

(11) Número de Publicação: **PT 1483247 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 239/46 (2007.10) **C07D 239/32** (2007.10)
A61K 31/505 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.03.13	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653 LUXEMBOURG	LU
(30) Prioridade(s): 2002.03.13 US 363544 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2004.12.08	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2009.06.24 159/2009	DONALD J. KYLE R. RICHARD GOEHRING SAM F. VICTORY	US US US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS POR ARILO E A SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS POR ARILO E A SUA UTILIZAÇÃO"

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

A presente invenção encontra-se inserida no campo da química médica. Em particular, a presente invenção diz respeito a novas pirimidinas substituídas por arilo e à verificação de que estes compostos são bloqueadores dos canais do sódio (Na^+).

Técnica Relacionada

Diversas classes de fármacos úteis sob o ponto de vista terapêutico, incluindo anestésicos locais tais como lidocaína e bupivacaína, antiarrítmicos tais como propafenona e amioclarona, e anticonvulsivantes tais como lamotrigina, fenitoína e carbamazepina, têm sido indicados como partilhando um mecanismo de acção comum pelo bloqueio ou modulação da actividade dos canais do Na^+ (Catterall, W.A., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Julga-se que estes agentes actuam pela interferência com o influxo rápido dos iões Na^+ .

Recentemente, foram indicados outros bloqueadores dos canais do Na^+ tais como BW619C89 e lifarizina como sendo neuroprotectores em modelos animais de isquemia global e focal e encontram-se presentemente em ensaios clínicos (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115:1425-1432 (1995)).

A actividade neuroprotectora dos bloqueadores dos canais do Na⁺ é devida à sua eficácia na redução da concentração extracelular do glutamato durante a isquémia mediante a inibição da libertação desse neurotransmissor aminoácido excitotóxico. Estudos demonstraram que, ao contrário dos antagonistas do receptor do glutamato, os bloqueadores dos canais do Na⁺ previnem danos hipóxicos na matéria branca de mamíferos (Stys *et al.*, *J. Neurosci.* 12:430-439 (1992)). Desse modo, eles podem oferecer vantagens para o tratamento de determinados tipos de enfartes ou apoplexias ou trauma neuronal em que o dano relativamente aos tractos de matéria branca é proeminente.

Um outro exemplo de utilização clínica de um bloqueador dos canais do Na⁺ é o riluzole. Tem-se verificado que esse fármaco prolonga a sobrevivência em um subconjunto de doentes com ALS (Bensimm *et al.*, *New Engl. J. Med.* 330:585-591 (1994)) e foi subseqüentemente aprovado pelo FDA para o tratamento de ALS. Além dos usos clínicos mencionados anteriormente, a carbamazepina, a lidocaína e a fenitoína são utilizadas ocasionalmente para tratar dor neuropática, tal como a proveniente de neurologia trigeminal, neuropatia diabética e outras formas de danos dos nervos (Taylor e Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)), e a carbamazepina e a lamotrigina têm sido utilizadas para o tratamento da depressão maníaca (Denicott *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 55:70-76 (1994)). Além disso, com base em uma série de semelhanças entre a dor crónica e os zumbidos, (Moller, A. R. *Am. J. Otol.* 18:577-585 (1997); Tonndorf, *J. Hear. Res.* 28:271-275 (1987)) foi proposto que os zumbidos deviam ser considerados como uma forma de sensação de dor crónica (Simpson, J.J. e Davies, E. W. *Tips.* 20:12-18 (1999)). Na verdade, mostrou-se que a lignocaína e a carbamazepina são

eficazes no tratamento dos zumbidos (Majumdar, B. *et al.*, *Clin. Otolaryngol.* 8:175-180 (1983); Donalson, I. *Laryngol. Otol.* 95:947-951 (1981)).

Estabeleceu-se que existem pelo menos cinco ou seis sítios dos canais do Na⁺ sensíveis à tensão que ligam especificamente neurotoxinas (Catterall, W.A., *Science* 242:50-61 (1988)). Estudos revelaram ainda que os antiarrítmicos terapêuticos, os anticonvulsivantes e os anestésicos locais cujas acções são mediadas pelos canais do Na⁺, exercem a sua acção mediante interacção com o lado intracelular dos canais do Na⁺ e inibem alostericamente a interacção com o sítio 2 do receptor da neurotoxina (Catterall, W.A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 10:15-43 (1980)).

Existe a necessidade na arte de novos compostos que sejam bloqueadores potentes dos canais do sódio, e sejam, por consequência, úteis para o tratamento de um grande número de situações do sistema nervoso central, incluindo a dor.

Sumário da Invenção

A presente invenção diz respeito a novas pirimidinas substituídas por arilo de fórmula geral I.

De igual modo, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas úteis para o tratamento de perturbações que respondem ao bloqueio dos canais do ião sódio, que contêm uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I em uma mistura com um ou mais veículos ou diluentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Formas de realização adicionais e vantagens da presente invenção serão indicadas em parte na memória descritiva que se segue, e em parte serão óbvias a partir dessa mesma memória descritiva, ou podem ser depreendidas pela prática da presente invenção. As formas de realização e as vantagens da presente invenção serão realizadas e alcançadas por meio dos elementos e associações especialmente indicadas nas reivindicações anexas.

A presente invenção diz igualmente respeito à verificação de que as pirimidinas substituídas por arilo representadas pela fórmula geral I actuam como bloqueadores dos canais do ião sódio (Na^+).

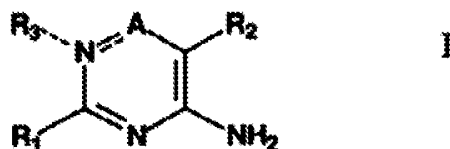
Um aspecto da presente invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula geral I que actua como bloqueador dos canais do sódio para a preparação de um medicamento para o tratamento de perturbações que respondem ao bloqueio dos canais do sódio em um mamífero que sofre de um excesso de actividade dos referidos canais.

Um outro aspecto da presente invenção consiste em proporcionar a utilização de um composto de fórmula geral I para a preparação de um medicamento para o tratamento, a prevenção ou a melhoria de perda neuronal na sequência de isquémia global e focal; o tratamento, a prevenção ou a melhoria da dor que inclui dor aguda e crónica, e da dor neuropática; o tratamento, a prevenção ou a melhoria de convulsões e situações neurodegenerativas; o tratamento, a prevenção ou a melhoria de depressão maníaca; a utilização como anestésicos locais e antiarrítmicos, e o tratamento de zumbidos.

Deve entender-se que tanto a descrição geral anterior como a descrição de pormenor que se segue são meramente exemplificativas e explicativas e não devem ser restritivas da invenção tal como reivindicada.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Os novos compostos de acordo com a presente invenção são pirimidinas substituídas por arilo representadas pela fórmula geral I:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou um seu solvato, na qual:

o símbolo A representa um grupo C=O ou um grupo de fórmula geral C-R₄; na qual:

quando o símbolo A representa um grupo C=O, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação simples e o símbolo R₃ encontra-se presente;

quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral C-R₄, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação dupla e o grupo representado pelo símbolo R₃ não se encontra presente; e

o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆;

o símbolo R₁ é escolhido de entre o grupo que consiste em:

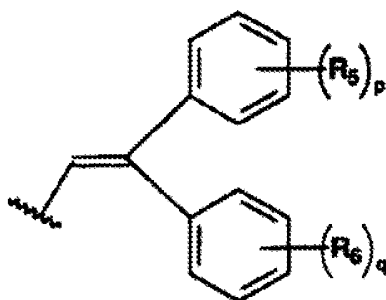
- (i) fenoxifenilo;
- (ii) benziloxifenilo;
- (iii) feniltiofenilo;
- (iv) benziltiofenilo;
- (v) naftalenilo;

em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) a (iv), e qualquer parte do anel de (v) são opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ;

e com a condição de quando:

o símbolo R_1 representa um grupo naftalenilo e o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C-R_4$, em que o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 não representa:

- (i) um átomo de hidrogénio ou
- (ii) um grupo alquilo C_{1-6} ;
- (vi)

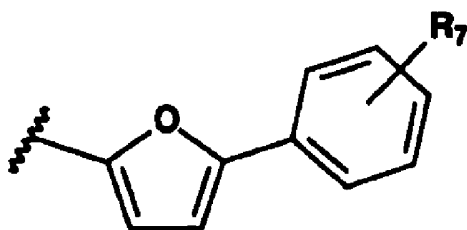


na qual os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4;

com a condição de quando:

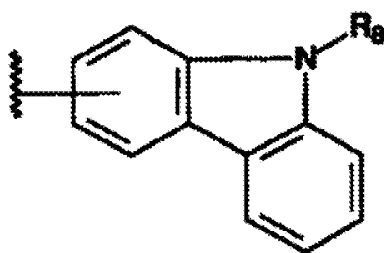
(a) o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C-R_4$, na qual o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 não representa:

- (i) um átomo de hidrogénio ou
- (ii) um grupo alquilo C_{1-6} ;
- (vii)



na qual o símbolo R_7 representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; e

(viii)



na qual o símbolo R_8 representa um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_2 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

(i) um átomo de hidrogénio;

(ii) um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; e

(iii) um grupo benzilo, opcionalmente substituído por: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; e encontra-se apenas presente quando o símbolo A representa um grupo C=O.

