

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.041

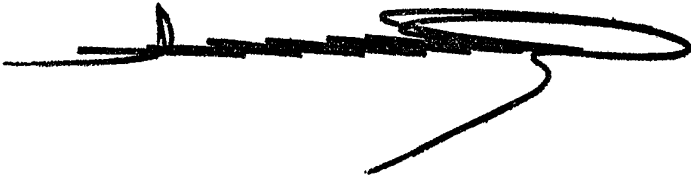
REQUERENTE: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica,
com sede em Unicorn House, 160 Euston Road,
London NW1 2BP, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE URACILO
INACTIVADORES DE REDUCTASE E PROCESSO PARA
A PREPARAÇÃO DE 5-PROPINIL-URACILO"

INVENTORES: Thomas Spector, David John Timothy Porter e
Saad George Kahin

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

Grã-Bretanha em 26 de Setembro de 1990 sob o N.º 9020930.5



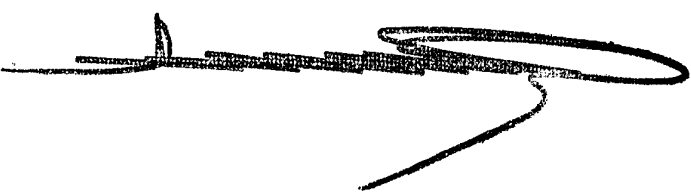
Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Unicorn House, 160, Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra, (inventores: Thomas Spector, David John Timothy Porter, residentes nos Estados Unidos da América e Saad George Rahim, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE URACILO INATIVADORES DE REDUCTASE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 5-PROPINIL-URACILO"

Descrição

A presente invenção refere-se a alguns inativadores de enzimas que são úteis em medicina, particularmente na quimioterapia do cancro, especialmente em combinação com agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos tais como o 5-fluoro-uracilo (5-FU).

O composto 5-fluoro-uracilo tem sido utilizado na quimioterapia do cancro desde 1957. Os tumores sensíveis englobam o cancro da mama, os tumores malignos gastrintestinais e os cancros da cabeça e da gargante; o composto 5-fluoro-uracilo é também utilizado como sensibilizador para a radiação. O composto 5-fluoro-uracilo é metabolizado rapidamente no fígado (tempo da meia vida compreendido entre 8 e 20 minutos aproximadamente) pela enzima desidrogenase da di-hidro-pi-

J.M.



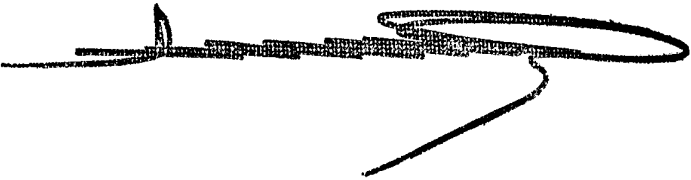
rimidina (reductase do uracilo). Foi já descrito (Cancer Research 46, 1094, 1986) que o composto 5-(2-bromo-vinil)-uracilo (BVU) é um inibidor da desidrogenase da di-hidro-timidina a qual retarda o metabolismo do composto 5-fluoro-uracilo e aumenta a sua actividade anti-tumor. Também foi já descrito que o composto 5-(2-bromo-vinil)-2'-desoxi-uridina (o qual é metabolizado in vivo para proporcionar BVU) aumenta a actividade anti-tumor dos compostos 5-fluoro-uracilo e 5-desoxi-5-fluoro-uridina, um pró-farmaco do composto 5-fluoro-uracilo (Biochemical Pharmacology 38; 2885, (1989)).

Infelizmente o BVU é tóxico para os seres humanos.

Verificou-se agora que existe um grupo de derivados de uracilo substituídos na posição 5 que são inactivadores da reductase do uracilo; esses compostos aumentam o nível e o tempo de meia vida do composto 5-fluoro-uracilo no plasma e aumentam a actividade do composto 5-fluoro-uracilo. Reduzem também as variações normalmente encontradas nos níveis de 5-fluoro-uracilo no plasma de diversos pacientes.

Em consequência e em conformidade com o seu primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um inactivador da reductase do uracilo que é um derivado 5-substituído- ou 5,6-di-hidro-5-uracilo substituído, em que o substituinte na posição 5 é bromo, iodo, ciano, halo-alquilo (C_1-C_4) substituído alquenilo (C_2-C_6), um grupo 1-halo-alquenilo (C_2-C_6), um grupo alquinilo (C_2-C_6), um grupo halo-alquinilo (C_2-C_6) substituído, ou um correspondente pró-farmaco, para utilização em medicina, particularmente para utilização na quimioterapia do cancro. O inibidor da reductase do uracilo será utilizado geralmente em conjunto com o composto 5-fluoro-uracilo ou com um seu pró-farmaco.

O termo "alquinilo (C_2-C_6)" significa um grupo alquinilo de cadeia linear ou ramificada, incluindo estes últimos os grupos alquinilo substituídos por um grupo ciclo-alquilo contendo 2 e 6 átomos de carbono no total.



O átomo de halogéneo substituinte no grupo alquênilo ou alquinilo é preferencialmente bromo, cloro ou iodo. São particularmente preferenciais os grupos halo-etenilo e etinilo substituídos. Normalmente apenas existirá só um substituinte do grupo halo.

De acordo com outro aspecto a presente invenção proporciona um derivado de uracilo conforme definido antes para ser utilizado na preparação de um medicamento utilizável na quimioterapia do cancro. O medicamento também pode ser útil para salvaguardar contra a toxicidade do composto 5-fluoro-uracilo; e em conjunto com o composto 5-fluoro-uracilo ou com o pró-farmaco correspondente, pode ser útil para o tratamento da psoríase ou da artrite reumatóide, ou para o tratamento de infecções com o vírus do papiloma dos seres humanos.

De acordo com outro aspecto a presente invenção proporciona o método para o tratamento para a profilaxia de tumores o qual consiste em administrar uma quantidade eficaz do derivado do uracilo definido antes para o tratamento de tumores em mamíferos, incluindo os seres humanos. De preferência o tratamento faz-se em combinação com o composto 5-fluoro-uracilo ou com o pró-farmaco correspondente.

Ainda de acordo com outros dos aspectos a presente invenção proporciona uma combinação de um derivado de uracilo conforme definido antes ou de um pró-farmaco correspondente, e de 5-fluoro-uracilo ou de um pró-farmaco correspondente.

Os derivados de uracilo preferenciais são aqueles em que o substituinte na posição 5 é um grupo alquinilo (C_2-C_6) (facultativamente halo-substituído), convenientemente um grupo alquinilo (C_2-C_4) e de preferência um grupo etinilo ou propinilo. Nos derivados preferenciais de grupo 1-halo-alquênilo e alquinilo a ligação múltipla está na posição 1. Os inactivadores particularmente preferenciais da reductase do uracilo para utilização em conformidade com a presente invenção são os compostos 5-etinil-uracilo e 5-propinil-uracilo. Refere-se ainda outros activadores com a mesma utilização:



5-ciano-uracilo; 5-bromo-etinil; 5-(1-cloro-vinil)-uracilo; 5-iodo-uracilo; 5-hex-1-inil-uracilo; 5-vinil-uracilo; 5-trifluoro-metil-uracilo; 5-bromo-uracilo.

Os derivados de uracilo em que o substituinte na posição 5 é um grupo alquinilo (C_3-C_6) substituído ou insubstituído são compostos novos e constituem outro aspecto da presente invenção.

