Ph	NHMe	243-245	38	EtOH/Et ₂ O
173	hexilo	NHMe	135-136	74	Me ₂ CO/Et ₂ O
174	PhCH ₂	NHMe	270-271	83	EtOH
175	Bu ⁱ	NHMe	135-137	53	----
176	Bu	NHMe	224-225	80	lavado com Me ₂ CO
177	Pr ⁱ	NHMe		53	EtOH/Et ₂ O
178	Pr	NHMe	202-203	81	MeCN
186	Et	NHMe	264-266	63	EtOH/Et ₂ O

Os derivados metil-tio de fórmula 7 possuíam as propriedades seguintes:



Fórmula 7 para Exem plo	R ¹	P.F. (°C)	Rendimento (%)	Solvente(s) de Recristalização
161	2-MeO-Ph	154-158	68	EtOAc
163	2-Me-Ph	178-179	53	isolado de CH ₂ Cl ₂
164	3-MeO-Ph	173	62	isolado de CH ₂ Cl ₂
166*	Bu	143-146	77	EtOAc
167*	Bu ⁱ	87-89	94	Triturado com Et ₂ O
169*	Pr ⁱ	152-155 (dec.)	85	isolado de EtOAc
170	pentilo	157-158 +	68	isolado de Me ₂ CO
173*	hexilo	144-145	70	isolado de Me ₂ CO
174*	PhCH ₂	78-81	58	tolueno
178*	Pr	85-87	72	isolado de EtOH/Et ₂ O
186	Et	185-187	59	EtOH

Nota: * também necessário para outros Exemplos

+ sal iodato

As tionas de fórmula 8 possuíam as propriedades seguintes:



Fórmula 8 para Exemplo	R ¹	P.F.	Rendimento	Recristalização
161	2-MeO-Ph	232-234	56	EtOH
163	2-Me-Ph	235-237	83	EtOH
164	3-MeO-Ph	225-227	12	EtOH
165*	Bu	165-166	46	MeOH
166*	Bu ⁱ	189-191	35	EtOH/MeOH/H ₂ O
169*	Pr ⁱ	154-157	13	EtOAc
170	pentilo	134-136	44	EtOAc
183*	hexilo	136-137	34	MeOH
184*	PhCH ₂	210-212	55	EtOH

Nota: * também necessário para outros Exemplos

As tionas de partida de fórmula 8 para os Exemplos 178 e 186 obtiveram-se como descrito por Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47 e R. F. da Alemanha OLS nº 252729 (publicada em 8 de Jan. de 1976).

Exemplos 187 a 188

Repetiu-se o procedimento geral descrito no Exemplo 1, mas partindo do composto conhecido 1,6-di-metil-2-metil-amino-pirimidin-4-ona (Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47) e oxiclureto de fósforo para produzir o derivado reactivo correspondente, derivado esse que reagiu depois com a amina apropriada da fórmula Q.A.NHR⁴. Obtiveram-se, assim, os compostos seguintes de fórmula I (R¹=R⁶=CH₃):

(Exemplo 187): Cloreto de 1,6-di-metil-2-metil-amino-4-(N-etil-



-2-(2-metoxi-fenoxi-etil-amino)pirimidínio, como um sólido, p.f. 170-171° C (recristalizado a partir de acetona) com um rendimento de 40% (hidrato parcial: 0,5 H₂O); e

(Exemplo 188): Brometo de 1,6-di-metil-2-metil-amino-4-(N-metil-2-fenil-etil-amino)pirimidínio (misturado com 33% de cloreto), como um sólido, p.f. 219-221° C (recristalizado a partir de 2-propanol/éter) com um rendimento de 44%.

Exemplos 189 a 190

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 47, mas utilizando a amina apropriada da fórmula Q.A.NHR⁴, obtiveram-se os compostos seguintes de fórmula I (R¹=R⁶=CH₃):

(Exemplo 189): Iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(N-metil-2-fenil-etil-amino)-pirimidínio, como um sólido, p.f. 168-169° C (recristalizado a partir de 2-propanol/éter) com um rendimento de 45%;

(Exemplo 190): Iodeto de 2-amino-1,6-di-metil-4-(N-etil-2-(2-metoxi-fenoxi-etil-amino)pirimidínio, como um sólido, p.f. 138-140° C (recristalizado a partir de acetona/água) com um rendimento de 23%; e

(Exemplo 191): Brometo de 2-amino-4-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinol-2-il)-1,6-di-metil-pirimidínio, como um sólido, p.f. 275-276° C (recristalizado a partir de etanol) com um rendimento de 12% (hidrato parcial: 0,25 H₂O).

