

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 804

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

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-ARIL-PIRIMIDI-
NAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTI-
CAS QUE AS CONTEM"

INVENTORES: Michael John Leach e Malcolm Stuart Nobbs,

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

Inglaterra, em 1 de Junho de 1990, sob o N.º. 9012311.8

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: Michael John Leach e Malcolm Stuart Nobbs, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-ARIL-PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a uma série de 6-aril-pirimidinas substituídas, aos processos para a sua preparação, às formulações farmacêuticas que contêm aqueles compostos a sua utilização em terapia, em particular no tratamento de diversas perturbações e doenças do sistema nervoso central (SNC).

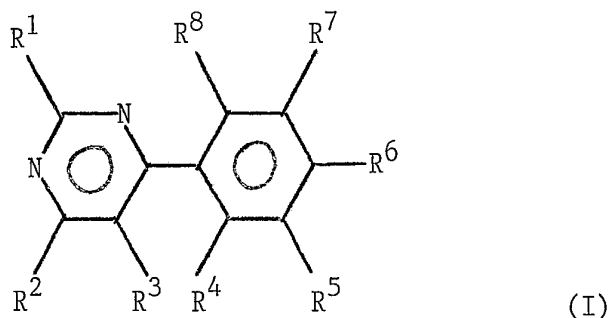
O glutamato é um aminoácido excitador que funciona como um neurotransmissor. Contudo, quando a sua concentração extracelular é suficientemente elevada, o glutamato actua como uma poderosa neurotoxina, susceptível de aniquilar os neurónios do sistema nervoso central, (Rothmen & Olney (1986) Prog. Brain, Res., 63, 69). O efeito neurotóxico do glutamato tem sido associado a diversas perturbações e doenças do sistema nervoso central incluindo as lesões esquémicas cerebrais e as perturbações neurodegenerativas crônicas tais como a doença de Alzheimer, as perturbações do sistema motor e a coreia de Huntington, (Meldrum Clinical

Science (1985) 68 113-122). Além disso, o glutamato tem sido associado a outras perturbações neurológicas tais como a epilepsia, a depressão maníaca, a depressão, a esquizofrenia, os síndrome neurológico de pressão elevada, dores crônicas, neuralgia trigeminal e hemicrânia.

Na Patente Europeia nº. EP-A-021121 encontra-se descrito um grupo de 3,5-diamino-6-(fenil substituído)-1,2,4-triazinas as quais constituem compostos activos para o tratamento de perturbações do SNC, por exemplo, para tratamento da epilepsia.. Demonstrou-se que um dos compostos descritos naquele Pedido de Patente, o composto 3,5-diamino-6-(2,3-dicloro-fenil)-1,2,4-triazina (lamotrigina) inibe a libertação dos aminoácidos excitadores, o glutamato e o aspartato, Leach et al Epilepsia 27, 490-497 1986, A.A. Miller et al New anticonvulsant drugs. Ed. Meldrum and Porter 165-177, 1987).

Descobriu-se agora uma nova classe de compostos 6-aryl-pirimidinas que são poderosos inibidores da libertação do glutamato extracelular.

Em consequência, a presente invenção proporciona um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal



em que os radicais R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre hidroxil ou representam

um grupo NR^9R^{10} em que os radicais R^9 e R^{10} representam individualmente o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo, arilo ou aril-aquilo ou conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel, contendo facultativamente outro heteroátomo e facultativamente substituído ainda por um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo; o radical R^3 é seleccionado entre átomos de hidrogênio ou de halogéneo ou representam um grupo halo-alquilo ou alquilo; os radicais R^4 a R^8 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre átomos de hidrogênio ou de halogéneo ou representam um grupo nitro, amino, sulfonamino ou alquil-sulfonil-amino; com a condição de pelo menos um dos radicais R^4 a R^8 ser diferente de átomo de hidrogênio e ainda com a condição adicional de no caso de os radicais R^1 e R^2 representarem ambos o grupo amino, R^3 representar o átomo de hidrogênio ou o grupo metilo e R^4 representar o átomo de cloro, então um dos radicais R^4 , R^5 , R^7 e R^8 ser diferente do átomo de hidrogênio.

De acordo com um aspecto preferencial da presente invenção proporciona-se um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal em que os radicais R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre grupos amino, alquil-amino, dialquil-amino, morfolino, piperazinilo ou N'-alquil-piperazinilo;

R^3 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo ou trifluoro-metilo;

R^4 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

R^5 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

R^6 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio ou um grupo nitro ou amino;

R^7 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

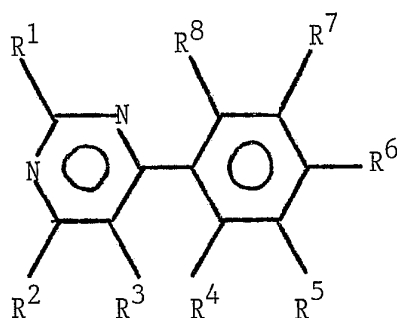
R^8 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

com a condição de no caso de o radical R^6 representar o átomo de cloro e os radicais R^1 e R^2 representarem ambos o grupo amino e R^3 representar o átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, então um dos radicais R^4 , R^5 , R^7 e R^8 ser diferente do átomo de hidrogênio.