Os pró-farmacos dos derivados de uracilo anteriormente definidos são compostos que podem ser metabolizados in vivo para proporcionar os derivados de uracilo. Esses pró-farmacos podem possuir ou não possuir actividade por si próprios, mas normalmente possuirão fraca actividade. Esses pró-farmacos englobam os análogos de nucleosidos que contêm uma nucleóbase correspondente aos anteriores compostos de tipo 5-substituído-uracilo, por exemplo, derivados de nucleósidos que contêm uma ribose, 2'-desoxi-ribose, 2'-3'-didesoxi-ribose, arabinose ou outro radical de açúcar clivável, os quais podem conter adicionalmente um substituinte na posição 2' ou 3' tal como um átomo do grupo halo, por exemplo cloro, ou fluoro; um grupo alcoxi; amino ou tio. Como exemplos específicos desses derivados dos nucleótidos refere-se 1-(b-D-arabino-furanosil)-5-prop-1-inil-uracilo; e 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluoro-uridina. Em geral é possível utilizar compostos análogos aos pré-farmacos do 5-FU, conforme adiante descrito. As referências aqui feitas aos derivados de uracilo (ou aos inactivadores da reductase do uracilo) englobam as referências aos pró-farmacos correspondentes.

Os pró-farmacos do composto 3-fluoro-uracilo (5-FU) são compostos que são metabolizados in vivo para proporcionarem 5-fluoro-uracilo e englobam os compostos 5-fluoro-uridina, 5-fluoro-2-desoxi-uridina, 5-fluoro-2-desoxi-citidina, 5'-desoxi-4',5-fluorouridina, 5'-desoxi-5-fluoro-uridina, 1-(2-tetra-hidro-furanil)-5-fluoro-uracil e derivados A-alquil(C_1-C_8)-carbamoil-5-fluoro-uracilo.



É possível utilizar o composto 5-FU ou um pró-farmaco correspondente e o referido derivado de 5-uracilo em combinação de acordo com a presente invenção, por administração dos componentes da combinação a um paciente adequado quer concomitantemente, por exemplo, numa formulação farmacêutica unitária ou, mais preferencialmente de forma separada ou sequencial num intervalo de tempo suficiente de modo a conseguir-se o efeito terapêutico desejado proporcionado pela composição. De preferência administra-se primeiro o derivado de 5-uracilo e depois administra-se o composto 5-FU ou um pró-farmaco correspondente, vantajosamente após decorrido um período de tempo variável entre 15 minutos e 4 dias, normalmente entre 1 e 15 horas, especialmente após decorridas entre 1 e 2 horas.

O composto 5-FU ou um pró-farmaco correspondente e o derivado de 5-uracilo podem ser administrados para fins terapêuticos por qualquer via adequada incluindo as vias oral, rectal, nasal, tópica (incluindo a bucal e a sublingual), vaginal e parenteral (incluindo a subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Faz-se observar que a via preferencial variará com o estado e idade do paciente, com a natureza da infecção e com outros factores clínicos.

Até ao presente, não era viável a administração oral do composto 5-FU uma vez que era destruído pela reductase do uracilo no trato gastrointestinal. Contudo, descobriu-se agora que no caso de se administrar um derivado de uracilo substituído na posição 5 (conforme definido antes) antes da administração oral do composto 5-FU (ou de um pró-farmaco correspondente), são obtidos no plasma níveis elevados e persistentes de 5-FU, indicando que este composto não é destruído. Isto constitui outra vantagem da presente invenção. De preferência o composto 5-FU é administrado decorrido um período de tempo compreendido entre 15 minutos e 4 horas, normalmente entre 1 e 15 horas, especialmente decorridas 1 a 2 horas após a administração do derivado de 5-uracilo.

Normalmente os pacientes exibem um grau elevado de variabilidade das concentrações do composto 5-FU no



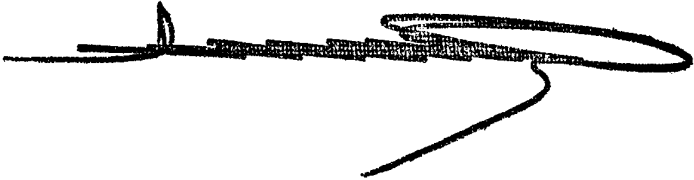
plasma em consequência de uma determinada dosagem de 5-FU, presumivelmente devido às taxas de eliminação do composto 5-FU que diferem de paciente para paciente. Também pode haver variação diurnas em cada paciente individual. Verificou-se que a utilização do derivado de uracilo substituído na posição 5 em conformidade com a presente invenção reduz notavelmente esta variabilidade de paciente para paciente (ver a experiência 3).

De um modo geral, uma dose adequada do composto 5-FU ou de um farmaco corresponderá e estará compreendida entre 0,1 e 1000 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, e de preferência compreendida entre 0,1 e 200 mg por quilograma de peso corporal por dia. No caso de se administrar o próprio composto 5-FU a dose está preferencialmente compreendida entre 0,1 e 50 quilograma de peso corporal por dia, mas é possível administrar doses superiores de pró-farmacos de 5-FU. A dose do composto 5-FU ou do pró-farmaco correspondente pode ser administrada em formas de dosagem unitárias contendo entre 5 e 3000 mg, de preferência entre 20 e 1000 mg de ingrediente activo por cada forma de dosagem unitária.

As experiências com o composto 5-FU sugerem que deverá ser administrada uma dose que proporcione valores de pico para as concentrações do composto activo no plasma compreendidas aproximadamente entre 0,01 e 1,5 ug/ml.

O derivado de 5-uracilo pode ser administrado segundo uma dosagem compreendida entre 0,01 e 50 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, particularmente entre 0,01 e 10 mg/kg. A dose está mais preferencialmente compreendida entre 0,01 e 0,4 mg por quilograma de peso corporal por dia consoante o derivado utilizado. O regime alternativo preferencial consiste em administrar entre 0,5 e 10 mg/kg uma vez por semana.

A dose desejada é apresentada preferencialmente sob a forma de uma dose, duas ou várias sub-doses administradas em intervalos de tempo adequados ao longo do dia. Essas sub-doses podem ser administradas em formas de dosagem unitárias que contenham, por exemplo, 1 e 200 mg, de preferên-



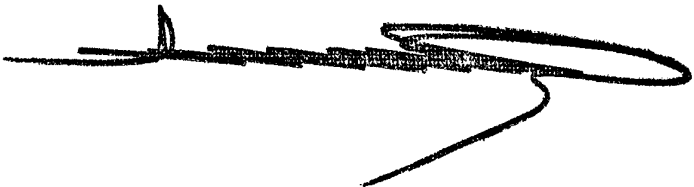
cia entre 2 e 100 mg e mais preferencialmente entre 2 e 50 mg de derivados de 5-uracilo.

O inativador da reductase do uracilo eo o composto 5-FU são utilizados normalmente numa proporção adequada que reduza substancialmente o nível do reductase do uracilo que subsiste naturalmente no paciente. Essa proporção baseada nos respectivos pesos de inativador da reductase do uracilo e do composto 5-FU está compreendida normalmente entre 1 : 0,01 e 1 : 100, de preferência entre 1 : 0,1 e 1 : 50 e particularmente entre 1 : 1 e 1 : 10.

O composto 5-FU ou o correspondente pró-farmaco e o derivado de 5-uracilo são administrados preferencialmente numa formulação farmacêutica, quer numa única formulação farmacêutica contendo os dois componentes, quer em formulações separadas contendo cada uma delas um dos componentes das combinações. O derivado de 5-uracilo vai potenciar o composto 5-FU pelo que apenas será necessário utilizar doses inferiores do composto 5-FU.