Quanto ao símbolo R_1 , o componente fenilo dos radicais fenoxifenilo, feniltiofenilo, benziloxifenilo e

benziltiofenilo pode encontrar-se ligado ao núcleo da pirimidina na posição 2, 3 ou 4 (isto é, *orto*, *meta* ou *para*, respectivamente) do radical fenilo. De preferência, o radical fenilo encontra-se ligado ao núcleo da pirimidina através da posição 3 ou 4 (isto é, *meta* ou *para*, respectivamente).

Quando o símbolo R_1 representa um grupo naftalenilo, os substituintes opcionais do mesmo podem ocupar qualquer posição disponível do núcleo naftalenilo, em relação ao seu ponto de ligação ao núcleo da pirimidina.

Os compostos preferidos de fórmula geral I são aqueles em que o símbolo A representa um grupo C=O. O símbolo R_1 é escolhido de entre grupos fenoxifenilo ou benziloxifenilo, os quais podem ser eventualmente substituídos no anel arilo terminal por um ou mais de entre: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 é escolhido de entre átomos de hidrogénio ou grupos benzilo opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; em que se aplicam as condições descritas anteriormente; e o símbolo R_3 é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

Os compostos particularmente preferidos de fórmula geral I são também aqueles em que o símbolo A representa um grupo C=O; o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo benzilo, eventualmente substituído

por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; e o símbolo R_3 é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

Os compostos preferidos de fórmula geral I são também aqueles em que o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C=R_4$. O símbolo R_1 é escolhido de entre grupos fenoxifenilo ou benziloxifenilo, os quais podem ser eventualmente substituídos por um anel arilo terminal por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 é escolhido de entre átomos de hidrogénio ou grupos benzilo, opcionalmente substituído por um ou mais de entre: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} , em que se aplicam as condições descritas anteriormente.

Os compostos de fórmula geral I especialmente preferidos, em que o símbolo A representa um grupo $C=R_4$, são aqueles em que: o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio; e o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

Os compostos de fórmula geral I especialmente preferidos, em que o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C-R_4$, são aqueles em que: o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo eventualmente substituído por átomos de halogéneo; o símbolo R_2 representa um grupo

benzilo eventualmente substituído por átomos de halogéneo; e o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} .

Para as finalidades da presente invenção, o termo "alquilo" significa uma cadeia carbonada em C_{1-10} linear ou ramificada, de preferência uma cadeia carbonada em C_{1-6} . Os grupos alquilo apropriados incluem, mas sem ficarem limitados a estes, os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.-butilo, 3-pentilo, hexilo e octilo.

O termo "arilo" significa um sistema de anel aromático mono- ou policíclico em C_{6-14} . Grupos arilo carbocíclicos apropriados podem ser escolhidos de entre, mas sem ficarem limitados a estes, os grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo e fluorenilo. Os grupos arilo carbocíclicos particularmente preferidos são 1benzeno e naftaleno.

O termo "heteroarilo" significa sistemas de anel aromático monocíclico com 3 a 7 membros ou policíclico com 7 a 14 membros, contendo, independentemente, um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre. Os grupos heteroarilo apropriados podem ser escolhidos de entre, mas sem ficarem limitados a estes, indole, piridina, carbazole, imidazole, furano e similares. Os grupos heteroarilo preferidos são piridina, carbazol, furano e imidazole.

Os heterociclos não aromáticos que são apropriados para utilização na presente invenção incluem, mas sem ficarem limitados a estes, pirrolidina, piperidina e morfina.

Compostos preferidos exemplificativos que pode ser utilizados neste processo da presente invenção incluem, sem limitação:

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-pirimidin-4-ona;
2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-5-(2-clorobenzil)-pirimidin-4-ona;

2-fenil-6-amino-5(2-clorobenzil)-pirimidin-4-ona; e
2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-4-terc.-butil-6-aminopirimidin-4-ona;

bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Pretende-se que a presente invenção descrita na memória descritiva englobe todos os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos descritos. Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem, mas sem carácter limitativo, sais metálicos tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de cézio e similares; metais alcalino terrosos tais como sal de cálcio, sal de magnésio e similares; sais de uma amina orgânica tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina e similares; sais de ácidos inorgânicos tais como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares; sais de ácidos orgânicos tais como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartarato e similares; sulfonatos tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; sais de aminoácidos tais como arginato, asparginato, glutamato e similares.

A presente invenção descrita na presente memória descritiva diz igualmente respeito aos produtos metabólicos

in vivo dos compostos descritos. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e similares do composto administrado, principalmente devidos a processos enzimáticos. Por consequência, a presente invenção encontra-se relacionada com compostos produzidos por um processo que compreende fazer contactar um composto de acordo com a presente invenção com um mamífero durante um intervalo de tempo suficiente para se produzir um seu produto metabólico. Tais produtos são identificados de um modo característico mediante preparação de um composto radiomarcado de acordo com a presente invenção, administração do mesmo por via parentérica em uma dose detectável a um animal tal como um rato, um murganho, uma cobaia, um macaco ou um homem, deixando decorrer um intervalo de tempo suficiente para que o metabolismo ocorra e isolamento dos seus produtos de conversão a partir da urina, do sangue ou de outras amostras biológicas.

A invenção descrita na presente memória descritiva diz igualmente respeito aos compostos descritos que são marcados isotopicamente por terem um ou mais átomo(s) substituído(s) por um átomo com uma massa atômica ou um número de massa diferente. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos descritos incluem isótopos do hidrogénio, do carbono, do azoto, do oxigénio, do fósforo, do flúor e do cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F ; e ^{36}Cl , respectivamente.

Alguns dos compostos descritos na presente memória descritiva podem conter um ou mais centro(s) assimétrico(s) e podem, desse modo, dar origem a enantiómeros, diastereómeros e outras formas estereoisoméricas. A presente invenção pretende também incorporar todas essas

formas possíveis bem como as suas formas racémicas ou desdobradas e as suas misturas. Quando os compostos descritos na presente memória descritiva contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que se especifique de outro modo, pretende-se que incluam tanto isómeros geométricos E como Z. Pretende-se que igualmente todos os tautómeros sejam englobados pela presente invenção.

Tal como utilizado na presente memória descritiva, o termo "estereoisómeros" é um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem apenas no que toca à orientação dos seus átomos no espaço. Inclui enantiómeros e isómeros dos compostos com mais de um centro de quiralidade que não são imagens do espelho um do outro (diastereómeros).

A expressão "centro de quiralidade" refere-se a um átomo de carbono ao qual se encontram ligados quatro grupos diferentes.

O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não é sobreponível com a sua imagem no espelho e, desse modo, opticamente activa em que o enantiómero roda o plano da luz polarizada em uma direcção e a sua imagem no espelho roda o plano da luz polarizada na direcção oposta.

O termo "racémico" refere-se a uma mistura em partes iguais de enantiómeros e que é eventualmente inactiva.

O termo "desdobramento" refere-se à separação ou à concentração ou à depleção de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula. A frase "excesso

enantiomérico" refere-se a uma mistura em que um enantiómero se encontra presente em uma concentração maior do que a sua molécula imagem no espelho.

A presente invenção diz igualmente respeito à utilização para a preparação de um medicamento para o tratamento de perturbações que respondem ao bloqueio dos canais do sódio em mamíferos que sofrem do mesmo. Especificamente, o uso da presente invenção que utiliza os compostos de pirimidina de fórmula geral I, sem as condições descritas anteriormente, pode consistir na preparação de um medicamento para o tratamento de seres humanos ou de animais de companhia, tais como cães e gatos. Os compostos de pirimidina especialmente preferidos de fórmula geral I, para utilização no primeiro aspecto da presente invenção são aqueles que foram definidos anteriormente, sem as condições descritas antes.