Exemplo 192

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 160, mas utilizando di-metil-amina em vez de metil-amina, obteve-se cloreto de 1,2-di-metil-amino-6-di-metil-amino-4-N-etil-anilino-pirimidínio, como um sólido vítreo com um rendimento de 76%; RMN (200 MHz; d₆-DMSO): 1.16 (3H, t, CH₂CH₃), 2.64 (3H, s, pirimidina-2-CH₃), 2.8 [6H, s, N(CH₃)₂], 3.65 (3H, s, pirimidina-1-CH₃), 4.06 (2H, q, CH₂CH₃), 5.54 (1H, br s, pirimidina-5H), 7.3-7.65 (5H, complexo, fenilo).

Exemplo 193

O exemplo seguinte ilustra formas de dosagem farmacêuticas representativas, contendo um composto de fórmula I, ou um seu sal não tóxico alternativo, que podem ser utilizadas para fins terapêuticos ou profiláticos no homem:

(a) <u>Pastilha</u>	<u>mg/pastilha</u>
Composto X.....	50
Lactose Ph. Eur.....	223.75
Croscarmelose de sódio.....	6.0
Amido de milho.....	15.0
Polivinilpirrolidona (pasta a 5% p/v).....	2.25
Estearato de magnésio.....	3.0

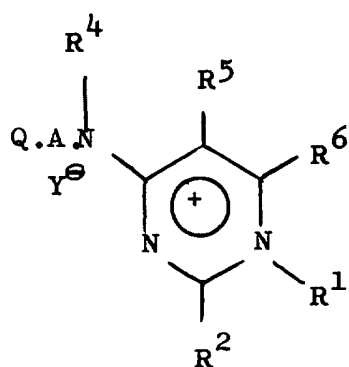
(b) <u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Composto X.....	10
Lactose Ph. Eur.....	488.5
Estearato de magnésio.....	1.5

O "Composto X" significa o composto típico de fórmula I ou o seu sal não tóxico alternativo tal como descrito em qualquer dos Exemplos precedentes.

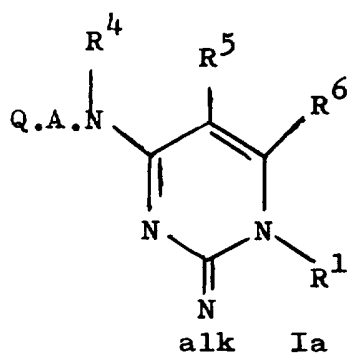
As formulações anteriores podem obter-se por procedimentos convencionais bem conhecidos da especialidade farmacêutica. As pastilhas podem ser revestidas por meios convencionais, por exemplo, para modificar as características de dissolução/desintegração ou para melhorar o sabor ou a estabilidade.

Por exemplo, pode aplicar-se um revestimento de acetato-ftalato de celulose às pastilhas para proporcionar uma formulação que liberta predominantemente a maior parte do ingrediente activo no tracto alimentar inferior ou próximo.