Em consequência a presente invenção proporcional, como aspecto adicional, uma formulação farmacéutica que incorpora um derivado da 5-uracilo, conforme definido antes, facultativamente em combinação com um composto 5-FU ou com um pró-farmaco correspondente em conjunto com pelo menos um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Qualquer veículo deve ser "farmaceuticamente aceitável" significando isto que deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deve ser nocivo para o paciente. As formulações englobam as que estão adaptadas para administração oral, rectal, nasal, tópica (incluindo a via bucal e sublingual) vaginal e parenteral (incluindo as vias subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradermal). As formulações podem ser convenientemente apresentadas numa forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Esses métodos englobam o passo de associar o ingrediente activo com o veículo o qual constitui um ou vários ingredientes acessórios. De um modo



geral as formulações são preparadas associando uniforme e intimamente o ingrediente activo com veículos líquidos ou com veículos sólidos finamente divididos ou com ambos e, sempre que necessário, dando uma configuração adequada ao produto.

As formulações de acordo com a presente invenção adaptadas para administração oral podem ser apresentadas sob a forma de unidades discretas tais como as cápsulas, os comprimidos ou as pastilhas contendo qualquer deles uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo; sob a forma de pó ou de grânulos; sob a forma de uma solução ou de uma suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou sob a forma de uma emulsão líquida de tipo óleo-em-água ou de uma emulsão líquida de tipo água-em-óleo. O ingrediente activo também pode ser apresentado em ampola, eléctuario ou plástico. A administração oral constitui a via preferencial.

É possível preparar uma pastilha por compressão ou por moldagem facultativamente com um ou vários ingredientes acessórios. As pastilhas comprimidas podem ser preparadas comprimindo numa máquina adequada o ingrediente activo numa forma que flua livremente tal como um pó ou os grânulos, facultativamente misturados com um agente ligante (por exemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose), um agente lubrificante, ou diluente inerte, um conservante, um agente desintegrador (por exemplo, o glicolato de amido de sódio, a povidona reticulada, a carboximetilcelulose de sódio reticulada), um agente tensio-activo ou um agente dispersante. As pastilhas moldadas podem ser preparadas moldando numa máquina adequada uma mistura do composto polvoroso humedecida com um diluente líquido inerte. As pastilhas podem ser facultativamente revestidas ou drageificadas e podem ser formuladas de modo a proporcionar a libertação controlada do ingrediente activo que contém utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose em proporções variáveis para permitir o perfil de libertação desejado.

As formulações para administração tópica na boca englobam os losangos que incorporam o ingrediente ac-



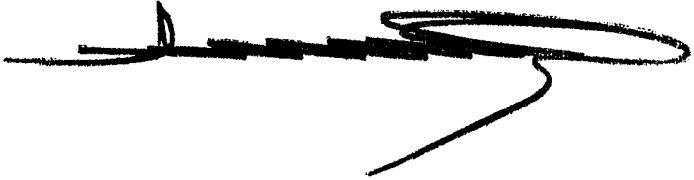
tivo numa base aromatizada, normalmente sacarose e goma de acácia ou goma alcantira; as pastilhas que incorporam o ingrediente activo numa base inerte tal como a gelatina e a glicerina, ou sacarose e goma de acácia; e os líquidos para bochechar que incorporam o ingrediente activo num veículo líquido adequado.

As formulações para administração rectal podem ser apresentadas sob a forma de supositórios com uma base adequada constituída, por exemplo, por manteiga de cacau ou por um salicilato.

As formulações para administração vaginal podem ser apresentadas sob a forma de pessários, tampões, cremes, gels, pastas, espumas ou aspersões contendo para além do ingrediente activo veículos adequados conhecidos na especialidade, conforme for apropriado.

As formulações para administração parenteral englobam as soluções estéreis isotónicas aquosas ou não para injeção as quais podem conter agentes anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que façam com que a formulação fique isotónica com o sangue do paciente visado; e também as suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem conter agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes vedados de dose unitária ou dose múltipla, por exemplo, ampolas e frascos e podem ser armazenadas depois de secas a frio (liofilizadas) sendo apenas necessário adicionar-lhes o veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções imediatamente antes da sua utilização. As soluções e as suspensões para injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e pastilhas estéreis do tipo anteriormente descrito.

As formulações líquidas que incorporam dissolvido o derivado de 5-uracilo podem ser tamponadas preferencialmente para um valor de pH entre 7 e 11, geralmente entre 9,5 e 10,5. As formulações sob a forma de uma dosagem unitária preferenciais são aquelas que contêm uma unidade ou uma dose diária, uma sub-dose diária, conforme anteriormente descrito,



ou uma fracção adequada correspondente de um determinado ingrediente activo.

Os derivados de 5-uracilo referidos antes que são utilizados em combinação com o composto 5-fluoro-uracilo ou com o pró-farmaco correspondente em conformidade com a presente invenção podem ser preparados por uma forma convencional. Por exemplo, os inactivadores referidos antes podem ser preparados pelos métodos descritos em J. Heterocycl. Chem. 19(3) 463-4 (1982) para a preparação de 5-etinil-uracilo; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1665-70 (1981), para a preparação de 5-(2-bromo-vinil)-uracilo, 5-bromo-etinil-uracilo e 5-(2-bromo-1-cloro-vinil)-uracilo; Nucleic Acid Chemistry, Vol. 2, 927-30 (1978) para a preparação de 5-ciano-uracilo; Nucleic Acids Research, 1(1) 105-7 (1974) para a preparação de 5-vinil-uracilo; Z. Chem 17(11) 415-16 (1977) para a preparação de 5-trifluoro-metil-uracilo; Nucleic Acids Research 3 (10), 2845 (1976) para a preparação de 5-(1-cloro-vinil)-uracilo.

Os anteriores derivados do nucleósido pró-farmaco também podem ser preparados por uma forma convencional por exemplo, em conformidade com os processos descritos no pedido de patente europeia Nº 356166 para a preparação de compostos 3'-fluor-2', 3'-didesoxi-5-alquinil-uridina, tais como 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluoro-uridina e no pedido de patente europeia Nº 272065 para a preparação de 5-alquinil-uracil-arabinósidos, tais como 1-(b-D-arabino-furanosil)-5-prop-1-inil-uracilo.

Os novos compostos 5-alquil(C_3-C_6)-uracilo referidos antes, que constituem os derivados preferenciais de 5-uracilo para utilização em conformidade com a presente invenção, podem ser preparados de acordo com um dos processos seguintes, designadamente:

- a) tratamento de um composto 5-alquil(C_3-C_6)uridina para efectuar a sua conversão no desejado composto de uracilo; ou
- b) tratamento de um composto de uracilo substituído na posi-


ção 5 por um grupo removível adequado com um grupo alquilo(C_3-C_6) para proporcionar o desejado composto de uracilo.

Em conformidade com o processo a) anterior é possível efectuar a conversão por meios enzimáticos, por exemplo, por tratamento do composto de uridina com a enzima fosforilase da timidina, vantajosamente num meio tamponado para um valor de pH compreendido entre 6 e 8.