A eficácia dos compostos para a utilização na presente invenção é determinada por ensaios electrofisiológicos em neurónios dissociados do hipocampo para determinar a actividade bloqueadora dos canais do sódio. Esses compostos são também eventualmente ensaiados quanto à ligação aos canais neurais do sódio dependente da voltagem utilizando membranas de prosencéfalo de rato e [³H]BTX-B.

Os canais do sódio são grandes proteínas transmembranares que são expressas em diversos tecidos. Elas são canais sensíveis à tensão e são responsáveis pelo aumento rápido da permeabilidade do Na⁺ como resposta à despolarização associada com a acção potencial em muitas células excitáveis incluindo músculos, nervos e células cardíacas.

Um outro aspecto da utilização da presente invenção é a verificação do mecanismo de acção dos compostos descritos na presente memória descritiva como bloqueadores específicos dos canais do Na⁺. Com base na observação desse mecanismo, esses compostos são contemplados como sendo úteis na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de perda neuronal devida à isquémia focal ou global, e no tratamento ou na prevenção de perturbações neurodegenerativas que incluem ALS, ansiedade e epilepsia. Eles são também considerados como sendo eficazes na preparação do medicamento para o tratamento, a prevenção ou a melhoria de dor neuropática, dor cirúrgica, dor crónica e zumbidos. Os compostos são também considerados como sendo úteis como antiarrítmicos, anestésicos e depressivos antimaniacos.

A presente invenção diz respeito à utilização dos compostos de fórmula geral I que são bloqueadores dos canais do sódio sensíveis à tensão. De acordo com a presente invenção, os compostos que possuem propriedades bloqueadoras preferidas dos canais do sódio exibem uma CI₅₀ de cerca de 100 µM ou inferior do ensaio electrofisiológico descrito na presente memória descritiva. De preferência, os compostos de acordo com a presente invenção exibem uma CI₅₀ igual a 10 µM ou inferior. Mais preferivelmente, os compostos de acordo com a presente invenção exibem uma CI₅₀ de cerca de 1,0 µM ou inferior. Os ensaios de ligação electrofisiológicos seguintes podem ser utilizados para ensaiar os compostos de acordo com a presente invenção quanto à sua actividade bloqueadora dos canais do Na⁺.

Ensaio de Ligação In vitro:

A capacidade dos compostos de acordo com a presente invenção para modular quer o sítio 1 ou o sítio 2 dos canais do Na⁺ foi determinada seguindo os processos completamente descritos em Yasushim *J. Biol. Chem.* 261:6149-6152 (1986) e Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23:350-358 (1983), respectivamente. Utilizaram-se membranas de prosencéfalo de rato como fontes de proteína dos canais do Na⁺. Conduziram-se ensaios de ligação em 130 µM de cloreto de colina à temperatura de 37°C durante 60 minutos de incubação com [³H]saxitoxina e [³H]batracotoxina como radioligandos para o sítio 1 e o sítio 2, respectivamente.

Farmacologia In vivo:

Podem ensaiar-se os compostos de acordo com a presente invenção quanto à sua actividade anticonvulsivante *in vivo* após injeção i.v., p.o. ou i.p. utilizando um número de ensaios anticonvulsivantes em murganhos, incluindo o ensaio da apoplexia fulminante por electrochoque máximo (MES). Induzem-se apoplexias fulminantes por electrochoque máximo em murganhos machos NSA com um peso compreendido entre 15 e 20 g e ratos machos Sprague-Dawley com um peso compreendido entre 200 e 225 g pela aplicação de corrente (50 mA, 60 impulsos/segundo, amplitude do impulso igual a 0,8 msegundo, duração 1 segundo, D.C., murganhos; 99 mA, 125 impulsos/segundo, amplitude do impulso igual a 0,8 msegundo, duração 2 segundos, D.C., ratos) utilizando um dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Restringiram-se os murganhos medianteagrafamento da pele livre da sua superfície dorsal e mantiveram-se suavemente contra as duas córneas eléctrodos córneos revestidos com soro fisiológico. Deixaram-se os ratos com movimento livre no topo da bancada

de laboratório e utilizaram-se eléctrodos tipo clipe de orelha ("ear-clip"). Aplicou-se corrente e observaram-se os animais durante um intervalo de tempo de até 30 segundos quanto à ocorrência de uma resposta extensora tónica dos membros posteriores. Define-se uma apoplexia fulminante tónica como uma extensão do membro posterior com excesso de 90 graus em relação ao plano do corpo. Os resultados são tratados de uma maneira quantitativa.

Pode ensaiar-se os compostos quanto à sua actividade antinociceptiva no modelo de formalina tal como descrito em Hunskaar, S., O. B. Fasmer, e K. Hole, J. Neurosci. Methods 14:69-76 (1985). Em todas as experiências utilizaram-se murganhos machos Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan, San Diego, CA). Retirou-se a comida no dia da experiência. Colocaram-se os murganhos em frascos de Plexiglass durante pelo menos 1 hora para os acomodar ao meio ambiente. Após o período de acomodação os murganhos foram pesados e administraram-se-lhes quer o composto de interesse por via i.p. ou p.o. quer o volume apropriado de veículo (Tween-80 a 10%). Quinze minutos após a dosagem i.p. e 30 minutos após a dosagem p.o. injectaram-se os murganhos com a formalina (20 μ L de solução de formaldeído a 5% em soro fisiológico) na superfície dorsal da pata traseira direita. Transferiram-se os murganhos para frascos de Plexiglass e monitorizaram-se quanto à quantidade de tempo gasta em lambedelas ou mordidelas na pata injectada. Registaram-se os períodos de lambedela e mordidela a intervalos de 5 minutos durante 1 hora após a injeção de formalina. Realizaram-se todas as experiências de uma maneira ao acaso durante o ciclo de luz. Mediu-se a fase precoce da resposta da formalina como lambedela / mordidela entre 0 e 5 minutos e mediu-se a fase tardia entre 15 e 50 minutos. Analisaram-se as diferenças entre os grupos tratados com o veículo e

tratados com o fármaco por uma análise de uma via de variância (ANOVA). O valor de $P \leq 0,05$ é considerado significativo. A actividade do bloqueio da fase aguda e secundária da actividade lambedela da pata e induzida pela formalina é indicativa de que os compostos são considerados como sendo eficazes para a dor aguda e crónica.

Pode ensaiar-se os compostos quanto ao potencial para o tratamento de dor crónica (actividades antialodínica e anti-hiperalgésica) no modelo de Chung de neuropatia periférica. Anestesiaram-se ratos machos Sprague-Dawley e com um peso compreendido entre 200 e 225 g com halotano (1-3% em uma mistura de 70% de ar e 30% de oxigénio) e controlou-se a sua temperatura do corpo durante a anestesia através da utilização de uma manta homeotérmica. Fez-se então uma incisão de 2 cm na linha média dorsal no nível L5 e L6 e os grupos musculares paravertebrais retraíram-se bilateralmente. Os nervos espinais L5 e L6 são então expostos, isolados e ligados firmemente com uma sutura de seda 6-0. Realizou-se então uma operação simulada expondo os nervos espinais L5 e L6 contralaterais como controlo negativo.

Allodinia Táctil: Transferiram-se os ratos para uma gaiola de ensaio elevada com um chão de malha de arame e deixaram-se aclimatar durante cinco a dez minutos. Aplicaram-se uma série de monofilamentos de Semmes-Weinstein à superfície plantar da pata traseira para determinar o limiar de retirada do animal. O primeiro filamento utilizado possui um peso de formação de 9,1 g (valor log 0,96) e é aplicado até cinco vezes para verificar se elicitava a resposta de retirada. Se o animal apresentar uma resposta de retirada então aplica-se na série o filamento mais leve seguinte até cinco vezes para

determinar se ele pode elicitar a resposta. Repete-se este processo com menos filamentos subsequentes até que não haja qualquer resposta e regista-se o filamento mais leve que elicita uma resposta. Se o animal não apresentar uma resposta de retirada a partir do filamento inicial 9,1 g então os filamentos subsequentes de peso acrescido são aplicados até um filamento elicitar uma resposta e regista-se então esse filamento. Para cada animal, realizam-se três medições em cada intervalo de tempo para produzir uma determinação média do limiar de retirada. Realizaram-se ensaios antes de e às 1, 2, 4 e 24 horas pós-administração do fármaco. Realizaram-se concorrentemente ensaios de allodinia táctil e de hiperalgesia mecânica.