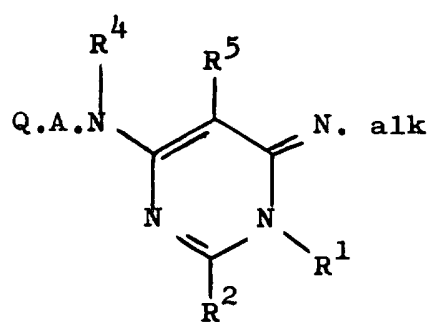
FÓRMULAS QUÍMICAS



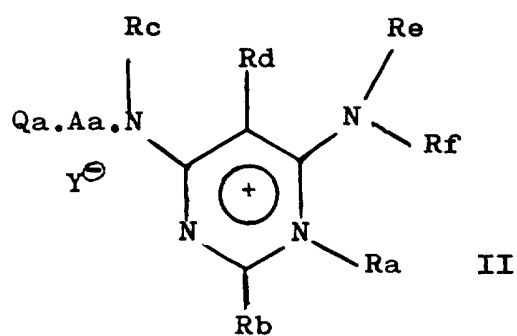
I



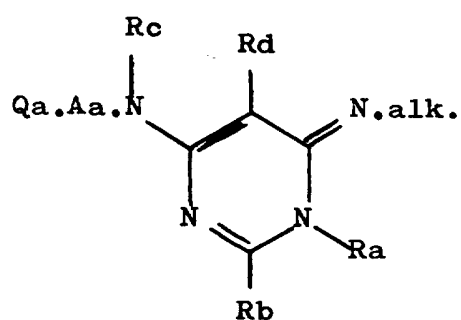
Ia



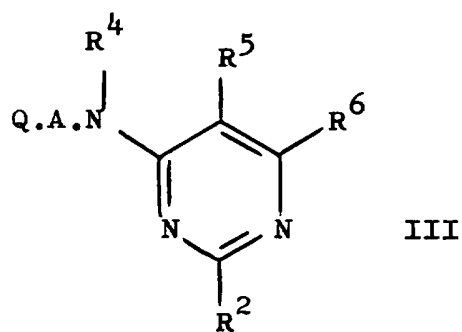
Ib



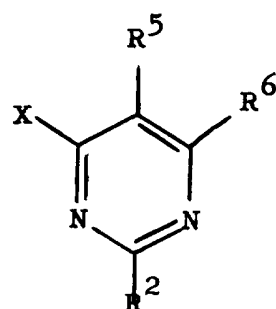
II



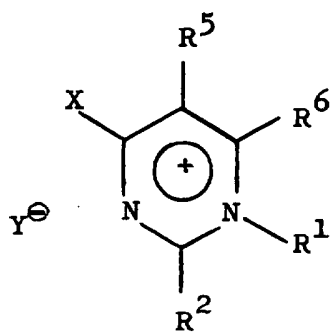
IIa



III

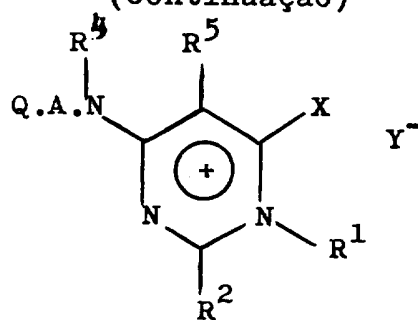


IV



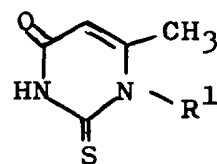
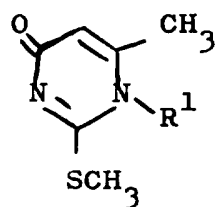
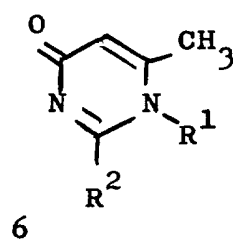
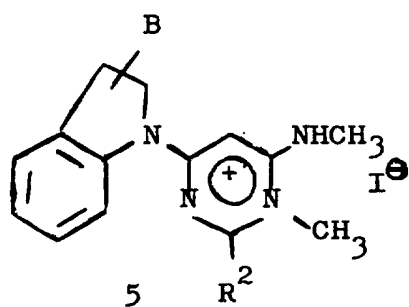
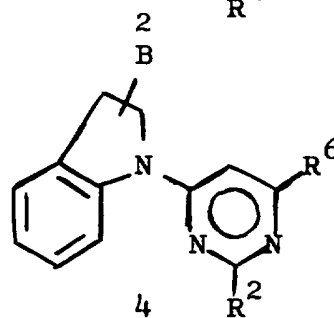
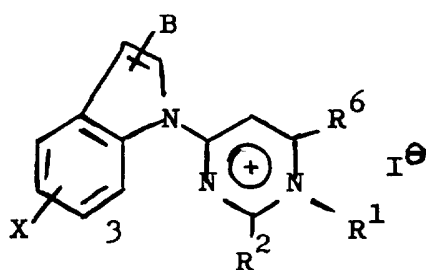
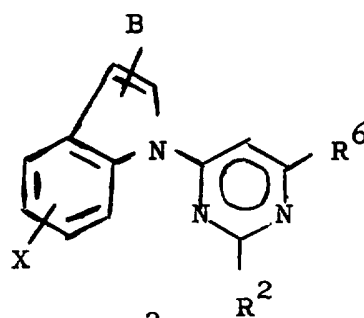
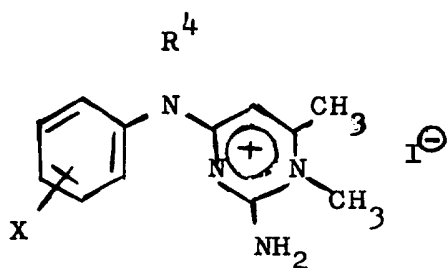
V

FÓRMULAS QUÍMICAS
(Continuação)