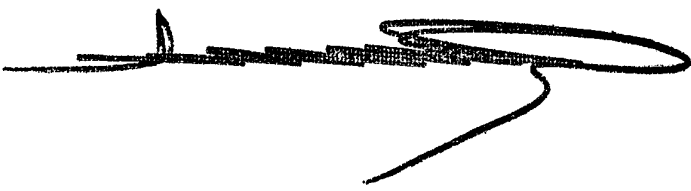
Em conformidade com o processo b) anterior trata-se um composto de uracilo substituído na posição 5 por um grupo removível adequado, por exemplo, iodo e bromo, com um alquino(C_3-C_6) em presença de um catalisador de paládio adequado tal como o cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio (II) e com iodeto cuproso num solvente de grupo amina tal como a trietil-amina. Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção.

Exemplo 1

5-propinil-uracilo

A) A uma solução agitada de 2'-desoxi-5-propinil-uridina (pedido de patente europeia Nº 272065) (20 g, 75 mmol) em tampão fosfato aquoso para o valor de pH 6,84 (1250 ml) adicionou-se fosforilase de timidina (E. coli) (10 000 unidades) (T.A. Krenitsky et al, Biochemistry, 20, 3615, 1981; pedido de patente norte americana Nº 4381344) e fosfatase alcalina (10 000 unidades) [tipo VII-S da sigma proveniente da mucosa intestinal de bovino] e procedeu-se à incubação da mistura à temperatura de 37°C durante 24 horas. Filtrou-se o precipitado branco resultante, lavou-se com água (3 x 100 ml), com etanol (2 x 100 ml), e com éter (2 x 100 ml) e depois secou-se in vácuo sobre pentóxido de fósforo para proporcionar o composto em epígrafe.

P. F. : 275 - 280°C (dec.)



rmn ^1H δ (d_6DMSO) 11,5-11,0 (s 1r, 2H, NH), 7,61
(1H, s, H-6), 1,95 ppm (3H, s, CH_3)

Microanálise: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C, 56,00;
H, 4,03; N, 18,66 Encontrado: C, 55,92; H, 4,05;
N, 18,77

B) Preparou-se uma mistura de 1-arabino-furanosil-5-propinil-uracilo, (2,92 g, 20,4 mmoles), 200 ml de fosfato de potássio aquoso, pH 6,8 4000 UI de fosforilase de timidina (Krenitsky, T.A. et al Biochemistry, 2036151981 e patentes norte-americanas Nº 4381444), 4000 UI de fosforilase uridina (Krenitsky, T.A. et al Biochemistry, 2036151981 e patente norte-americana Nº 4381444) e 2000 UI de fosfatase alcalina (Boehringer Mannheim) e agitou-se à temperatura de 40°C durante 5 dias. Depois adicionou-se 8000 UI de fosforilase de timidina, 20000 UI de fosforilase da uridina, 2000 UI de fosfatase alcalina e 30 UI de fosfatase ácida (Boehringer Mannheim) e manteve-se a incubação durante mais 5 dias. O composto 5-propinil-uracilo sendo menos solúvel do que o nucleósido, precipitou a partir da mistura de reação.

O precipitado e o líquido foram submetidos a secagem in vácuo e depois deixou-se o composto 5-propinil-uracilo cristalizar duas vezes a partir de água quente e secou-se no vácuo à temperatura ambiente para proporcionar 0,92 g (6,1 mmoles) de 5-propinil-uracilo com 59% de rendimento.

RMN ^1H δ (dDMSO) 11,2 ppm (s 1r, 2H, 1H e 3H),
7,6 ppm (1H, s, 6H), 1,95 (3H, s CH_3).

CHN calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C 56,00; H, 4,03;
N, 18,66

Analisado para: C 55,95; H, 4,03; N, 18,60.

Espectros de UV: em HCl 0,1 M max a 287 nm e 231 nm;
em fosfato de potássio 50 mM, pH 7,0 max a

287 nm e 231 nm; em NaOH 0,1 M max a 306 nm e 240nm.

O espectro de massa apresenta um pico fora um peso molecular de 151.

Exemplo 2 : (5-etinil-uracilo (EU))

5-(trimetil-silil-etinil)uracilo

- A) Preparou-se uma solução de 5-iodouracilo (8 g, 30 mmol) em trietil-amina bidestilada (500 ml) e DMF seca (10ml) e desgasificou-se com azoto isento de oxigénio durante 15 minutos. Depois adicionou-se cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio (II) (0,5 g), iodeto de cobre (I) (0,5 g) e trimetil-silil-acetileno (10 g, 102 mmol) e aqueceu-se a mistura sob agitação à temperatura de 50°C durante 24 horas. Filtrou-se a mistura de reacção arrefecida, evaporou-se o filtrado até à secagem e dissolveu-se o resíduo em dicloro-metano (500 ml). Lavou-se a solução orgânica com uma solução aquosa de EDTA de di-sódio a 2% (3 x 250 ml) e com água (3 x 200 ml) e depois secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se até à secagem. Triturou-se o resíduo com etanol para proporcionar a primeira cultura do composto em epígrafe. Verificou-se que o sólido filtrado a partir de reacção continha o produto pretendido mas numa forma mais impura pelo que se submeteu a um processamento conforme descrito antes num lote separado para proporcionar uma segunda colheita.

rmn ^1H δ (d_6DMSO) 11,75-10,85 (2H, s 1r, NH), 7,75 (1H, s, H-6), 0,15ppm (9H, m, SiCH_3).

B) **5-etinil-uracilo**

Preparou-se uma solução de 5-(trimetil-silil-etinil)-uracilo (5,3 g, 24,4 mmol) numa solução 0,2 M de metóxido de sódio em metanol (400 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas e depois neutralizou-


-se para pH 7 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o produto precipitado, lavou-se com metanol e secou-se para proporcionar uma primeira colheita do composto em epígrafe. Procedeu-se à combinação dos filtrados e dos produtos de lavagem, evaporou-se até à secagem e deixou-se o resíduo cristalizar a partir de metanol para proporcionar a segunda colheita de produto. A combinação das duas colheitas e outra recrystalização a partir de metanol proporcionaram um produto puro.

P.F. : 260°C (dec.)

rmn-¹H δ (d₆DMSO) 11,6-10,8 (2H, s 1r, NH), 7,8 (1H, s, H-6), 4-03 ppm (1H, s, H acetilénio)

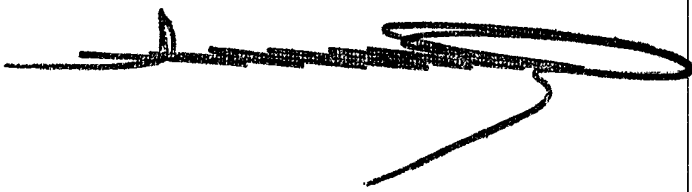
Microanálise: calculado para C₆H₄N₂O₂ : C, 52,95; H, 2,96; N, 20,58

Encontrado: C, 52,04; H, 2,92; N, 20,3

Exemplo 3 : (5-etinil-uracilo)

A) 2,4-dimetoxi-5-iodo-pirimidina

Carregou-se um balão de fundo redondo seco com a capacidade de 1 litro com o composto 5-iodo-uracilo (50 g 0,21 mol), oxicloreto de fósforo (300 ml) e N,N-dietil-anilina (6 gotas). Aqueceu-se a mistura heterogénea em banho de óleo à temperatura de 120°C sob uma atmosfera de azoto durante 24 horas. Destilou-se o oxicloreto de fosforo (perde-se algum prpduto por co-destilação). A solução de reacção foi depois lenta e cuidadosamente vertida sobre gelo (1 litro) e sobre bicarbonato de sódio no estado sólido mantendo-se a temperatura interna inferior a -20°C ou próxima deste valor. (Manteve-se simultaneamente o arrefecimento com um banho de acetona/gelo seco). Depois de se completar a adição ajustou-se a mistura de reacção apra o valor pH 7 adicionando-lhe bicarbonato de sódio no estado sólido.