Os radicais alquilo preferências são aqueles que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono, mais preferencialmente entre 1 e 4 átomos de carbono e ainda mais preferencialmente os grupos metilo e etilo. Os átomos de halogênio preferenciais são os átomos de cloro.

São conhecidas três 2,4-diamino-6-aril-pirimidinas, designadamente 2,4-diamino-6-(4-cloro-fenil)pirimidina; 2,4-diamino-5-metil-6-(4-cloro-fenil)pirimidina; e 2,4-diamino-6- β -naftil)pirimidina (ver Russell, J. Chem. Soc. (1954) p2951 e Falco *et al.*, e Brit.J.Pharmacol. (1951) 6, 185). Não foi atribuída a estes compostos qualquer actividade biológica.

Em consequência, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.



(Ia)

em que os radicais R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre hidroxil ou representam um grupo NR^9R^{10} em que os radicais R^9 e R^{10} representam indivi-

dualmente o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo ou conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel, contendo facultativamente outro heteroátomo e facultativamente substituído ainda por um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo; o radical R^3 é seleccionado entre -átomos de hidrogênio ou de halogéneo ou entre grupos halo-alquilo ou alquilo; os radicais R^4 a R^8 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre átomos de hidrogênio ou de halogéneo ou grupos nitro, amino, sulfonamino ou alquil-sulfonil-amino; ou os radicais R^4 e R^5 ou os radicais R^5 e R^6 podem conjuntamente formar um anel carbocíclico;

com a condição de pelo menos um dos radicais R^4 R^8 ser diferente do átomo de hidrogênio;

para utilização em terapia.

De acordo com um aspecto preferido a presente invenção proporciona um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que os radicais R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são seleccionados individualmente entre grupos amino, alquil-amino, dialquil-amino, morfolino, piperazinilo, ou N'-alquil-piperazinil;

o radical R^3 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo ou trifluoro-metilo;

o radical R^4 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

o radical R^5 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

o radical R^6 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio ou um grupo nitro ou amino;

o radical R^7 representa um átomo de halogéneo ou de hidrogênio;

ou os radicais R^4 e R^5 podem formar um anel carbocíclico;

para utilização em terapia.

Os compostos preferenciais de fórmula geral (I) englobam:

2,4-diamino-6-(2,3-dicloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-6-(2,4-dicloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-5-metil-6-(4-cloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-6-(a-naftil)pirimidina;
2,4-diamino-6-(2,3,5-tricloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-5-metil-6-(2,3,5-tricloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-5-trifluoro-metil-6-(2,3,5-tricloro-fenil)-pirimidina;
2,4-diamino-5-nitro-6-(2,3,5-tricloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-5-metil-6-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-pirimidina;
2,4-diamino-5-metil-6-(3,5-dicloro-fenil)pirimidina;
4-amino-2-N,N-dimetil-amino-6-(2,3,5-tricloro-fenil)-pirimidina;
4-amino-2-N-morfolino-6-(2,3,5-tricloro-fenil)-pirimidina;
4-amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(2,3,5-tricloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-5-metil-6-(4-amino-2,3,5-tricloro-fenil)-pirimidina;
2,4-diamino-6-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)pirimidina;
2,4-diamino-6-(4-amino-2,3,5-tricloro-fenil)pirimidina.

Os compostos de fórmula geral (Ia) podem ser utilizados no tratamento ou na profilaxia de perturbações do sistema nervoso central de carácter neurológico ou neurodegenerativo nos mamíferos cuja etiologia abranja a libertação excessiva do glutamato neurotransmissor. Esses estados podem ser agudos ou crónicos. Os estados agudos englobam as lesões esquemáticas cerebrais que podem ocorrer a partir de diversas causas incluindo o colapso cardíaco, a paragem cardíaca, a implantação cirúrgica de uma derivação

cardíaca, anoxia neonatal e hipoglicemia; e também as lesões físicas ou traumas da espinal-medula ou do cérebro. As perturbações crônicas englobam a doença de Alzheimer, a coreia de Huntington, a atrofia Olivopontocerebelar e as perturbações do sistema motor. Existem outros estados neurológicos que podem ser tratados com um composto de fórmula (Ia) os quais englobam a depressão, a depressão maníaca, a esquizofrenia, as dores crônicas, a epilepsia, a neuralgia trigeminal e a hemicrânia.