VI

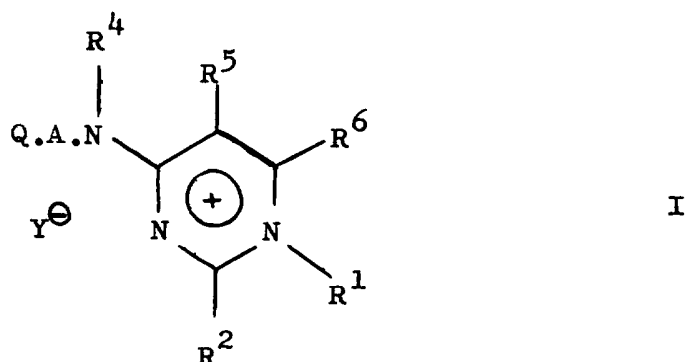
FÓRMULAS QUÍMICAS
(continuação)



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um derivado de amino pirimidina da fórmula geral I



em que R^1 é alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_3-C_6), ciclo-alquilo (C_4-C_7), fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) ou ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4); um de R^2 e R^6 é um grupo básico seleccionado entre amino, alquil (C_1-C_6)-amino, di-alquilamino de até 8 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino e morfolino; e o outro de R^2 e R^6 é hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), fenilo, fenil alquilo (C_1-C_4), ciclo-alquilo (C_3-C_6) ou ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4); ou R^2 e R^6 são ambos grupos básicos independentemente seleccionados entre os grupos básicos anteriormente definidos; e R^5 é hidrogénio, alquilo (C_1-C_4) ou alquenilo (C_3-C_6);

ou R^2 é um grupo básico como definido anteriormente, e R^5 e R^6 em conjunto formam um radical alquileno (C_3-C_6) ou em conjunto com os átomos de carbono anexos do anel pirimidina, completam um anel benzeno;

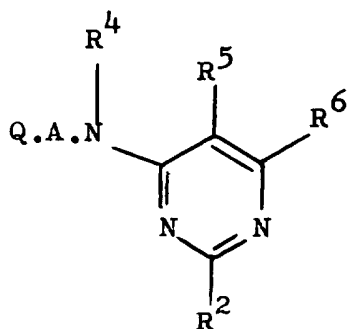
R^4 é hidrogénio, ciclo-alquil(C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6) ou fenil-alquilo (C_1-C_4); ou R^4 é um alquileno (C_1-C_4) ou alquenileno (C_2-C_4) ligado ao átomo de azoto do grupo Q.A.N-, podendo qualquer dos grupos de ligação suportar opcionalmente um substituinte alquilo

(C₁-C₄), fenilo ou fenil-alquilo (C₁-C₄) e podendo qualquer desses grupos de ligação completar consequentemente um anel que inclui dois átomos de carbono adjacentes de Q, os átomos de carbono de A e o átomo de azoto adjacente do grupo -A.N-; A é uma ligação directa ao grupo -N(R⁴)- ou é alquilenos (C₁-C₆) ou é oxi-alquilenos (C₂-C₆) no qual o grupo oxi está distanciado pelo menos dois átomos de carbono do grupo -N(R⁴)-; Q é um radical piridilo, furilo, tienilo ou fenilo;

Y é um anião fisiologicamente aceitável;

e em que qualquer um ou mais dos radicais fenilo ou benzeno pode opcionalmente ser insubstituído ou suportar um ou mais substituintes independentemente seleccionados entre halogéneo, alquilo (C₁-C₄), alquilenos (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), ciano, trifluorometilo, nitro, carboxi, alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino com até 6 átomos de carbono, alquil (C₁-C₄)-tio, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo e alquilenos (C₁-C₄)-dioxi; mas excluindo os compostos em que:

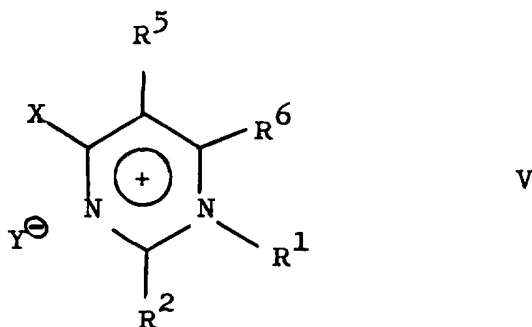
- a) R¹ é alquilo, R² é amino ou alquilamino, R⁴ é hidrogénio, ou alquilo, R⁵ é hidrogénio ou alquilo, R⁶ é hidrogénio ou fenilo suportando eventualmente um substituinte alquilo ou alcoxi, A é uma ligação directa e Q é fenilo suportando eventualmente um substituinte alquilo ou alcoxi;
 - b) R¹ é metilo ou etilo, R² é amino, R⁴ e R⁵ são hidrogénio, R⁶ é metilo e Q.A- é fenilo insubstituído; ou
 - c) R¹, R⁵ e R⁶ são metilo, R² é metilamino, R⁴ é hidrogénio, e Q.A- é 3,5-dimetil-fenilo; R² é metil-tio, R¹, R⁴ e R⁶ são metilo; e, em qualquer dos quais, Y tem o significado anterior, caracterizado por
- a) se fazer reagir um composto amínico da fórmula III