Hiperalgesia Mecânica: Transferiram-se ratos para uma gaiola de ensaio elevada com o chão de malha de arame e deixaram-se aclimatar durante cinco a dez minutos. Com uma agulha ligeiramente embotada tocou-se a superfície plantar da pata traseira provocando uma ondulação da pele sem penetrar na mesma. A administração da agulha às patas de controlo produz tipicamente uma reacção por estremeção rápida, demasiadamente curta para ser temporizada com um cronógrafo e proporciona arbitrariamente um tempo de retirada de 0,5 segundos. A pata lateral operada de animais neuropáticos exhibe uma resposta de retirada exagerada à agulha embotada. Utilizou-se como tempo de corte um tempo de retirada máximo de dez segundos. Mediram-se os tempos de retirada para ambas as patas dos animais três vezes em cada ponto de tempo com um período de recuperação de cinco minutos entre aplicações. Utilizaram-se três medições para produzir um tempo de retirada médio para cada ponto de tempo. Concorrentemente conduziram-se ensaios de allodinia táctil e de hiperalgesia mecânica.

Pode ensaiar-se os compostos quanto à sua actividade neuroprotectora após isquémia focal e global produzida em ratos ou gerbilos de acordo com os processos descritos em Buchan *et al.*, (*Stroke*, Suppl. 148-152 (1993)) e Sheardown *et al.*, (*Eur. J. Pharmacol.* 236:347-353 (1993)) e Graham *et al.*, (*J. Pharmacol. Exp. Therap.* 276:1-4 (1996)).

Pode ensaiar-se os compostos quanto à sua actividade neuroprotectora após injúria traumática da espinal-medula de acordo com os processos descritos em Wrathall *et al.* (*Exp. Neurology* 137:119-126 (1996)) e Iwasaki *et al.* (*J. Neuro Sci.* 134:21-25 (1995)).

Ensaio Electrofisiológico:

Utilizou-se um ensaio electrofisiológico para medir as potências dos compostos de acordo com a presente invenção rBIIa/beta 1 para os canais do sódio expressas em oocitos de *Xenopus*.

Preparação do ARNc que codifica o tipo de cérebro de rato clonado IIa (rBIIa) e beta 1 ($\beta 1$): Os clones de ADNc que codificam a subunidade beta 1 de cérebro de rato são clonados no alojamento utilizando métodos convencionais e preparou-se o ARNm através de processos convencionais. O ARNm que codifica o rBIIa é proporcionado por Dr. A. Golden (UC Irvine). Diluiu-se os ARNms e guardaram-se à temperatura de -80°C em alíquotas de 1 μl até injeção.

Preparação dos oocitos: Anestesiaram-se (20-40 min) *Xenopus laevis* fêmeas maduras utilizando 0,15% de éster etílico do ácido 3-aminobenzóico (MS-222) seguindo processos estabelecidos (Woodward, R.M., *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 41:89-103 (1992)).

Removeram-se cirurgicamente dois a seis lobos ovarianos. Dissecaram-se dos ovários oocitos para estados de desenvolvimento V-VI, em que os oocitos se encontram-se ainda rodeados por tecidos dos ovários de envolvimento. Os oocitos são desfoliculados no dia da cirurgia mediante tratamento com colagenase (0,5 mg/mL sigma Type I, ou Boehringer Mannheim Tipo A, durante 0,5-1 hr). Submeteram-se os oocitos tratados à acção de um ciclone para desalojar o epitélio, lavaram-se repetidamente e guardaram-se em meio de Barth's que contém 88 mM de NaCl, 1 mM de KCl, 0,41 mM de CaCl₂, 0,33 de mM Ca(NO₃)₂, 0,82 mM de MgSO₄, 2,4 mM de NaHCO₃, 5 mM de HEPES, pH 7,4 ajustado com 0,1 mg/mL de sulfato de gentamicina.

Micro-injecção nos oocitos: Os oocitos desfoliculados são micro-injectados utilizando um sistema de injecção Nanoject (Drummond Scientific Co., Broomall, PA). As pipetas de injecção são biseladas de modo a minimizar a obstrução. O diâmetro da ponta das pipetas de injecção é igual a 15-35 µm. Microinjectaram-se os oocitos com cerca de 50 nL de misturas na razão de 1:10 de ARNc para rBIIa e beta 1, respectivamente.

Electrofisiologia: Registaram-se as respostas membranares correntes em solução de Ringer de sapo que contém 115 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1,8 mM de CaCl₂, 5 mM de HEPES, pH 7,4. Realizaram-se os registos eléctricos utilizando um grampo de voltagem convencional de dois eléctrodos (Dagan TEV-200) durante intervalos de tempo compreendidos entre 1 e 7 dias após a injecção. A câmara de registo é uma simples câmara de gravidade de enchimento por acção da gravidade pelo caudal de alimentação (volume 100-500 mL dependendo do ajustamento do aspirador). Colocaram-se os oocitos na câmara de registo, empalada com

eléctrodos e perfusionada continuamente (5-15 mL min.⁻¹) com solução de Ringer de sapo. Aplicaram-se os compostos em estudo por banho de perfusão.

Protocolos de voltagem para evocar as correntes dos canais do sódio: O potencial de manutenção convencional para o grampo de oócito total é igual a -120 mV. Elicitaram-se relações de corrente-voltagem convencionais por meio de fases de despolarização de 40 ms a partir de -60 mV até + 50 mV em incrementos de 10 mV. Medira-se as correntes dos picos como a corrente negativa máxima após as fases de despolarização da voltagem. Anotou-se a voltagem a partir da resposta corrente máxima e utilizou-se para protocolo de voltagem seguinte.

A finalidade é encontrar compostos que sejam modificadores dependentes do estado dos canais neuronais do sódio. De preferência, os compostos têm uma afinidade reduzida para o estado em repouso/fechado dos canais, mas uma afinidade elevada para o estado inactivado. Utilizou-se o protocolo de voltagem seguinte para medir uma afinidade dos compostos para o estado inactivado. Mantém-se os oocitos em um potencial de manutenção de -120 mV. Para essa voltagem da membrana, quase todos os canais se encontram no estado fechado. Em seguida, realiza-se uma despolarização de 4 segundos para a voltagem em que a corrente máxima é elicitada. No final dessa despolarização, quase todos os canais se encontram no estado inactivado. Realiza-se então a fase de hiperpolarização de 10 ms de modo a remover alguns canais do estado inactivado. Utiliza-se um ensaio de impulso final de despolarização para determinar a corrente do sódio após esta despolarização prolongada (veja-se a análise abaixo). Mediram-se as correntes do sódio para este ensaio de impulso antes e após a aplicação do composto em

estudo. Os resultados são obtidos utilizando o software pCLAMP 8,0 e analisados com o programa ("software") CLAMPFIT (Axon instruments).

Resultados da análise: Eliminaram-se as constantes de inibição aparente (valores K_i) para os antagonistas a partir de resultados de inibição de ponto individual utilizando a equação seguinte (uma forma generalizada da equação de Cheng-Prusoff) (Leff, P. e I.G. Dougall, *TiPS* 14:110-112 (1993)).

$$K_i = (FR/1-FR) * [\text{fármaco}] \quad \text{Eq.2}$$

em que FR significa a resposta fraccionada e é definido como a corrente de sódio elicitada do ensaio de impulsos de despolarização final antes da aplicação do fármaco dividido pela corrente do sódio medida na presença do fármaco. [fármaco] é a concentração de fármaco utilizada.

Fármacos: Os fármacos são produzidos inicialmente para concentrações de 2 a 10 mM em DMSO. Realizaram-se então diluições para produzir uma série de soluções base em DMSO nos limites entre 0,3 μM a 10mM - dependendo da potência do composto. Prepararam-se soluções de trabalho diluindo de 1000-3000 vezes as soluções base em solução de Ringer. Para essas diluições o DMSO sozinho tinha poucos ou nenhuns efeitos quantificáveis respeitantes a novas respostas membranares. As soluções base de DMSO que contêm fármacos são guardadas ao abrigo da luz à temperatura de 4°C. As soluções de fármacos em Ringer são preparadas de novo em cada dia da utilização.