De acordo com outro dos seus aspectos a presente invenção proporciona um método para o tratamento ou profilaxia, nos mamíferos incluindo os seres humanos, de uma perturbação neurodegenerativa ou neurológica do sistema nervoso central cuja etiologia abranja a libertação excessiva do glutamato neurotransmissor, o qual consiste em administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz não tóxica de um composto de fórmula (Ia) ou de um seu sal.

Em particular, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de um mamífero que possua níveis de glutamato extracelular acrescidos no SNC ou que a isso esteja predisposto, o qual consiste em administrar a esse mamífero uma quantidade eficaz não tóxica de um composto de fórmula (Ia) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção proporciona também um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal para utilizar em terapia, em particular no tratamento ou profilaxia de uma perturbação neurodegenerativa ou neurológica do sistema nervoso central cuja etiologia abranja a libertação excessiva do glutamato neurotransmissor. A presente invenção proporciona ainda a utilização de um composto de fórmula (Ia) ou de um seu sal para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de uma perturbação neurodegenerativa ou neurológica do sistema nervoso central cuja etiologia abranja a libertação excessiva do glutamato neurotransmissor.

A presente invenção engloba os compostos de fórmula (I) e (Ia) sob a forma de sais, em particular de sais por adição de ácido. Os sais adequados englobam aqueles que são formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos. Esses sais por adição de ácido deverão ser normalmente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico embora os sais por adição de ácidos que não são farmacêuticamente aceitáveis possam ser úteis para a preparação e purificação dos compostos em questão. Deste modo, os sais preferenciais englobam aqueles que são formados com os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, succínico, oxálico, fumárico, maleico, oxaloacético, metano-sulfônico, etano-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, benzeno-sulfônico a isetiônico. Os sais dos compostos de fórmula (I) e (Ia) podem ser preparados fazendo reagir o composto adequado sob a forma de base livre com o ácido adequado.

Embora seja possível administrar os compostos de fórmula (Ia) como substância química pura, é preferível apresentá-los como formulação farmacêutica: As formulações da presente invenção incorporam um composto de fórmula (Ia), tal como anteriormente definido, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um ou vários veículos farmacêuticamente aceitáveis e facultativamente incorporando outros ingredientes terapêuticos. O termo aceitável quando aplicado aos veículos significa que esses devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e que não devem ser prejudiciais para o para o paciente ao qual se destinam.

As formulações englobam as que são adequadas para administração oral, parenteral (incluindo as subcutâneas, intradermais, intramusculares e intravenosas), rectal e tópica (incluindo as dermais, bucais e sublinguais) embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, do estado de saúde e das perturbações do paciente. As formulações podem ser convenientemente apresentadas sob uma forma

de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Todos os métodos englobam o passo de associar um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ("ingrediente activo") com o veículo o qual constitui um ou vários dos ingredientes acessórios. Em 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 depois, se necessário, dando ao produto a configuração segundo a formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas, comprimidos ou pastilhas contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de ingrediente activo; como pós ou granulos; como soluções ou suspensões em líquidos aquosas ou líquidos não aquosas; ou como emulsões líquidas de tipo óleo-em-água ou como emulsões líquidas do tipo água-em óleo. O ingrediente activo também pode ser apresentado em ampola, electuário ou pasta.

Uma pastilha pode ser feita 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 sob uma forma fluida livre tal como o pó ou os grânulos, opcionalmente misturado com um agente ligante, lubrificante, diluente inerte, um agente tensio-activo ou um agente dispersante. As pastilhas moldadas podem ser feitas por moldagem numa máquina adequada de uma mistura de composto pulverizado humedecido com um diluente líquido inerte. Facultativamente as pastilhas podem ser revestidas ou entalhadas e podem ser formuladas de modo a proporcionar a libertação lenta ou controlada do ingrediente activo que contém.

As formulações para administração parenteral englobam as soluções injectáveis estéreis aquosas as quais podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que podem tornar a formulação isotónico com

o sangue do paciente visado; e as suspensões estéreis aquosas as quais podem incorporar agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de dose múltipla, por exemplo, ampola e frascos vedados, e podem ser armazenadas em condições de congelação a seco (liofilização) apenas sendo necessários adicionar um veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes da sua utilização. As suspensões e as soluções injectáveis extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e pastilhas estéreis dos tipos anteriormente descritos.

As formulações para administração rectal podem ser apresentadas como supositórios que incorporam os veículos habituais tais como a manteiga de cacau ou o polietileno-glicol.