III

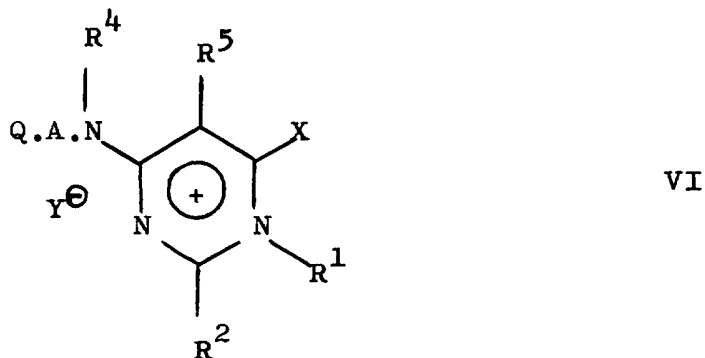
com um agente de alquilação da fórmula $R^1.Z$ na qual Z é um grupo removível adequado;

b) se fazer reagir um sal de pirimidínio da fórmula V



em que X é um grupo removível adequado, com uma amina da fórmula $Q.A.N(R^4)H$; ou

c) para os compostos em que R^6 é amino, alquilamino (C_1-C_6) dialquilamino com até 6 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino ou morfolino, se fazer reagir um sal de pirimidínio da fórmula geral VI:

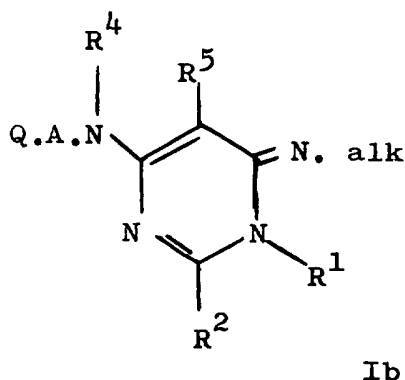
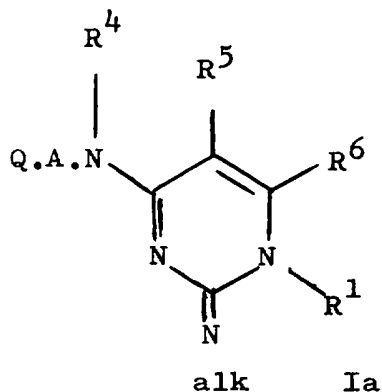


em que X é um grupo removível adequado com a amina apropriada seleccionada entre amonia, alquilamina (C_1-C_6), dialquilamina com até 6 átomos de carbono, pirrolidina, piperidina e morfolina, ou um seu sal com um ácido alcanóico (C_1-C_4);

em seguida quando um anião oposto diferente Y é necessário, fazer-se reagir o composto de fórmula I com um sal de metal adequado com o anião oposto desejado ou se submeter o composto de fórmula I a permuta de iões com uma resina básica na forma do seu sal com o anião oposto desejado.

- 2ª -

Processo para a preparação de uma forma não iónica de um composto de fórmula I possuindo a estrutura Ia ou Ib:



(ou uma sua estrutura tautomérica quando R^4 é hidrogénio ou quando o outro de R^2 e R^6 é amino ou alquilamino), em que "alk" representa alquilo (C_1-C_6) e R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 têm as significações anteriores, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula I em que um de R^2 ou R^6 é amino ou alquilamino (C_1-C_6), e o outro de R^2 e R^6 , e R^1 , R^4 , R^5 , Q, A e Y têm quaisquer das significações respectivas definidas anteriormente, por tratamento com uma base forte tal como um hidróxido de amónio quaternário (e especialmente uma na forma de uma resina macro-reticular) para se obter as formas de base anidras não iónicas correspondentes das fórmulas Ia ou Ib respectivamente.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que R^1 é metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, heptilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-2-propenilo, pentenilo, ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclo-pentenilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, fenilo, benzilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, ciclo-propil-metilo, ciclo-pentil-metilo, ciclo-hexil-metilo ou 2-(ciclo-hexil)etilo; um de R^2 e R^6 é um grupo básico seleccionado entre amino, metilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, metilpropilamino, dipropilamino, pirrolidino, piperidino e morfolino; e o outro de R^2 e R^6 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo,