As composições incluídas no âmbito da presente invenção incluem todas as composições em que os compostos de acordo com a presente invenção se encontram contidos em uma quantidade que é eficaz para alcançar a finalidade

pretendida. Muito embora as necessidades individuais variem, a determinação de séries ótimas de quantidades eficazes de cada componente encontra-se ao alcance do perito na especialidade. Tipicamente, os compostos podem ser administrados a mamíferos, por exemplo seres humanos, por via oral para uma dose de 0,0025 a 50 mg/kg, ou uma quantidade equivalente do seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por dia de peso do corpo do mamífero a ser tratado quanto à epilepsia, doenças neurodegenerativas, anestesia, arritmia, depressão maníaca e dor crónica. Para injeção intramuscular, a dose é geralmente igual a cerca de metade da dose oral.

Na utilização para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de perda neuronal em isquemia global e focal, trauma cerebral e da espinal medula, hipoxia, hipoglicemia, estados de epilepsia e cirurgia, pode administrar-se o composto por injeção intravenosa para uma dose de cerca de 0,025 a cerca de 10 mg/kg.

A dose oral unitária pode compreender entre cerca de 0,01 e cerca de 50 mg, de preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 10 mg do composto. A dose unitária pode ser administrada uma ou mais vezes ao dia sob a forma de comprimidos que contêm, cada um, entre cerca de 0,1 e cerca de 10, adequadamente entre cerca de 0,25 e 50 mg do composto ou dos seus solvatos.

Além da administração do composto sob a forma de um produto químico bruto, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados como parte de uma preparação farmacêutica que contém veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que compreende excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos em

preparações que podem ser utilizadas sob o ponto de vista farmacêutico. De preferência, as preparações, especialmente as preparações que podem ser administradas por via oral e que podem ser utilizadas para o tipo de administração preferido, tal como comprimidos, drageias e cápsulas, e também preparações que podem ser administradas por via rectal, tais como supositórios, bem como soluções apropriadas para a administração por injeção ou por via oral, que contêm entre cerca de 0,01 e 99 por cento, de preferência entre cerca de 0,25 e 75 por cento de composto(s) activo(s), conjuntamente com o excipiente.

Encontram-se igualmente incluídos no âmbito da presente invenção os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico não tóxicos dos compostos da presente invenção. Os sais de adição de ácido são formados mediante mistura de uma solução das pirimidinas particulares de acordo com a presente invenção, com uma solução de um ácido não tóxico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, e similares. Os sais básicos são formados mediante mistura de uma solução do composto de tiazolidinona de acordo com a presente invenção com uma solução de uma base não tóxica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio e similares.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas a qualquer animal que possam experimentar os efeitos benéficos dos compostos de acordo com a presente invenção. Em primeiro lugar entre

tais animais encontram-se os mamíferos, por exemplo seres humanos, muito embora a invenção não se pretende que fique limitada a estes últimos.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas por quaisquer meios que alcancem o seu fim pretendido. Por exemplo, a administração pode ter lugar pelas vias parentérica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica ou bucal. Como alternativa, ou concorrentemente, a administração pode ser realizada pela via oral. A dosagem administrada dependerá da idade, do estado de saúde e do peso do receptor, do tipo do tratamento concorrente, se existir, na frequência de tratamento, e da natureza do efeito desejado.

As preparações farmacêuticas de acordo com a presente invenção são preparadas de uma maneira que é só por si conhecida, por exemplo, por meio de processos de mistura convencionais, granulação, preparação de drageias, dissolução ou liofilização. Deste modo, as preparações farmacêuticas para utilização por via oral podem ser obtidas pela associação dos compostos activos com excipientes sólidos, moendo eventualmente a mistura resultante e processando a mistura de grânulos, após adição de agentes auxiliares apropriados, se desejar ou necessário, para se obter comprimidos ou núcleos de drageias.

Os excipientes apropriados são, em particular, diluentes tais como sacáridos, por exemplo, lactose ou sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato tricálcico ou hidrogeno fosfato de cálcio, bem como ligantes tais como

pasta de amido, utilizando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, tragacanta, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona. Se desejar, podem adicionar-se agentes desagregantes tais como os amidos mencionados anteriormente e também carboximetil-amido, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Os agentes auxiliares são, acima de tudo, agentes reguladores do caudal e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou os seus sais, tais como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietilenoglicol. Os núcleos das drageias obtêm-se com revestimentos apropriados que, se caso se deseje, são resistentes aos sucos gástricos. Para esta finalidade, podem utilizar-se soluções concentradas de sacáridos, os quais podem conter eventualmente goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de lacas e solventes orgânicos apropriados ou misturas de solventes. A fim de produzir revestimentos resistentes aos sucos gástricos, utilizam-se soluções de preparações de celulose apropriadas tais como ftalato de acetil celulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem adicionar-se materiais corantes ou pigmentos aos revestimentos dos comprimidos ou das drageias, por exemplo, para a identificação ou de modo a caracterizar associações de doses de composto activo.

Outras preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas por via oral incluem cápsulas "push-fit" feitas de gelatina, bem como cápsulas moles fechadas feitas de gelatina e de um plastificante tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas "push-fit" podem conter os compostos activos sob a forma de grânulos que podem ser misturados

com diluentes tais como lactose, ligantes tais como amidos e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, eventualmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos activos são de preferência dissolvidos ou suspensos em líquidos apropriados, tais como óleos gordos, ou parafina líquida. Além disso, podem adicionar-se estabilizantes.

As preparações farmacêuticas possíveis, que podem ser utilizadas por via rectal, incluem, por exemplo, supositórios, os quais consistem em uma associação de um ou mais dos compostos activos com uma base para supositórios. As bases apropriadas para supositórios são, por exemplo, triglicéridos naturais ou sintéticos, ou hidrocarbonetos de parafina. Além disso, é também possível utilizar cápsulas rectais de gelatina as quais consistem em uma associação dos compostos activos com uma base. Materiais de base possíveis incluem, por exemplo, triglicéridos líquidos, polietileno glicóis ou hidrocarbonetos de parafina.

As formulações apropriadas para a administração por via parentérica incluem soluções aquosas dos compostos activos em formas solúveis em água, por exemplo sais solúveis em água e soluções alcalinas. Além disso, podem administrar-se as suspensões dos compostos activos tais como suspensões oleosas para injeção apropriadas. Os solventes ou veículos lipofílicos apropriados incluem óleos gordos, por exemplo, óleo de sésamo, ou ésteres de ácido gordo sintético, por exemplo, oleato de etilo ou triglicéridos ou polietileno glicol-400 (os compostos são solúveis em PEG-400). As suspensões para injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, e incluem, por exemplo, carboximetilcelulose de

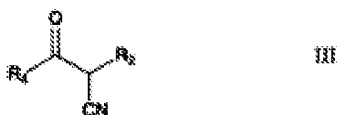
sódio, sorbitol, e/ou dextrano. Eventualmente, a suspensão pode conter ainda agentes estabilizantes.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um processo de preparação dos novos compostos de pirimidina de fórmula geral I, em que as condições anteriormente descritas não se aplicam.

Preparam-se as pirimidinas de fórmula geral I de acordo com um processo que compreende a reacção, em uma primeira fase, de um composto de nitrilo substituído por arilo com o carbonato de amónio e, em uma segunda fase, a reacção de um produto resultante da primeira fase com um composto nitrilo escolhido de entre de:



ou



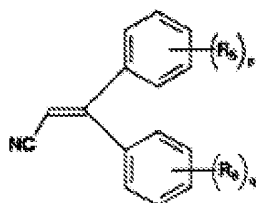
e o isolamento do produto obtido na fase dois.

Quando o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo eventualmente substituído, pode preparar-se o correspondente composto de nitrilo substituído por arilo mediante reacção de um fenol eventualmente substituído com um composto de halofenilnitrilo. Quando o símbolo R_1 representa um grupo benziloxifenilo eventualmente substituído, pode preparar-se o composto de nitrilo substituído por arilo mediante reacção de um álcool benzílico facultativamente substituído com um composto de halofenilnitrilo.

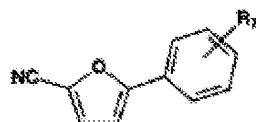
Quando o símbolo R_1 representa um grupo feniltiofenilo eventualmente substituído ou um grupo benziltiofenilo facultativamente substituído, pode preparar-se o composto de nitrilo substituído correspondente mediante reacção de um mercaptobenzeno eventualmente substituído ou de um composto mercaptobenzílico eventualmente substituído, respectivamente, com um composto de halofenilnitrilo.