As formulações para administração tópica na boca, por exemplo, bucal ou sublingual, englobam os losangos e incorporam o ingrediente activo numa base aromatizada tal como a sacarose e as gomas de acácia ou de alcântira e as pastilhas que incorporam o ingrediente activo numa base tal como a gelatina e a glicerina ou a sacarose e a goma de acácia.

As formulações em dosagens unitárias preferenciais são aqueles que contêm um dose eficaz, conforme adiante descrito, ou uma sua fracção adequada, do ingrediente activo.

Faz-se observar que para além dos ingredientes anteriormente referidos as formulações da presente invenção podem conter outros agentes convencionais utilizados na especialidade tendo em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, as que forem adequadas para administração oral podem conter agentes aromatizantes.

As pastilhas e as outras formas de apresentação em unidades discretas podem conter convenientemente uma quantidade de composto de fórmula (Ia) que seja

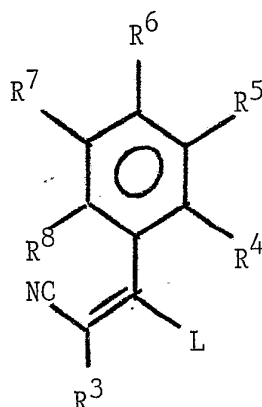
eficaz na dose utilizada ou numa dose múltipla daquela, por exemplo, em unidades que contenham entre 5 mg e 500 mg, e normalmente entre 10 mg e 250 mg.

Os compostos de fórmula (Ia) são utilizados preferencialmente para tratar perturbações ou doenças do SNC por administração oral ou por injeção (intraparenteral ou subcutânea). A quantidade exacta de um composto administrado a um paciente será de responsabilidade do médico assistente. Todavia a dose aplicada dependerá de diversos factores incluindo a idade e o sexo de paciente, a perturbação exacta que se pretende tratar e o estado da gravidade. Deste modo, por exemplo, no caso de se pretender tratar um paciente com epilepsia o intervalo de dosagem é provavelmente inferior ao intervalo de dosagem para o tratamento de um paciente após colapso para aliviar as lesões esquémicas cerebrais. Do mesmo modo, a via de administração variará provavelmente em conformidade com o estado que se pretende tratar e com a sua gravidade.

Contudo, para o tratamento de uma perturbação do SNC tal como no caso de se pretender aliviar as lesões esquémicas cerebrais, conforme anteriormente descrito, os compostos de fórmula (Ia) podem ser administrados oralmente ou por injeção segundo uma dose compreendida entre 0,1 e 30 mg/kg por dia. O intervalo de dosagem no caso de seres humanos adultos está normalmente compreendida entre 8 e 2 400 mg/dia e de preferência está compreendido entre 35 e 1 050 mg/dia.

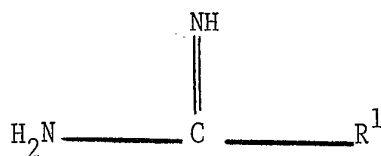
Os compostos da presente invenção podem ser preparados por qualquer métodos conhecidos na especialidade aplicáveis aos compostos afins (ver, por exemplo, JACS 73, (1951) p3763).

A presente invenção proporciona um método para a preparação de um composto de fórmula (Ia) o qual consiste em fazer reagir um composto de fórmula (II)



(II)

em que os radicais R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 possuem as significações definidas antes e L representa um grupo removível, com um composto de fórmula (III)



(III)

ou com um seu sal, em que o radical R^1 possui as significações definidas antes isolando-se depois o composto de fórmula (Ia) sob a forma de base livre ou de um seu sal e facultativamente convertendo um composto de fórmula (Ia) num outro composto de fórmula (Ia) e facultativamente convertendo um composto de fórmula (Ia) na forma de base livre num sal correspondente ou facultativamente convertendo um sal noutro sal.

Como é evidente, alguns compostos de fórmula (III) podem existir na correspondente forma tautomérica, por exemplo, no caso de o radical R^1 representar o grupo hidroxí, na correspondente uréia.

Como exemplos de grupos L adequando removíveis refere-as os grupos alcoxi, particularmente

os grupos alcoxi (C_1-C_4), halo, alquil-tio, particularmente os grupos alquil (C_1-C_4)-tio ou amino substituído, por exemplo, anilino, morfolino, alquil (C_1-C_4)-amino ou benzil-amino. Preferencialmente na fórmula (III) o radical R^1 representa um grupo NR^9R^{10} conforme definido antes. Vantajosamente o radical R^1 representa um grupo amino, alquil-amino, dialquil-amino, morfolino, piperazinilo ou N-metil-piperazinilo.