Extraíu-se a mistura com cloreto de metileno e depois procedeu-se à secagem das fracções orgânicas fazendo-se passar através do papel separador de fases. A solução impura de 2,4-dicloro-5-iodo-pirimidina foi adicionada imediatamente, gota a gota, a uma solução contendo MeOH (400 ml) e metóxido de sódio (28.8 g, 0,533 mol). Demorou 1 hora fazer esta adição. Depois agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Neutralizou-se a solução com CO₂ (gás), extraíu-se com cloreto de metileno, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se. Fez-se absorver o produto impuro sobre gel de sílica (100 g) e carregou-se numa coluna de cromatografia intermitente com 400 g de gel de sílica. Fez-se a eluição da coluna com hexanos: acetato de etilo 90 : 10 (v : v). Procedeu-se à combinação das fracções adequadas e concentrou-se para proporcionar o composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca.

Rendimento de 26,7 g (48 %)

RMN a 200 MHz CDCl₃ δ * 3,97 (s, 3H); 4,02 (s, 3H), 9,43 (s, 1H).

B) 2,4-dimetoxi-5-(b-trimetil-silil)-etinil-pirimidina

Sobre uma atmosfera de azoto carregou-se um balão de fundo arredondado, com a capacidade de 1 litro, devidamente seco, com o produto do passo a) (26,7 g, 0,10 mol), cloreto de metileno seco (Aldrich, 150 ml), Et₃N seco (recentemente destilado a partir de grânulos de KOH, 250 ml). Evacuou-se o sistema e purgou-se com azoto várias vezes através de uma válvula de tipo Firestone. Com uma seringa adicionou-se trimetil-silil-acetileno (21,2 ml, 0,15 mol; Aldrich). Depois adicionou-se cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio (II) (Aldrich 5,84 g, 8,32 mmol) e iodeto de cobre (I) (Aldrich 4,76 g, 25 mmol). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 60°C em banho de óleo durante 2 horas. Arrefe-


ceu-se e filtrou-se através de celite. Concentrou-se o filtrado in vácuo. Diluiu-se o resíduo com tolueno (100 ml) e depois removeu-se o tolueno in vácuo. Extraiu-se o resíduo com cloreto de metileno (200 ml), filtrou-se e extraiu-se o filtrado com uma solução aquosa do di-hidrato do sal dissódico do ácido etileno-diamina-tetra-acético a 5% (3 x 100 ml Aldrich), H₂O (1 x 100 ml). Secou-se a camada orgânica fazendo-a passar através de um papel separador de fases e concentrou-se in vácuo. Purificou-se o produto num paremlho "Waters Prep 500" fazendo-se a eluição com uma mistura 95:5 de hexanos : acetato de etilo (v : v). O produto impuro foi absorvido sobre 100 g de gel de sílica e depois carregado com uma coluna de cromatografia intermitente contendo 400 g de gel de sílica. Fez-se a eluição da coluna com uma mistura 97,5 : 2,5 de hexanos : acetato de etilo (v : v). Procedeu-se à combinação das fracções adequadas e à sua concentração.

Rendimento de 16,94 g (73 %).

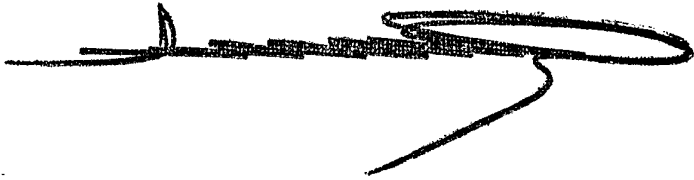
Uniu-se uma amostra de 1,2 g do composto resultante a 6 g de gel de sílica e carregou-se uma coluna de cromatografia intermitente de 50 g fez-se a eluição da coluna com uma mistura de hexano: acetato de etilo 95 : 5 (v : v). Procedeu-se à combinação das fracções adequadas, concentrou-se com CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), e secou-se in vácuo para proporcionar 1,0 g do composto em epígrafe, p.f. 72,5 - 73°C.

Lit. p.f. 73,74°C J. Heterocyclic Chem., 19, 463 (1982).

c) 5-(b-trimetil-silil)etininl-uracil

Utilizou-se um balão de fundo redondo de três bocas, sob uma atmosfera de azoto, o qual foi carregado com

2,4-dimetoxi-5-(b-trimetil-silil)etininl-pirimidina (6,5 g,



27,5 mmol), acetonitrilo seco (120 ml, - Aldrich), iodeto de sódio (seco em estufa in vácuo à temperatura de 80°C, recentemente destilado). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas e depois concentrou-se in vácuo. Digeriu-se o resíduo com uma solução contendo metanol (40 ml) e água (20 ml) e depois filtrou-se o produto para proporcionar 1,48 g (26 %). Dissolveu-se o produto em clorofórmio e fez-se a absorção da solução sobre gel de sílica (7 g) a qual foi depois carregada numa coluna de cromatografia intermitente contendo 35 g de gel de sílica. A eluição com uma mistura de clorofórmio : metanol 95:5 (v:v) seguida depois pela eluição com uma mistura de clorofórmio : metanol 90 : 10 (v : v) e posterior evaporação das fracções que continham o produto proporcionou 1,23 g do composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca.

d) 5-etinil-uracilo

Tapou-se uma solução contendo 5-(b-trimetil-silil)etinil-uracilo (3,85 g, 18,4 mmol) e metanol (370 ml) com uma segunda solução contendo hidróxido de sódio (2,3 g, 57,5 mmol) e água (18 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrou-se in vácuo. Com o resíduo preparou-se uma suspensão em água (35 ml) e ajustou-se o valor do pH para 5 utilizando HCl 0,1 N. Efectuou-se a dissolução dos sólidos e depois formou-se um segundo precipitado quando o valor do pH era igual a 5. Filtrou-se o produto, lavou-se com água e depois secou-se in vácuo para proporcionar 2,3 g (92%) de 5-etinil-uracilo com o aspecto de um pó beje claro.

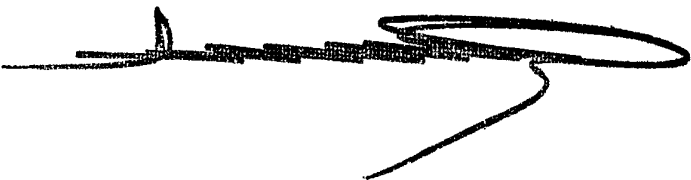
Microanálise: calculado para $C_6H_4N_2O_2$: C, 52,95; H, 2,96;
N, 20,58

Encontrado: C, 52,79; H, 3,02; N, 20,44

Exemplo 4 : (5-etinil-uridina)

a) 2',3'-5'-tri-O-acetil-5-iodo-uridina

Utilizou-se um balão de fundo redondo seco



com a capacidade de 250 ml o qual foi carregado com 5-iodo-uridina (10 g, 27 mmol Aldrich), piridina anidra (30 ml) e anidrido acético (30 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos sob uma atmosfera de azoto e depois removeu-se o solvente in vácuo. Diluiu-se o composto com tolueno (2 x 50 ml) e depois removeu-se o tolueno in vácuo. Purificou-se o produto em coluna de cromatografia intermitente de 75 g tendo-se feito a eluição com uma mistura 90:10 (v : v) CHCl_3 : MeOH. Procedeu-se à combinação das fracções adequadas e à sua concentração para proporcionar o composto em epígrafe com o aspecto de uma espuma branca. Esta espuma foi utilizada directamente no passo seguinte.