Quando o símbolo R_1 representa um grupo fenilo eventualmente substituído ou um grupo naftalenilo eventualmente substituído, o composto nitrilo substituído por arilo correspondente é um benzonitrilo eventualmente substituído ou um naftalenonitrilo eventualmente substituído, respectivamente.

Outros compostos de nitrilo substituídos por arilo apropriados para utilização na presente invenção são:

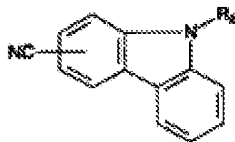


na qual os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, ou um grupo alquilo C_{1-6} eventualmente substituído ou alcoxi C_{1-6} eventualmente substituído; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4;



na qual o símbolo R_7 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} eventualmente substituído;

e

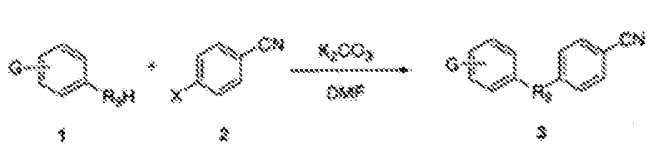


na qual o símbolo R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} eventualmente substituído.

O Esquema 1 exemplifica um processo de preparação dos compostos de nitrilo intermediários substituídos seleccionados de acordo com a invenção, em que o símbolo G representa um ou mais substituintes opcionais, escolhidos de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} e o símbolo R_9 é escolhido de entre átomos de oxigénio ou enxofre. Os compostos intermediários de nitrilo substituídos de acordo com a presente invenção podem também ser preparados por outros processos conhecidos dos peritos na especialidade. O símbolo R_1 para os compostos intermédios nitrilo-substituídos escolhidos e exemplificados no Esquema 1 podem ser substituídos por outros previamente definidos para o símbolo R_1 .

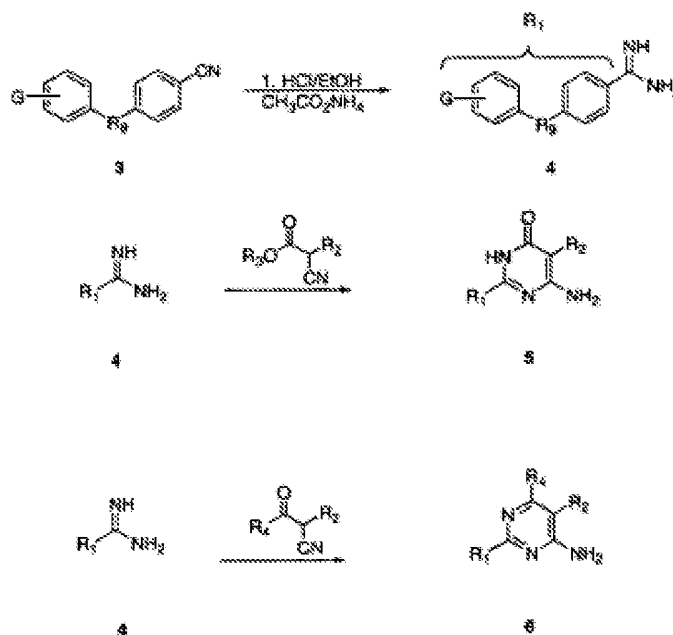
O Esquema 2 ilustra o processo para a preparação do composto pirimidínico de fórmula geral I, de acordo com as fases 1 e 2 da invenção, em que os símbolos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes. Os compostos 5 e 6 correspondem ao composto de fórmula geral I.

Esquema 1



X = halogéneo; $R_9 = O, S$

Esquema 2



Purificaram-se os compostos resultantes mediante cromatografia em coluna rápida ("flash") ou cromatografia sobre gel de sílica.

Os exemplos seguintes são ilustrativos, mas não limitativos, do processo e das composições de acordo com a presente invenção. Outras modificações e adaptações apropriadas da variedade de situações e parâmetros normalmente encontrados em terapia clínica que são óbvias para os peritos na especialidade encontram-se incluídas no espírito e no âmbito da presente invenção.

Exemplo 1

**Preparação da 2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-
-pirimidin-4-ona (5)**

(a) Preparação do 4-(4-Fluorofenoxi)-benzimidamido (3):

Aqueceu-se a refluxo durante a noite uma mistura de 4-fluorofenol (1) (5,1 g, 45,5 mmol), 4-fluorobenzonitrilo

(2) (4,58 g, 37,8 mmol) e carbonato de potássio (12 g, 86,8 mmol) em 150 mL de DMF. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e distribuiu-se entre acetato de etilo e água. Extraiu-se a camada aquosa duas vezes com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas três vezes com água, secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se, e evaporaram-se sob pressão reduzida para se obter 7,5 g (93%) de 4-(4-fluorofenoxy)-benzonitrilo bruto sob a forma de um sólido. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,10-6,96 (m, 6H). Tanaka, A. et al., J. Med. Chem. 41:4408-4420 (1998)

(b) Síntese do acetato de 4-(4-Fluorofenoxy)-benzamidina (4): Dissolveu-se em etanol 4-(4-fluorofenoxy)-benzonitrilo (4,7 g, 22,4 mmol). Arrefeceu-se a solução até à temperatura de 0°C e fez-se borbulhar ácido clorídrico gasoso através da solução durante 20 minutos. Interrompeu-se a reacção e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se a solução sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo sólido resultante em etanol após o que se tratou com acetato de amónio sólido (6,0 g, 75,5 mmol). Após agitação durante a noite, isolou-se a amidina pura mediante filtração. Isolou-se subsequentemente mais produto a partir do filtrado. Concentrou-se o filtrado até à secura e triturou-se o sólido resultante 4 vezes com hexano e recristalizou-se duas vezes a partir de etanol. O peso total da amidina obtida era de 2,92 g (rendimento 45%). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,77 (s, 3H). Tanaka, A. et al., J. Med. Chem. 41:4408-4420 (1998).

(c) Síntese da 2-(4-(4-Fluorofenoxy)-fenil)-6-amino-piridin-4-ona (5): Adicionou-se 0,75 mL de etanol e uma

solução de etóxido de sódio em etanol (0,6 mL, 21% em peso) a um reactor que contém a amidina (4) (0,5 mmol) e ácido 2-cianoacético (*i.e.*, o nitrilo de Fórmula geral II) (1,5 mmol)). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 95°C durante 2 dias. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente. Realizou-se a purificação do produto (5) mediante cromatografia sobre gel de sílica.

Exemplo 2

Preparação da 2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-4-terc.-butil-6-aminopirimidin-4-ona (6)

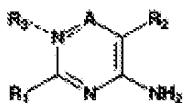
Adicionou-se 0,75 mL de etanol e uma solução de etóxido de sódio em etanol (0,6 mL, 21% em peso) a um reactor que contém a amidina (4) resultante do Exemplo 1 (0,5 mmol) e cianometil-terc.-butil cetona (*i.e.*, cetona de Fórmula geral III) (1,5 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura e 95° durante 2 dias. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente. Realizou-se a purificação do produto (6) mediante cromatografia sobre gel de sílica.

Exemplo 3

Actividade Biológica dos Compostos da Presente Invenção

Determinaram-se os valores de K_i para a inibição do canal do sódio de compostos determinados de acordo com a presente invenção pelo ensaio descrito anteriormente e proporcionam-se no Quadro 1 a seguir.

QUADRO 1
CONSTANTES DE INIBIÇÃO (K_i) PARA OS COMPOSTOS DE ACORDO COM
A PRESENTE INVENÇÃO



A	R₁	R₂	R₃	R₄	K_i (µM)
C=O		H	H	-	0,47
C=O			H	-	30,87
C=O			H	-	49,21
C-R ₄		H	-		15,57

Exemplo 4

Preparação de Comprimidos

Prepararam-se comprimidos que contêm 25,0, 50,0 e 100,0 mg, respectivamente, do composto de acordo com a presente invenção (isto é, "composto activo") tal como se ilustra no Quadro 2 a seguir.