A reacção dos compostos de fórmulas (II) e (III) efectua-se preferencialmente num solvente não aquoso, por exemplo, num álcool tal como o etanol a temperaturas elevadas (por exemplo, compreendidas entre 80 e 150°C). Geralmente adiciona-se uma base, de preferência um alcanóxido, por exemplo o etóxido de sódio sempre que o composto de fórmula (III) for utilizado sob a forma de sal.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados recorrendo a métodos conhecidos na especialidade (ver, por exemplo JACS, 1951, 73, 3763), por exemplo, por reacção de um β -cetonitrilo com diazometano.

Os compostos de fórmula (III) em que o radical R^1 representa um grupo piperazinilo ou alquil-piperazinilo podem ser preparados recorrendo a métodos normalizados, por exemplo, fazendo reagir um composto conhecido de fórmula (III) em que o radical R^1 representa um grupo alquil-tio com a amina apropriada, por exemplo N-metil-piperazina. Esta reacção efectua-se preferencialmente à temperatura ambiente num solvente adequado tal como a água.

Os Exemplos que se seguem têm como objectivo ilustrar a presente invenção.

Exemplo 1

2,4-diamino-6-(2,3-dicloro-fenil)-pirimídina

(i) 2,3-dicloro-benzoato de metilo

Durante uma hora manteve-se ao refluxo uma solução de ácido 2,3-dicloro-benzóico (50 g; Aldrich) com cloreto de tionilo (250 ml). Filtrou-se a solução

e evaporou-se até à secagem sob pressão reduzida. Adicionou-se o óleo resultante gota a gota a uma quantidade de metanol seco (200 ml) sob agitação à temperatura ambiente. Decorrida 1 hora evaporou-se a solução resultante até à secagem sob pressão reduzida e removeu-se o resíduo com éter. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com água, tratou-se com carvão, filtrou-se e secou-se sobre sulfato de magnésio. Obteve-se 34 g de produto, p.f. 36-38°C.

(ii) 2,3-dicloro-benzoil-acetonitrilo

Dissolveu-se sódio metálico (2,3 g) em metanol seco (100 ml) e depois evaporou-se a solução até à secagem sob pressão reduzida. A este resíduo adicionou-se acetonitrilo seco (26 ml) e 2,3,-dicloro-benzoato de metilo (20,5 g) e agitou-se a mistura e manteve-se ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante a noite. Verteu-se tudo em água (100 ml) e extraiu-se com éter. Depois acidificou-se cuidadosamente a fase aquosa para um valor de pH 6 utilizando ácido clorídrico 2N e extraiu-se com clorofórmio. Seguidamente lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio. Obteve-se 1,75 g de produto.

(iii) 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-metoxi-acrilonitrilo

Preparou-se uma solução de 2,3-dicloro-benzoil-acetonitrilo (2,8 g) em éter e adicionou-se esta solução a uma quantidade em excesso de uma solução de diazometano em éter, sob agitação e arrefecimento com banho de gelo. Deixou-se a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e depois deixou-se em repouso durante a noite. Evaporou-se a solução até à secagem sob a pressão reduzida e purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio. O sólido resultante recristalizou a partir de metanol. Obteve-se 1,47 g de produto, p.f. 93-95°C.

(iv) 2,4-diamino-6-(2,3-dicloro-fenil)pirimidina

Adicionou-se o éter enol (0,7 g) a uma suspensão de guanidina (obtida a partir de cloridrato de guanidina (0,67 g) e de sódio metálico (0,16 g) em etanol seco (40 ml) e aqueceu-se à temperatura de 130°C em recipiente vedado durante 18 horas. Evaporou-se a mistura de reação para se obter um volume menor, removeu-se com clorofórmio e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio inicialmente e depois com a mistura de 2% de metanol em clorofórmio. Obteve-se 0,15 g de produto.

Submeteu-se este produto a nova cromatografia sobre sílica fazendo a eluição inicialmente com clorofórmio e depois com misturas de 2% e 5% de metanol em clorofórmio. Obteve-se 0,09 g de produto, p.f. 180-2°C.

RMN: Solvente = CDCl_3

Dados: 7.50 (d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.25(t, 1H), 6.05(s, 1H), 4.60-4.90(br.d, 4H).

Exemplo 2

2,4-diamino-6-(2-cloro-fenil)pirimidina

(i) 3-(2-cloro-fenil)-3-metoxi-acrilonitrilo

Dissolveu-se 2-cloro-benzoil-acetonitrilo (5 g; Lancaster Synthesis) numa quantidade mínima de dicloro-metano e adicionou-se a um excesso de uma solução de diazometano em éter, sob agitação e arrefecimento com banho de gelo. Deixou-se a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e depois deixou-se em repouso durante a noite. Evaporou-se a solução até à secagem sob pressão reduzida e purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com dicloro-metano. Obteve-se 4,85 g de produto, p.f. 42-44°C.