~~SECRET~~

butilo, isobutilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-2-propenilo, pentenilo, metoximetilo, etoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, fenilo, benzilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclo-hexilometilo, 2-(ciclo-hexil)etilo; ou R^2 e R^6 são ambos grupos básicos independentemente seleccionados entre os grupos básicos anteriores; e R^5 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo ou pentenilo; ou R^2 é um grupo básico como definido anteriormente, e R^5 e R^6 em conjunto formam trimetileno, tetrametileno, pentametileno ou um grupo da fórmula $-\text{CH}_2.\text{C}(\text{CH}_3)_2.\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2.\text{C}(\text{CH}_3)_2.\text{CH}_2.\text{CH}_2-$, R^5 e R^6 em conjunto com os átomos de carbono anexos do anel pirimidina, completam um anel benzeno;

R^4 é hidrogénio, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclo-hexil-metilo ou 2-(ciclo-hexil)etilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pentenilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, benzilo, 1-feniletilo e 2-feniletilo; ou R^4 é metileno, etilideno, etileno, isopropilideno, trimetileno, tetrametileno, vinileno, ou 1,3-propenileno ligado ao átomo de azoto do grupo Q.A.N-, podendo qualquer dos grupos de ligação suportar opcionalmente um substituinte metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, benzilo, 1-feniletilo ou 2-feniletilo e podendo qualquer desses grupos de ligação completa consequentemente um anel que inclui dois átomos de carbono adjacentes de Q, os átomos de carbono de A e o átomo de azoto adjacente do grupo -A.N.-;

A é uma ligação directa ao grupo $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ou é metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, qualquer dos quais pode eventualmente suportar um ou dois substituintes metilo, ou A é oxi-etileno, oxi-trimetileno, metileno-oxi-etileno ou etileno-oxi-etileno, qualquer dos quais pode eventualmente suportar um ou dois substituintes metilo;

Q tem as significações anteriores; Y é um anião fisiologicamente aceitável; e em que qualquer um ou mais dos radicais fenilo ou benzeno referidos pode eventualmente ser insubstituído ou suportar um ou mais substituintes independentemente seleccionados en-

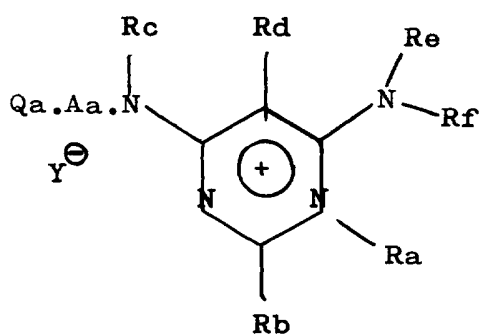
tre flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, alilo, 2-metil-2-propenilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, carboxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilenodioxo e isopropilidenodioxo.

- 4ª -

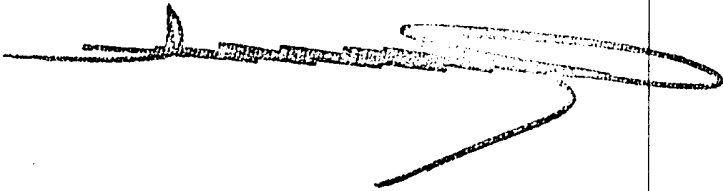
Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por se obter um composto em que R^4 é alquilo (C_1-C_6), A é uma ligação directa e Q é seleccionado entre fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 2-carboxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-metil-tiofenilo, 2,5-dinitrofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dibromofenilo e 3,5-dimetoxifenilo; ou o grupo da fórmula $Q.A.N(R^4)-$ é seleccionado entre 1-indolilo, 3-metil-1-indolilo, 3-etil-1-indolilo, 3-propil-1-indolilo, 5-bromo-1-indolilo, 5-cloro-1-indolilo, 5-fluor-1-indolilo, 5-metil-1-indolilo, 5-metoxi-1-indolilo, 1-indolinilo, 3-metil-1-indolinilo, 3-etil-1-indolinilo, 3-isopropil-1-indolinilo e 1-indolinilo.