b) 2',3',5'-tri-O-acetilo-5-[2-trimetil-silil]etinilo]-uridina

Utilizou-se um balão de fundo redondo com a capacidade de um litro equipado com um condensador de refluxo (sob atmosfera de azoto) o qual foi carregado com o produto do passo a) (27 mmol), cloreto de metileno seco (260 ml, Aldrich) e trietil-amina seca (260 ml, recentemente destilada a partir de granulos de NaOH). Esvaziou-se o sistema e limpou-se várias vezes com azoto e depois deixou-se em repouso sob uma atmosfera de azoto. A seguir adicionou-se (trimetil-silil) acetileno (11,65 ml, 82 mmol; Aldrich) e logo depois adicionou-se iodeto de cobre (I) (Aldrich, 1,57 g, 8,2 mmol) e cloreto de bis (trifenil-fosfina) paládio (II) (Aldrich, 1,85 g, 2,6 mmol). Aqueceu-se a mistura em banho de óleo à temperatura de 60°C durante 30 minutos, deixou-se arrefecer e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado in vácuo. Extraiu-se o resíduo com CH_2Cl_2 (300 ml), filtrou-se, lavou-se com uma solução aquosa de sal dissódico do ácido etileno-diamina-tetra-acético a 5% (2 x 75 ml), H_2O (100 ml), secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e secou-se e concentrou-se in vácuo.

Uniu-se o composto resultante a 50 g de gel de sílica e carregou-se numa coluna de cromatografia intermiten-

~~CONFIDENTIAL~~

te contendo 400 g de gel de sílica tendo-se feito a eluição com CHCl_3 . Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto e concentrou-se para proporcionar o composto em epígrafe com o aspecto de uma espuma de cor amarelo claro. Obteve-se 13 g.

RMN a 300 Mz CDCl_3 δ 8,2 (s 1r, NH, 1H), 7,77 (s, 1H, H6), 6,11 (d, H1', 1H), 2,22 (s, 3H, OAc), 2,11 (s, 3H, OAc), 0,22 (s, 9H, SiMe_3).

c) 5-etinil-uridina

Dissolveu-se o produto do passo b) (9,54g, 24 mmol) em metanol (200 ml) e diluiu-se com uma solução contendo sódio (0,8 g) e metanol (100 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas e depois neutralizou-se utilizando resina Dowex 50W.X8 (forma H^+). Removeu-se a resina por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado in vácuo para proporcionar 4,85 g de um sólido bege. Purificou-se o composto em coluna C_{18} de fase inversa num aparelho Waters Prep 500, tendo-se feito a eluição com uma mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 85:15 (v : v) para proporcionar 1,2 g do produto em epígrafe (sólido branco). As fracções impuras foram novamente submetidas a cromatografia. Obteve-se mais 1,94 de produto. Rendimento de 49 %.

Calculado : % C, 49,25 % H, 4,47 % N, 10,44

Encontrado: % C, 49,07 % H, 4,53 % N, 10,32

RMN a 200 Mz (DMSO-d_6) δ 11,60 (s 1r, NH, 1H),

8,6 (s, H6, 1H), 5,72 (d, $J = 4,3$ Hz H1', 1H),

4,01 (s, 1H, C = C-H).

Os exemplos seguintes ilustram formulações farmacêuticas nas quais o "Ingrediente Activo" é o composto 5-propinil-uracilo, 5-etinil-uracilo ou outro inativador da redutase do uracilo conforme referido antes; ou suas



misturas com 5-fluoro-uracilo.

Exemplo 5:

Formulações para Comprimidos

As formulações seguintes 5A, 5B, 5C foram preparadas granulando a húmido os ingredientes (Excepto o estearato de magnésio) com uma solução de povidona seguindo-se depois a secagem dos grânulos, a adição do estearato de magnésio e a compressão.

<u>Formulação 5A</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	5	2
Lactose, B.P.	205	75
Povidona, B. P.	15	10
Glicolato de amido de sódio	20	10
Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	250	100

<u>Formulação 5B</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	5	2
Lactose, B.P.	155	-
Avicel PH 101	50	25
Povidone, B. P.	15	10
Glicolato de amido de sódio	20	10
Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	250	50

Formulação 5Cmg/comprimido

Ingrediente activo	5
Lactose, B. P.	205
Amido	50
Povidona, B. P.	6
Estearato de magnésio	<u>4</u>
	270

A formulação 5D seguinte foi preparada por compressão directa dos ingredientes misturados. Utilizou-se lactose do tipo normalmente utilizado para compressão directa.

Formulação 5Dmg/comprimido

Ingrediente activo	5
Lactose	155
Avicel PH 101	<u>100</u>
	260

A formulação 5E seguinte é um comprimido para libertação controlada e foi preparada por granulação a húmido dos ingredientes (excepto o estearato de magnésio) com uma solução de povidona, seguindo-se a secagem dos granulos, a adição do estearato de magnésio e a compressão.

Formulação 5Emg/comprimido

Ingrediente activo	5
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K&M Premium)	110
Lactose, B.P.	50
Povidona, B.P.	28
Estearato de magnésio	<u>7</u>
	200

Exemplo 6:

Formulação para Cápsulas

As formulações 6A e 6B seguintes foram preparadas misturando os ingredientes não comprimidos e procedendo ao enchimento de cápsulas de gelatina dura de 2 peças.

<u>Formulação 6A</u>	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	10
Lactose, B.P.	250
Glicolato de amido de sódio	25
Estearato de magnésio	<u>5</u>
	290

<u>Formulação 6B</u>	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	5
Amido prégelatinizado NF15	<u>245</u>
	250

<u>Formulação 6C</u>	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	10
Macrogol 4000, B.P.	<u>340</u>
	350

Fundiu-se o Macrogol 4000, B.P. e nele se dispersou o ingrediente activo. Com a mistura fundida homogénea procedeu-se ao enchimento de cápsulas de gelatina dura de 2 peças.

Exemplo 7:

Formulação para Injecções

Ingrediente activo	10 mg
--------------------	-------

Exemplo 7 (Cont.)

Tampão fosfato estéril
(pH 10) isento de piro-
gêneos, q.s. até

10 ml

Dissolveu-se o ingrediente activo na maior parte do tampão fosfato (35-40°C) e depois ajustou-se o volume e filtrou-se através de um filtro micro-poroso estéril para o interior de frascos de vidro cor de ambar com a capacidade de 10 ml (tipo 1) e a seguir vedou-se com uma tampa estéril e com uma cinta.

Exemplo 8:

Formulação para Supositórios

	<u>mg/supositório</u>
Ingrediente activo, 63 um*	10
Gordura rígida, B. P.	
(Witepsol H15-Dinamit Noble 1)	<u>1790</u>
	1800

*Utilizou-se o ingrediente activo sob a forma de um pó em que pelo menos 90% das partículas possui dimensões de 63 micra ou inferiores.

Fundiu-se a quinta parte do Witepsol H15 numa autoclave em banho de vapor à temperatura máxima de 45°C. Procedeu-se à crivagem do ingrediente activo através de um crivo de 200 micra e adicionou-se à base fundida sob agitação utilizando um aparelho Silverson equipado com uma cabeça cortante até se obter uma dispersão homogénea. Mantendo a mistura à temperatura de 45°C adicionou-se a parte restante do Witepsol H15 à suspensão e agitou-se até se garantir uma mistura homogénea. Fez-se passar toda a suspensão através de um crivo de aço inoxidável de 250 micra e, sob agitação contínua, deixou-se arrefecer para uma temperatura próximo de 40°C. A uma temperatura compreendida entre 38°C e 40°C introduziu-se

em moldes de plástico adequados uma quantidade 1,80g da mistura. Deixou-se os supositórios arrefecer até à temperatura ambiente.