(ii) 2,4-diamino-6-(2-cloro-fenil)pirimidina

Adicionou-se o éter enol (4,75g) a uma suspensão de guanidina (obtida a partir de cloridrato

de guanidina (4,68 g) e de sódio metálico (1,13 g)) em etanol seco (125 ml) e aqueceu-se à temperatura de 150°C em recipiente vedado durante 18 horas. Evaporou-se a mistura de reação até se obter um volume menor, removeu-se com clorofórmio lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica sob sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio inicialmente e depois com uma mistura de 2% de metanol e de clorofórmio. Obteve-se 0,5 g de produto. Este produto foi submetido a nova cromatografia sobre sílica fazendo a eluição com clorofórmio inicialmente e depois com uma mistura de 2% de metanol e de clorofórmio, p.f. 165-7°C.

RMN: Solvente = CDCl_3 .

Dados 6.85-7.15 (m,4H), 5.70(s,1H), 5.40 (br.s,2H), 4.87 (br.s,2H).

Exemplo 3

2,4-diamino-6-(2,4-dicloro-fenil)pirimidina

(i) 2,4-dicloro-benzoato de metilo

Durante 1 hora manteve-se ao refluxo uma mistura de ácido 2,4-dicloro-benzóico (50 g; Aldrich) e de cloreto de tionilo (250 ml). Filtrou-se a solução e evaporou-se até à secagem sob pressão reduzida. Adicionou-se o óleo resultante gota a gota a metanol seco (200 ml), sob agitação e à temperatura ambiente. Decorrida 1 hora evaporou-se a solução resultante até à secagem sob pressão reduzida e removeu-se o resíduo com éter. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com água, tratou-se com carvão e filtrou-se e depois secou-se sobre sulfato de magnésio. Obteve-se 40 g de um óleo amarelo.

(ii) 2,4-dicloro-benzoil-acetonitrilo

Dissolveu-se sódio metálico (2,3 g) em metanol seco (100 ml) e depois evaporou-se a solução até à secagem sob pressão reduzida. A este resíduo adicionou-se acetonitrilo seco (26 ml) e 2,4-dicloro-benzoato de metilo (20,5 g) e depois agitou-se a mistura e manteve-se ao refluxo

sob uma atmosfera de azoto durante a noite. Verteu-se tudo em água (100 ml) e extraiu-se com éter. Depois acidificou-se cuidadosamente a fase aquosa para o valor de pH 5-6 com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com clorofórmio. Seguidamente lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio. Obteve-se 2,42 g de um sólido côr de limão tênue.

(iii) 3-(2,4-dicloro-fenil)-3-metoxi-acrilonitrilo

Preparou-se uma solução/suspensão de 2,4-dicloro-benzoil-acetonitrilo (5,5 g) em éter (100 ml) e agitou-se em banho de gelo enquanto se lhe adicionava gota a gota uma solução de diazometano (cerca de 1,26 g) de 1,25 g) em éter (150 ml). Deixou-se a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e depois deixou-se em repouso durante a noite. Evaporou-se a solução até à secagem sob pressão reduzida e purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com dicloro-metano. Obteve-se 4,8 g de produto.

(iv) 2,4-diamino-6-(2,4-dicloro-fenil)pirimidina

Adicionou-se o éter enol (2,8 g) a uma suspensão de guanidina [obtida a partir de cloridrato de guanidina (2,68 g) e de sódio metálico (0,64 g)] em etanol seco (100 ml) e aqueceu-se à temperatura de 160°C em recipiente vedado durante 18 horas. Evaporou-se a mistura de reação até se obter um volume menor, removeu-se com clorofórmio e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o produto impuro duas vezes por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio inicialmente e depois com uma mistura de 2% de metanol e de clorofórmio. Obteve-se 0,21 g de produto, p.f. = 170-4°C.

RMN: Solvente = CDCl₃

Dados 7.50 (d,1H). 7.47 (s,1H), 7.32 (dd,1H), 6.12 (s,1H),

4.60-5.00 (br.d, 4H).

Exemplo 4

2,4-diamino-6-(1-naftil)pirimidina

(i) 1-naftoato de metilo

Durante 1 hora manteve-se ao refluxo uma solução de ácido 1-naftóico (50 g; Aldrich) em cloreto de tionilo (250 ml). Tratou-se a solução com carvão, filtrou-se e evaporou-se até à secagem sob pressão reduzida. Gota a gota adicionou-se o óleo resultante a metanol seco (200 ml) sob agitação à temperatura ambiente. Decorrida 1 hora evaporou-se a solução resultante até à secagem sob pressão reduzida a removeu-se o resíduo com éter. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com água, tratou-se com carvão, filtrou-se e secou-se sobre sulfato de magnésio. Obteve-se 38 g de um óleo amarelo.