- 5ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se obter um composto da fórmula II:



em que Ra é alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_3-C_6), fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4), ciclo-alquilo (C_3-C_6), ou ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4); Rb é alquilo (C_1-C_6), fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4), ciclo-alquilo (C_3-C_6) ou ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), amino, alquilamino (C_1-C_4) ou dialquilamino com até 6 átomos de carbono; Rc é hidrogénio, cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo



(C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₃-C₆), alquinilo (C₃-C₆) ou fenil-alquilo (C₁-C₄); ou Rc é alquilenilo (C₁-C₄) ou alquilenilo (C₂-C₄) ligado ao átomo de azoto do grupo Qa.Aa.N-, podendo qualquer dos grupos de ligação suportar opcionalmente um substituinte alquilo (C₁-C₄), fenilo, ou fenil-alquilo (C₁-C₄) e podendo qualquer desses grupos de ligação completar consequentemente um anel incluindo dois átomos adjacentes de carbono de Q, os átomos de A e o azoto do grupo -Aa.N-; Rd é hidrogénio; Re e Rf são independentemente seleccionados entre hidrogénio e alquilo (C₁-C₄), ou em conjunto formam alquilenilo (C₃-C₆); Qa é fenilo ou piridilo; Aa é uma ligação directa ao grupo -NRc-; Y é um anião fisiologicamente aceitável; e em que qualquer um ou mais dos referidos radicais fenilo pode opcionalmente ser insubstituído ou suportar um ou mais substituintes independentemente seleccionados entre halogénio, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄).

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter um composto em que Ra é metilo, etilo, butilo, fenilo ou ciclo-hexilo, Qa é fenilo opcionalmente substituído como definido na reivindicação 5, e Rc é metilo ou etilo.

- 7ª -

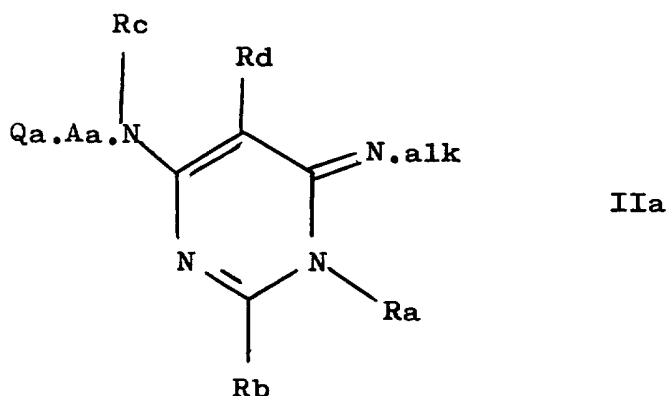
Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter um composto em que Qa é fenilo; Aa é uma ligação directa ao grupo -N(Rc)-; Ra é alquilo (C₁-C₇) ou alquenilo (C₃-C₆); Rb é alquilo (C₁-C₄); Rc é hidrogénio, alquilo (C₁-C₆), ciclo-alquil (C₃-C₆) metilo ou alquenilo (C₃-C₆); ou Rc é alquilenilo (C₂-C₄) ou alquilenilo (C₂-C₄) completando um anel incluindo dois átomos adjacentes de carbono do anel benzeno Qa e o átomo de azoto do grupo -N(Rc)-; Rd é hidrogénio ou alquilo (C₁-C₄); Re e Rf são independentemente seleccionados entre hidrogénio e alquilo (C₁-C₄); Y é um anião fisiologicamente aceitável; e em que o anel benzeno Qa pode opcionalmente ser insubstituído ou suportar um ou dois substituintes independentemente seleccionados entre halogénio, alquilo (C₁-C₄) e alcoxi (C₁-C₄).

- 8* -

Processo de acordo com a reivindicação 7 caracteriza-
do por se obter um composto em que Qa é fenilo; Aa é uma ligação
directa ao grupo -N(Rc)-; Ra é metilo ou etilo; Rb é metilo,
etilo ou propilo; Rc é etilo; ou Rc é etileno, ou vinileno com-
pletando um anel de indolina ou indol, respectivamente, incluín-
do dois átomos de carbono adjacentes do anel benzeno Qa e o áto-
mo de azoto do grupo -N(Rc)-; Rd é hidrogénio ou metilo; Re é
hidrogénio e Rf é metilo ou etilo; Y é um anião fisiologicamente
aceitável; e em que o anel benzeno Qa pode opcionalmente ser in-
substituído ou suportar um ou dois substituintes independente-
mente seleccionados entre fluor, cloro, bromo, metilo e metoxi.

- 9* -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracteriza-
do por se obter o composto não iónico de fórmula geral IIa:



na qual Ra, Rb, Rc, Rd, Aa e Qa têm qualquer das significações
anteriores e "alk" representa alquilo (C₁-C₄), a partir do com-
posto de fórmula geral II.