QUADRO 2
COMPRIMIDOS PARA DOSES QUE CONTÊM ENTRE 25 E 100 MG DO
COMPOSTO ACTIVO

	<i>Quantidade (Mg)</i>		
	25,0	50,0	100,00
Composto activo	25,0	50,0	100,00
Celulose microcristalina	37,25	100,0	200,0
Amido de milho alimentar modificado	37,25	4,25	8,5
Estearato de magnésio	0,50	0,75	1,5

Misturaram-se e granularam-se todo o composto activo, a celulose e uma parte do amido de milho com uma pasta de amido de milho a 10%. Peneirou-se o granulado resultante, secou-se e misturou-se com a parte restante do amido de milho e do estearato de magnésio. Comprimiu-se então o granulado resultante obtendo-se comprimidos que contêm 25,0, 50,0 e 100,0 mg, respectivamente, do componente activo por comprimido. Não se pretende que as quantidades específicas de cada componente descritas no Quadro 2 sejam limitativas, mas que sejam, pelo contrário, exemplificativas. A quantidade de componente activo pode ser qualquer quantidade incluída entre 25 e 100 mg. As quantidades dos componentes remanescentes podem, deste modo, ser ajustadas em conformidade, conforme seja considerado necessário pelos peritos na especialidade.

Exemplo 5

Preparação de Solução Intravenosa

Preparou-se uma forma de dosagem intravenosa do composto de acordo com a presente invenção (isto é, "composto activo") conforme se ilustra no Quadro 3 a seguir.

QUADRO 3

FORMULAÇÃO DE SOLUÇÃO INTRAVENOSA

Composto activo	0,5-10,0 mg
Citrato de sódio	5-50 mg
Ácido Cítrico	1-15 mg
Cloreto de sódio	1-8 mg
Água para injectáveis (USP)	q.b. para 1 ml

Utilizando as quantidades anteriores, dissolveu-se o composto activo à temperatura ambiente em uma solução

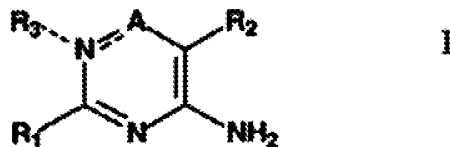
previamente preparada de cloreto de sódio, ácido cítrico e citrato de sódio em Água para Injectáveis (USP, veja-se a página 1636 de United States Pharmacopeia/National Formulary para 1995, publicada pela United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994).

Tendo agora descrito completamente a presente invenção, qualquer perito na especialidade compreenderá que a mesma se pode realizar com uma vasta e equivalente série de situações, formulações e outros parâmetros, sem afectar o âmbito da mesma invenção ou qualquer das suas formas de realização.

Lisboa, 12 de Agosto de 2009.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou um seu solvato, na qual:

o símbolo A representa um grupo C=O ou um grupo de fórmula geral C-R₄; na qual:

quando o símbolo A representa um grupo C=O, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação simples e o símbolo R₃ encontra-se presente;

quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral C-R₄, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação dupla e o grupo representado pelo símbolo R₃ não se encontra presente; e

o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆;

o símbolo R₁ é escolhido de entre o grupo que consiste em:

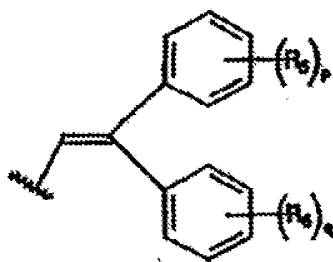
- (i) fenoxifenilo;
- (ii) benziloxifenilo;
- (iii) feniltiofenilo;
- (iv) benziltiofenilo;
- (v) naftalenilo;

em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) a (iv), e qualquer parte do anel de (v) são opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆;

e com a condição de quando:

o símbolo R_1 representa um grupo naftalenilo e o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C-R_4$, em que o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 não representa:

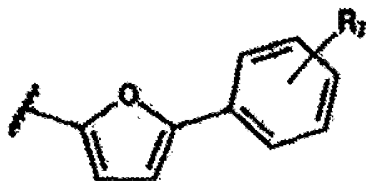
- (i) um átomo de hidrogénio ou
 - (ii) um grupo alquilo C_{1-6} ;
- (vi)



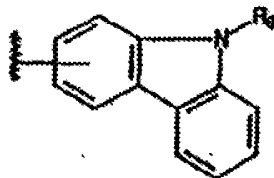
na qual os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} ; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4; com a condição de quando:

(a) o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $C-R_4$, na qual o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 não representa:

- (i) um átomo de hidrogénio ou
 - (ii) um grupo alquilo C_{1-6} ;
- (vii)



na qual o símbolo R_7 representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e
(viii)



na qual o símbolo R_8 representa um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_2 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

(i) um átomo de hidrogénio;
(ii) um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(iii) um grupo benzilo, opcionalmente substituído por: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e encontra-se apenas presente quando o símbolo A representa um grupo $C=O$.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1., em que o símbolo A representa um grupo $C=O$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2., em que o símbolo R_1 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

- (i) fenoxifenilo; e
(ii) benziloxifenilo;

em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) e (ii) é eventualmente substituído por um ou mais de entre: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

4. Composto de acordo com a reivindicação 3., em que o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

5. Composto de acordo com a reivindicação 4., em que o símbolo R_3 é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

6. Composto de acordo com a reivindicação 2., em que o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio; e o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

7. Composto de acordo com a reivindicação 2., em que o símbolo R_1 representa um grupo fenoxifenilo, eventualmente substituído por átomos de hidrogénio ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um grupo benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; e o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

8. Composto de acordo com a reivindicação 2., em que o símbolo R_2 representa um grupo benziloxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio; e o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 2., em que o símbolo R_1 representa um grupo benziloxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um grupo benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; e o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} .

10. Composto de acordo com a reivindicação 1., em que o símbolo A representa um grupo de fórmula geral C- R_4 .

11. Composto de acordo com a reivindicação 10., em que o símbolo R_1 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

- (i) fenoxifenilo; e
- (ii) benziloxifenilo;

em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) e (ii) é eventualmente substituído por um ou mais de entre: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} .

12. Composto de acordo com a reivindicação 11., em que o símbolo R_2 é escolhido de entre átomos de hidrogénio ou

grupos benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆.

13. Composto de acordo com a reivindicação 11., em que o símbolo R₁ representa um grupo fenoxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C₁₋₆; o símbolo R₂ representa um átomo de halogéneo; e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆.

14. Composto de acordo com a reivindicação 11., em que o símbolo R₁ representa um grupo fenoxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C₁₋₆; o símbolo R₂ representa um grupo benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C₁₋₆; e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆.

15. Composto de acordo com a reivindicação 11., em que o símbolo R₁ representa um grupo benziloxifenilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C₁₋₆; o símbolo R₂ representa um átomo de hidrogénio; e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆.

16. Composto de acordo com a reivindicação 11., em que o símbolo R₁ representa um grupo benziloxifenilo,

eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; o símbolo R_2 representa um grupo benzilo, eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo C_{1-6} ; e o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloalquilo C_{1-6} .

17. Composto de acordo com a reivindicação 1., em que o referido composto é escolhido de entre o grupo que consiste em:

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-pirimidin-4-ona;

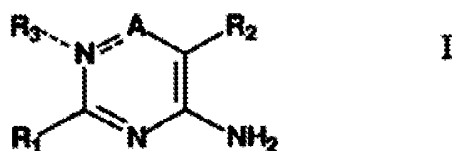
2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-5-(2-clorobenzil)-pirimidin-4-ona;

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-4-terc.-butil-6-aminopirimidin-4-ona; e

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista sob o ponto de vista farmacêutico.

18. Composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 17., e um veículo ou diluente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

19. Utilização de um composto de fórmula geral I:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou um seu solvato, na qual:

o símbolo A representa um grupo $C=O$ ou um grupo de fórmula geral $C-R_4$; na qual:

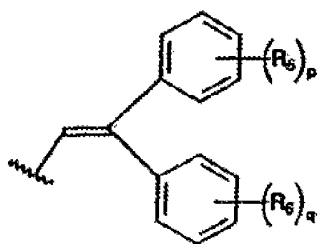
quando o símbolo A representa um grupo C=O, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação simples e o símbolo R₃ encontra-se presente; quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral C-R₄, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação dupla e o grupo representado pelo símbolo R₃ não se encontra presente; e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆;

o símbolo R₁ é escolhido de entre o grupo que consiste em:

- (i) fenoxifenilo;
- (ii) benziloxifenilo;
- (iii) feniltiofenilo;
- (iv) benziltiofenilo;
- (v) fenilo;
- (vi) naftalenilo;

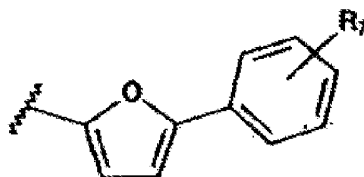
em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) a (iv), e qualquer parte do anel de (v) e (vi) são opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆;

(vii)



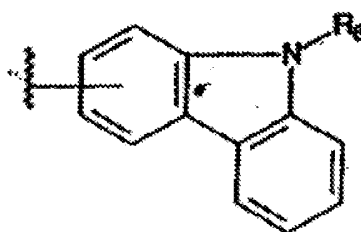
na qual os símbolos R₅ e R₆ representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloalquilo C₁₋₆; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4;

(viii)



na qual o símbolo R_7 representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(ix)



na qual o símbolo R_8 representa um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_2 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

(i) um átomo de hidrogénio;

(ii) um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(iii) um grupo benzilo, opcionalmente substituído por: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e encontra-se apenas presente quando o símbolo A representa um grupo $C=O$,

para a preparação de um medicamento para o tratamento, a prevenção ou a melhoria de perturbações seleccionadas de entre o grupo que consiste em danos neuronais, dor, convulsão, ansiedade, uma doença neurodegenerativa,

arritmia, depressão maníaca e zumbidos, ou para utilização como anestésico local.