(ii) 1-naftoil-acetonitrilo

Dissolveu-se sódio metálico (1,15 g) em metanol seco (30 ml) e depois evaporou-se a solução até à secagem sob pressão reduzida. A este resíduo adicionou-se acetonitrilo seco (13,5 ml) e 1-naftoato de metilo (9,3 g) de depois agitou-se a mistura e manteve-se ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante a noite. Vertereu-se tudo em água (50 ml) e extraiu-se com éter. Depois acidificou-se a fase aquosa cuidadosamente até ao valor de pH 6-7 com ácido clorídrico 2 N e filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com água. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio. Obteve-se 0,93 g de produto, p.f. = 95-96°C.

(iii) 3-(1-naftil)-3-metoxi-acrilonitrilo

Dissolveu-se 1-naftoil-acetonitrilo (6,9 g) em dicloro-metano (100 ml) e adicionou-se a solução a um excesso de uma solução de diazometano em éter com agitação e arrefecimento em banho de gelo. Deixou-se a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e depois deixou-se em repouso durante a noite. Evaporou-se a solução até

à secagem sob pressão reduzida e purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio. Obteve-se 6,6 g de produto.

(iv) 2,4-diamino-6-(1-naftil)pirimidina

Adicionou-se éter enol (3,8 g) a uma suspensão de guanidina [a partir de cloridrato de guanidina (3,44 g) e de sódio metálico (0,83 g)] em etanol seco (150 ml) e aqueceu-se tudo à temperatura de 150°C em recipiente vedado durante 18 horas. Evaporou-se a mistura de reacção para se obter um volume menor, removeu-se com clorofórmio e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de sílica fazendo a eluição com clorofórmio inicialmente e depois com uma mistura de 5% de metanol e de clorofórmio. Obteve-se 1,1 g de produto, p.f. = 93-95°C.

RMN: Solvente = CDCl_3

Dados 8.15 (m,1H), 7.85 (m,2H), 7.50 (m,4H), 6.08 (s,1H), 5.00 (s.br,2H), 4.80 (s.br, 2H).

Actividade Farmacológica

Inibição da Libertação do Glutamato e Inibição da Actividade DHFR no Fígado do Rato

Testou-se um composto de fórmula (Ia) para verificação do seu efeito sobre a libertação de glutamato induzida pela veratrina em fatias de cérebro de rato em conformidade com o protocolo descrito em "Epilepsia 27(5): 490--497, 1986". O protocolo para o ensaio da inibição da actividade de DHFR foi uma modificação daquele que se encontra descrito em "Biochemical Pharmacology Vol. 20 pp 561-574, 1971".

Os resultados encontram-se indicados no Quadro 1, sendo o valor CI_{50} a concentração de um composto que provoca 50% de inibição da actividade da enzima DHFR.

Quadro 1

Composto do	CI ₅₀ (μ M) Libertação do Gluta- mato	CI ₅₀ (μ M) Inibição de DHFR do fígado do rato
Exemplo n ^o .	(limites P95)	(limites P95)
1	10	<100
2	10	>100
3	>10	<100
*	>10	>55
4	>10	100

* 2,4-diamino-5-metil-6-(4-cloro-
-fenil)pirimidina, preparada pelo método de Russel, J, Chem.Soc
(1954) 2951.

Exemplo de Formulação Farmacêutica

A: Pastilhas

Composto do Exemplo 1	150 mg)
Lactose	200 mg)
Amido de Milho	50 mg)
Polivinil-pirrolidona	4 mg)
Estearato de Magnésio	4 mg)

) = teor por pastilha.

Misturou-se o fármaco com a lactose e com amido e fez-se a granulação com uma solução de polivinil-pirrolidona em água. Procedeu-se à secagem dos grânulos resultantes, misturou-se com estearato de magnésio e comprimiu-se para proporcionar pastilhas.

B: Injecções

Injecção I

Dissolveu-se o sal do composto de fórmula (Ia) em água estéril para injeções.

Formulação II para Injecção Intravenosa

Ingrediente activo	0,20 g
Tampão fosfato isento de pirogêneos e estéril (pH 9,0) até	10 ml

Dissolveu-se o composto do Exemplo 1 sob a forma de sal na maior parte do tampão fosfato a uma temperatura entre 35 e 40°C e depois ajustou-se o volume e filtrou-se através de um filtro microporoso estéril para o interior de frascos de vidro estéreis com a capacidade de 10 ml (Tipo 1) os quais foram vedados com tampas e cintas estéreis.

Nos Exemplos que se seguem, o composto activo pode ser qualquer composto de fórmula (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

C: Formulações para Cápsulas

Formulação I para Cápsulas

É possível preparar a formulação A misturando os ingredientes e procedendo ao enchimento de cápsulas de gelatina dura de duas peças com a mistura resultante.