Foram efectuadas diversas experiências sobre a eficácia dos compostos de 5-uracilo substituído em conformidade com a presente invenção.

Experiência 1

Determinação da Activação da Redutase do Uracilo

Utilizou-se redutase do uracilo (1 micromolar) (desidrogenase da di-hidro-pirimidina, EC1. 3.1.2) purificada a partir de fígado de bovino, tendo-se feito a incubação com inactivador 100 micromolar e com ditiotreitól 5 mM (enzima redutiva) à temperatura de 38°C e durante 30 minutos em Tris-HCl 0,05 M a pH 8,0. Diluiu-se a enzima e o inactivador 100 vezes no tampão de ensaio o qual continha NADPH 200 micromolar, timina 200 micromolar e ditiotreitól 1 mM em Tris-GCl a pH 8,0. A velocidade da enzima foi determinada espectofotometricamente. Essas velocidades foram corrigidas em função da actividade da oxidase da NADPH, a qual era inferior a 10% da taxa de oxidação da NADH dependente da timidina. A percentagem de inactivação da enzima foi igual a 100% menos a percentagem da actividade enzimática remanescente. A enzima incubada sem inibidor apresentou-se estável sob essas condições. Os valores entre parentesis referem-se às constantes proporcionais de primeira ordem para a inactivação da enzima determinadas a partir de experiências idênticas em que se mediu a actividade fraccional como solução do tempo de incubação de inactivador 50 micromolar com enzima.

Os resultados são apresentados a seguir:

<u>Composto</u>	<u>% de Inactivação</u>
5-itiniluracilo	100 (100)
5-cianouracilo ^a	100 (14)
5-propiniluracilo	100 (8)

(Continuação)

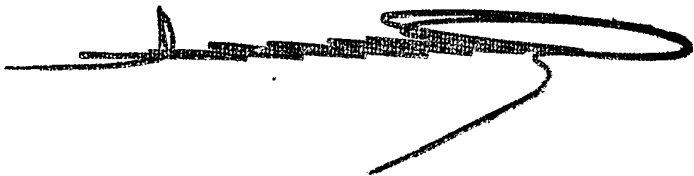
<u>Composto</u>	<u>% de Inativação</u>
5-bromoetiniluracilo	100 (8)
5-(1-clorovinil)uracilo	100 (5)
5-iodouracilo	100 (4)
5-hex-1-viniluracilo ^a	90
5-viniluracilo ^{a,b}	86
5-trifluorometiluracilo	75
5-bromouracilo	75

- a) A inibição foi reversível uma vez que a enzima tratada com este derivado retomou lentamente a sua actividade após uma diluição de 100 vezes na mistura de ensaio.
- b) Essas nucleobases foram geradas in situ tratando os respectivos nucleosidos com fosforilase da timidina na proporção de 40 unidades/ml em fosfato de potássio 35mM durante 20 minutos antes de se adicionar a reductase do uracilo. Os nucleósidos originais não eram inactivados.

Investigou-se a eficácia do composto 5-etinil-uracilo (EU) a qual se apresenta nas seguintes experiências 2 a 4 e nas figuras em que

A Figura 1 representa os níveis acrescidos de uracilo e de timidina decorridas 4 horas após as diversas dosagens orais com EU em ratos;

A Figura 2 demonstra que o EU aumenta os níveis de 5-fluoro-uracilo (5-FU) no plasma. As doses foram aplicadas aos murganhos oralmente (p.o) ou interperitonealmente (i.p) com 5-FU. Administrou-se uma dose de 5-etinil-uracilo (EU) na proporção de 5 mg/kg i.p. 90 minutos antes da administração do composto 5-FU.



Experiência 2

Inativação de Reductase do Uracilo (in vivo)

Os murganhos, ratos, cães e macacos doseados com pequenas quantidades de (EU) desenvolveram muito rapidamente níveis altamente elevados de uracilo e de timidina no plasma. O efeito máximo ocorreu para uma dose aproximada de 0,1 mg/kg p.o. nos ratos, para uma dose compreendida entre 0,5 e 1 mg/kg s.c. nos murganhos e para um valor aproximado de 1 mg/kg, por via intravenosa (i.v.) nos cães e representa provavelmente o valor total de inativação da reductase do uracilo. Essas doses elevaram o uracilo do plasma dos murganhos, cães e ratos desde o valor de 3 μ M. O uracilo do plasma diminui para um valor normal ao longo de 24 horas (período de meia vida = 10 horas). A figura 1 mostra os níveis acrescidos de uracilo e de timidina no plasma do rato decorridas 4 horas após a administração oral das doses de 5-etinil-uracilo, devido à inativação da reductase do uracilo. O valor DE_{50} é igual a 0,01 mg/kg.

Experiência 3

Efeito sobre o Nível de FU no Plasma

Os murganhos e os ratos pré-tratados com 5-etinil-uracilo (EU) e aos quais se administrou depois uma dose de FU mantiveram níveis de FU no plasma superiores aos dos murganhos que não foram previamente tratados (Figura 2). Além disso, a habitual variabilidade do FU no plasma em ratos aos quais se administrou oralmente FU segundo uma dose de 50 mg/kg foi eliminada pelo tratamento prévio com EU. Os valores CAU das curvas de concentração de FU no plasma em função do tempo foram 41, 126 e 68 (média = $78 \pm 55\%$) contra 417, 446 e 426 (média = $430 \pm 3\%$) no caso dos ratos não pré-tratados com EU, respectivamente.



Experiência 4

Potenciação da Actividade anti-tumor do 5-fluoro-uracilo

(5-FU) nos murganhos pela utilização de 5-etinil-uracilo (EU)

No dia zero implantou-se em murganhos o tumor do colon. Os murganhos (8 por grupo) foram tratados com 5-FU entre o 1º e o 9º dias com as doses indicadas no Quadro 2, sendo o composto EU administrado em doses de 2 mg/kg i.p. 30 minutos antes da administração da dose do composto 5-FU, conforme indicado.

Quadro 2 % de murganhos sem tumores ao 17º dia

Dose 5-FU FU I:P: mais EU FU i.p. FU P:O: MAIS EU FU p.o.

(mg/kg)

0,25	0		
0,5	25		0
1	12,5		25
2	37,5		37,5 ^a
3	100		
4	100		
10		0	0
15		12,5	12,5
20		12,5	12,5
25		---	12,5
30		87,5 ^a	12,5

a) Nesses grupos ocorreu um óbito sem qualquer relação com o tumor.

= REIVINDICAÇÕES =

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo derivados de uracilo inativadores da reductase caracterizado por o derivado de uracilo inativador da reductase ser um derivado de uracilo 5-substituído ou 5,6-di-hidro-5-substituído, em que o substituinte na posição 5 é bromo, iodo, ciano, alquilo (C_1-C_4) substituído por halogéneo, alquenilo (C_2-C_6), 1-halo-alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) ou alquinilo (C_2-C_6) substituído por halogéneo ou um seu pro-fármaco, numa concentração que proporciona a administração por unidade de dosagem de 0,01 até 50 mg por quilo de peso de corpo do paciente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o substituinte da posição 5 ser alquinilo (C_2-C_6)

- 3ª -

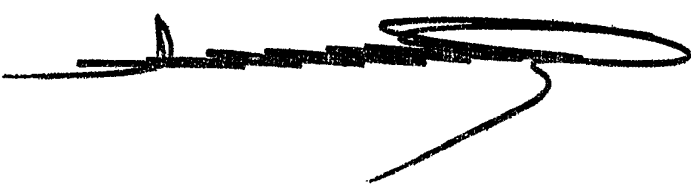
Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o substituinte da posição 5 ser 1-alquinilo (C_2-C_6).