20. Utilização de um composto escolhido de entre o grupo que consiste em:

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-pirimidin-4-ona;

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-6-amino-5-(2-clorobenzil)-pirimidin-4-ona;

2-fenil-6-amino-5(2-clorobenzil)-pirimidin-4-ona; e

2-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-4-terc.-butil-6-aminopirimidin-4-ona;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista sob o ponto de vista farmacêutico,

para a preparação de um medicamento para o tratamento, a prevenção ou a melhoria de perturbações seleccionadas de entre o grupo que consiste em danos neuronais, dor, convulsão, ansiedade, uma doença neurodegenerativa, arritmia, depressão maníaca e zumbidos, ou para utilização como anestésico local.

21. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações 19. ou 20., em que a referida perturbação é escolhida de entre o grupo que consiste em: dor aguda ou crónica e neuropatia diabética.

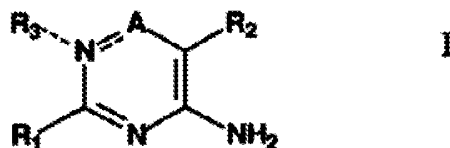
22. Utilização de acordo com a reivindicação 19. ou 20., em que o referido dano neural é provocado por isquemia focal ou global.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 19. ou 20., em que a referida situação neurodegenerativa é esclerose amiotrófica lateral (ALS).

24. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações 19. ou 20., em que o referido composto funciona como um agente antizumbidos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, anestésicos locais ou depressores antimaníacos.

25. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações 19. ou 20., em que o referido mamífero é um ser humano, um cão ou um gato.

26. Processo para a preparação do composto de fórmula geral I:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou um seu solvato, na qual:

o símbolo A representa um grupo C=O ou um grupo de fórmula geral C-R₄; na qual:

quando o símbolo A representa um grupo C=O, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação simples e o símbolo R₃ encontra-se presente;

quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral C-R₄, a ligação entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo A é uma ligação dupla e o grupo representado pelo símbolo R₃ não se encontra presente; e

o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆;

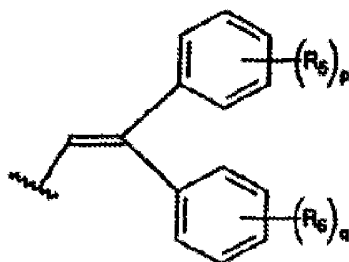
o símbolo R₁ é escolhido de entre o grupo que consiste em:

- (i) fenoxifenilo;
- (ii) benziloxifenilo;
- (iii) feniltiofenilo;

- (iv) benziltiofenilo;
- (v) fenilo;
- (vi) naftalenilo;

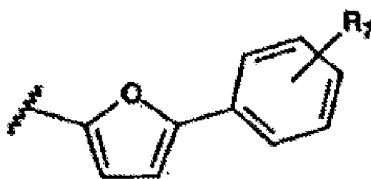
em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) a (iv), e qualquer parte do anel de (v) e (vi) são opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

(vii)



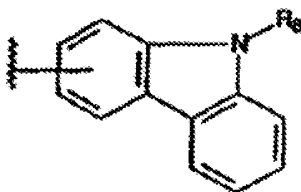
na qual os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4;

(viii)



na qual o símbolo R_7 representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(ix)



na qual o símbolo R_8 representa um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_2 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

(i) um átomo de hidrogénio;

(ii) um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(iii) um grupo benzilo, opcionalmente substituído por: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e encontra-se apenas presente quando o símbolo A representa um grupo C=O,

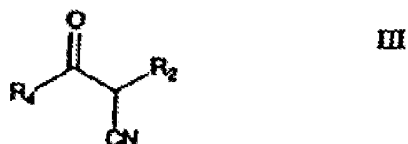
em que o referido processo compreende:

(i) fazer reagir um composto de nitrilo substituído por arilo com um sal de amónio;

(ii) fazer reagir o produto obtido em (i) com um composto de nitrilo escolhido de entre:



ou



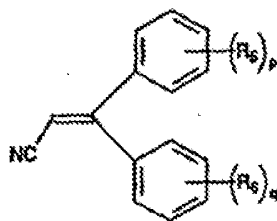
(iii) isolar o produto obtido a partir de (ii)

27. Processo de acordo com a reivindicação 26., em que o referido composto de nitrilo substituído por arilo é escolhido de entre o grupo que consiste em:

- (i) fenoxifenilo;
- (ii) benziloxifenilo;
- (iii) feniltiofenilo;
- (iv) benziltiofenilo;
- (v) fenilo;
- (vi) naftalenilo;

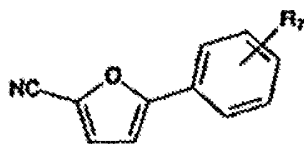
em que o anel arilo terminal de cada um dos grupos (i) a (iv), e qualquer parte do anel de (v) e (vi) são opcionalmente substituídos por um ou mais de entre: átomos de halogéneo e grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆;

(vii)



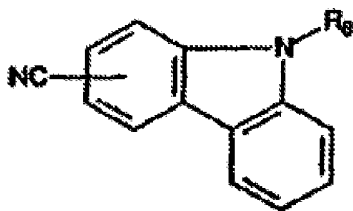
na qual os símbolos R₅ e R₆ representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆; e os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, números inteiros compreendidos entre 0 e 4;

(viii)



na qual o símbolo R₇ representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ou alquiloxialquilo C₁₋₆; e

(ix)



na qual o símbolo R_8 representa um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} .

28. Processo de acordo com a reivindicação 26., em que para a fase (ii):

o símbolo R_2 é escolhido de entre o grupo que consiste em:

(i) átomos de hidrogénio;

(ii) grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ; e

(iii) grupos benzilo, opcionalmente substituído por: átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ou alquiloxialquilo C_{1-6} ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou haloalquilo.

29. Processo de acordo com a reivindicação 26., em que o solvente da reacção para a fase (i) compreende ácido clorídrico e um álcool.

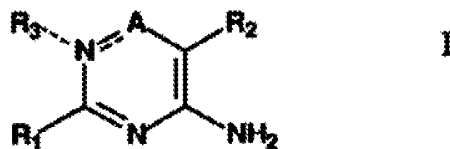
30. Processo de acordo com a reivindicação 29., em que o referido álcool é escolhido de entre metanol, etanol ou propanol.

31. Processo de acordo com a reivindicação 30., em que o referido álcool é etanol.

Lisboa, 12 de Agosto de 2009.

RESUMO

"PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS POR ARILO E A SUA UTILIZAÇÃO"



A presente invenção diz respeito a um método para o tratamento de perturbações que respondem ao bloqueio dos canais do ião sódio que utiliza novos compostos de pirimidina substituídos por arilo de fórmula geral I: ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou um seu solvato em que os símbolos A, R₁, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos na memória descritiva. A presente invenção diz igualmente respeito à utilização dos compostos de fórmula geral I para o tratamento de danos neurais na sequência de isquemia global e focal, para o tratamento ou a prevenção de situações neurodegenerativas tais como esclerose amiotrófica lateral (ALS), e para o tratamento, a prevenção ou a melhoria tanto da dor aguda como da dor crónica, como agentes antizumbidos, como anticonvulsivantes e depressivos antimaniacos, como anestésico locais, como antiarrítmicos e para o tratamento ou a prevenção de neuropatia diabética.