- 10* -

Processo de acordo com as reivindicações 1, 5 ou 7 nas
quais Y é seleccionado entre halogenetos, sulfato, fluoroborato,
fosfato, nitrato, acetato, benzoato, butirato, citrato, tartra-
to, dibenzoiltartrato, fumarato, trifluoroacetato, meto-sulfato
e p-tolueno-sulfonato.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-se por se obter um composto em que Y é um ião halogeneto e o catião oposto de pirimidínio é seleccionado entre

1,6-dimetil-2-metilamino-4-N-metilanilino-pirimidinio,
1,2-dimetil-6-metilamino-4-N-etilanilino-pirimidinio,
1,2-dimetil-4-(1-indolil)-6-metilamino-pirimidinio,
1,2-dimetil-4-(3-metil-1-indolil)-6-metilamino-pirimidinio,
1,2-dimetil-4-(3-etil-1-indolil)-6-metilamino-pirimidinio,
2-etil-4-(3-etil-1-indolil)-1-metil-6-metilamino-pirimidinio,
1,2-dimetil-6-metilamino-4-(3-propil-1-indolil)pirimidinio,
iodeto de 1,2-dimetil-4-(3-metil-1-indolinil)-6-metilamino-pirimidinio.

e

1,2-dimetil-4-(3-etil-1-indolil)-6-metilamino-pirimidinio.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-se por o composto ser cloreto ou iodeto de 1,2-dimetil-6-metilamino-4-N-etilanilino-pirimidinio.

- 13ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto seleccionado entre um composto de fórmula I quando preparado de acordo com a reivindicação 1, uma sua forma não iónica possuindo a fórmula Ia ou Ib (ou uma sua forma tautomérica) quando preparado de acordo com a reivindicação 2 e uma forma não iónica do composto de fórmula I possuindo a fórmula IIa; em associação com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade dos pedidos britânicos apresentados em 21 de Abril de 1989 e em 8 de Maio de

1989, sob os N^os. 8909054.2 e 8910548.0, respectivamente.

Lisboa, 20 de Abril de 1990

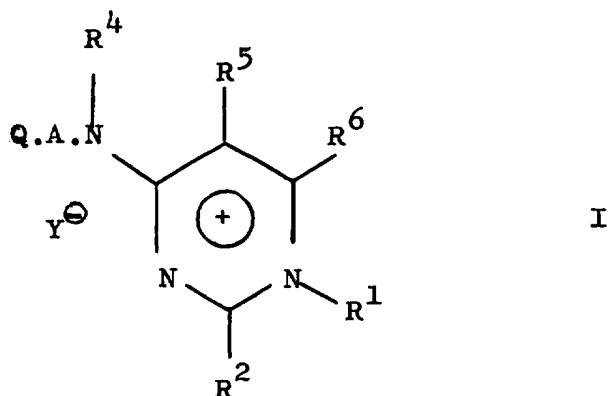
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the text of the official agent.

R E S U M O

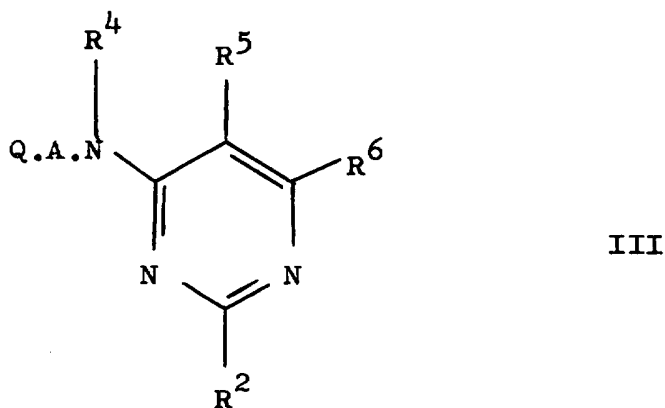
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de amino pirimidina da fórmula geral I



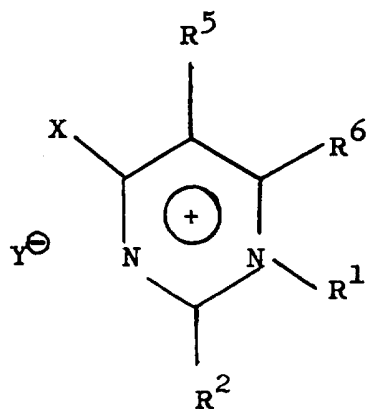
que compreende nomeadamente

a) fazer-se reagir um composto amínico da fórmula III



com um agente de alquilação da fórmula $R^1.Z$ na qual Z é um grupo removível adequado ou

b) fazer-se reagir um sal de pirimidínio da fórmula V



V

em que X é um grupo removível adequado, com uma amina da fórmula Q.A.N(R⁴)H.