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o derivado de uracilo inativador da reductase ser 5-etinil-uracilo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1,



caracterizado por o derivado de uracilo inativador da reductase ser 5-propinil-uracilo.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o derivado de uracilo inativador da reductase ser seleccionado entre

5-ciano-uracilo, 5-bromo-etinil-uracilo, 5-(1-cloro-vinil)-uracilo, 5-iodo-uracilo, 5-hex-1-inil-uracilo, 5-vinil-uracilo, 5-trifluoro-metil-uracilo e 5-bromo-uracilo.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se incorporar adicionalmente 5-fluoro-uracilo ou um seu profármaco.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a forma unitária de dosagem conter entre 5 e 3000 mg de 5-fluoro-uracilo ou um seu profármaco.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a proporção entre o derivado de uracilo inativador de reductase ou um seu profármaco e o 5-fluoro-uracilo ou seu profármaco estar compreendida entre 1:0,01 e 1:100 em peso.

- 10ª -

Processo para a preparação de 5-propinil-uracilo, caracterizado por

a) se tratar uma 5-propinil-uridina correspondente

= R E S U M O =

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE URACILO INACTIVADORES DE REDUCTASE E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 5-PROPINIL-URACILO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo derivados de uracilo inativadores da reductase em que o derivado de uracilo inativador da reductase é um derivado de uracilo 5-substituído ou 5,6-di-hidro-5-substituído, em que o substituinte na posição 5 é bromo, iodo, cinao, alquilo (C_1-C_4) substituído por halogéneo, alquenilo (C_2-C_6), 1-halo-alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), ou alquinilo (C_2-C_6) substituído por halogéneo ou um seu pro-fármaco, numa concentração que proporciona a administração por unidade de dosagem de 0,01 até 50 mg por quilo de peso de corpo do paciente.

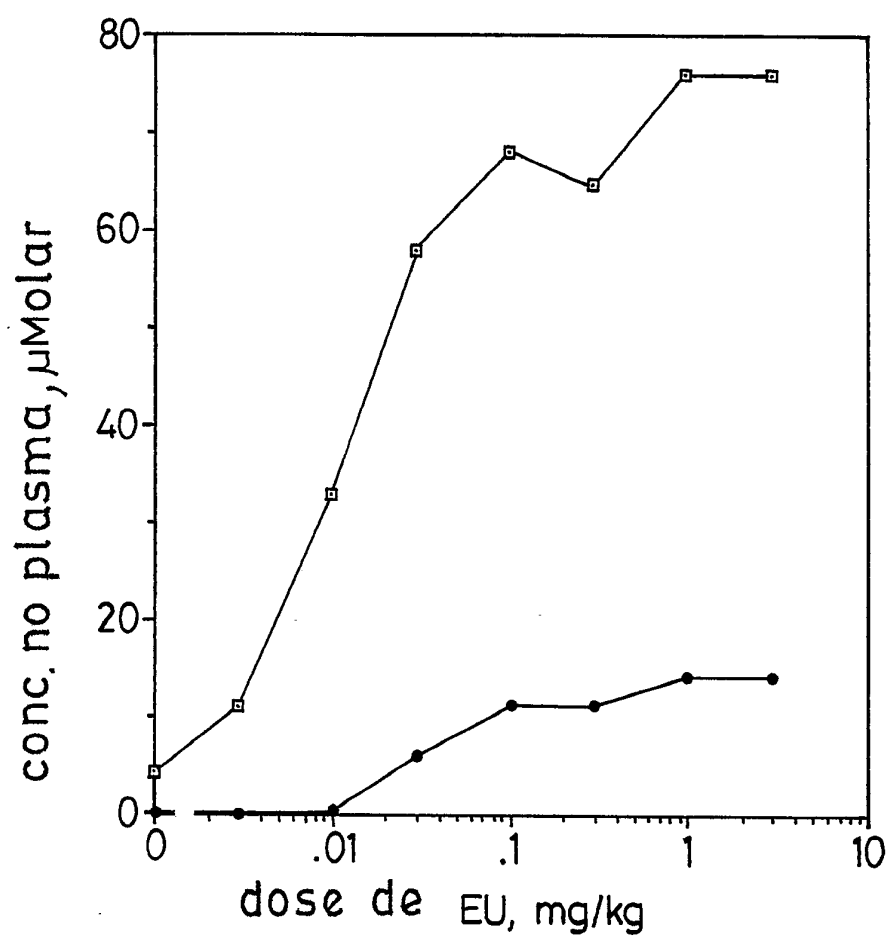


Fig. 1

murganhos
doseados com 5-FU (50 mg/kg)

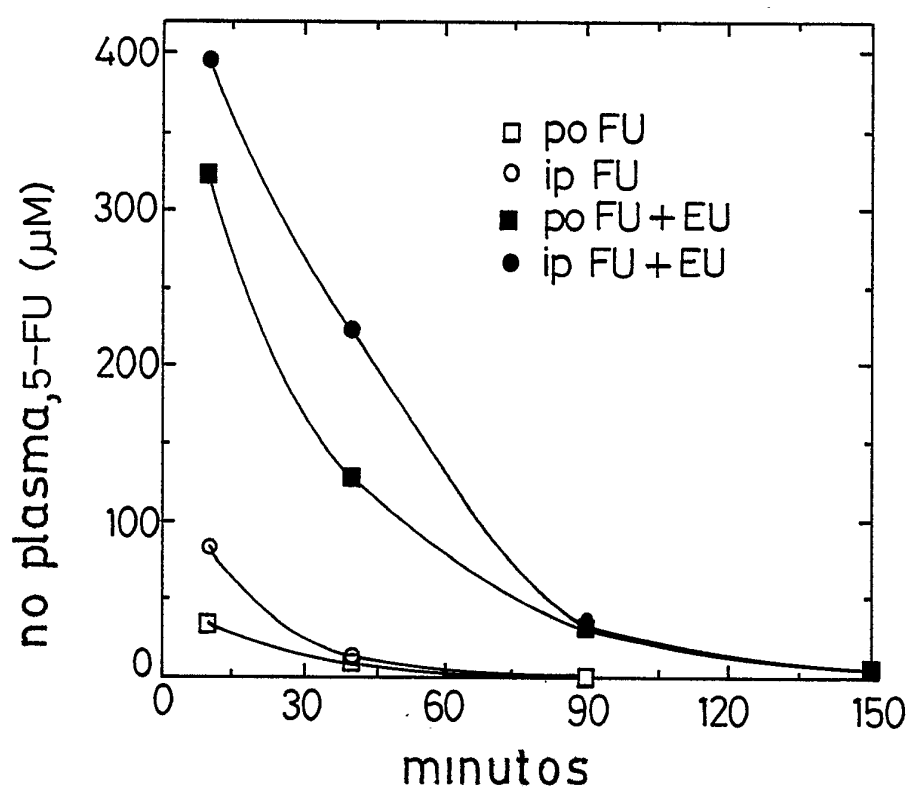


Fig. 2