	<u>mg/cápsulas</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Lactose B.P.	143
(c) Amido-glicolato de sódio	25
(d) Estearato de magnésio	<u>2</u>
	420

Formulação II para cápsulas

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Macrogl 4000 BP	<u>350</u>
	600

É possível preparar cápsulas fundindo o Macrogel 4000 BP, dispersando o ingrediente activo na substância fundida e enchendo com essa dispersão cápsulas de gelatina dura constituídas por duas peças.

Formulação III para Cápsulas (Cápsulas de Libertação Controlada)

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Celulose microcristalina	125
(c) Lactose BP	125
(d) Etil-celulose	<u>-13</u>
	513

É possível preparar uma formulação para cápsulas de libertação controlada fazendo a extrusão da mistura de ingredientes (a) a (c) utilizando uma extrusora e depois esferonizando e secando o extrudido. Os grânulos secos são revestidos com etil-celulose (d) que constitui uma membrana de libertação controlada e depois procede-se ao enchimento de cápsulas de gelatina dura de duas peças.

D: Formulação para xarope

Ingrediente activo	0,2500 g
Solução de Sorbitol	1,5000 g
Glicerol	1,0000 g
Benzoato de sódio	0,0050 g
Aroma	0,0125 ml
Água purificada q.s. até	5,0 ml

Dissolveu-se o benzoato de sódio numa porção de água purificada e adicionou-se a solução de sorbitol. Adicionou-se o ingrediente activo e dissolveu-se. Misturou-se a solução resultante com o glicerol e depois ajustou-se até ao volume pretendido com água purificada.

E: Formulação para supositórios

	<u>mg/supositório</u>
Ingrediente activo (63 1)*	250
Gordura endurecida BP	
(Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	<u>1770</u>
	2020

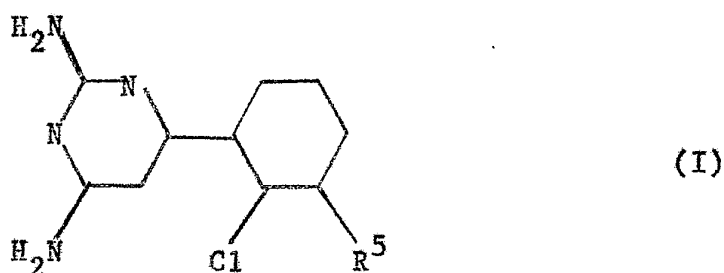
* Utilizou-se o ingrediente activo sob a forma de pó em que pelo menos 90% das partículas possui um diâmetro de 63 μ m ou inferior.

Fundiu-se a quinta parte do Witepsol H15 numa auto-clave envolvida por uma corrente de vapor à temperatura máxima de 45°C. Crivou-se o ingrediente activo através de um crivo de 200 μ m e adicionou-se à base fundida sob agitação, utilizando um aparelho Silverson equipado com uma cabeça cortante até se conseguir uma dispersão homogênea. Mantendo a mistura à temperatura de 45°C adicionou-se a parte restante do Witepsol H15 à suspensão que as manteve sob agitação para garantir uma mistura homogênea. Depois fez-se passar toda a suspensão através de um crivo de aço inoxidável de 250 μ m a mantendo a agitação deixou-se arrefecer para a temperatura de 40°C. A temperatura compreendida entre 38 e 40°C preparou-se aliquotas de 2,02 g de mistura e procedeu-se ao enchimento de moldes de plástico adequados e deixou-se os supositórios arrefecer até à temperatura ambiente.

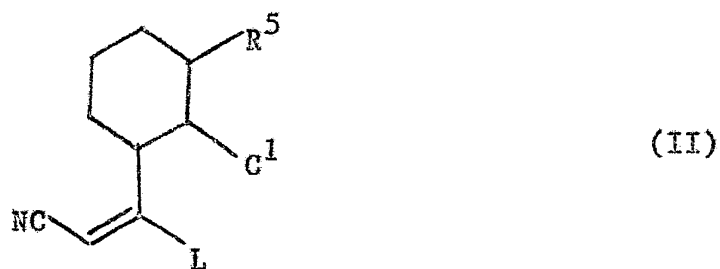
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de
uma composto de fórmula geral (I)



em que R^5 representa um átomo de hidrogénio ou de cloro,
ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,
caracterizado pelo facto de se fazer reagir guanidina ou um
seu sa com um composto de fórmula geral (II)



em que R^5 possui as significações de definidas para a fórmula
geral (I) e L representa um átomo ou um grupo removível, seguin
do-se sempre que adequado a conversão do produto em base livre
ou num seu sal por adição de ácido.



- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^5 representar o átomo de hidrogénio.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de R^5 representar o átomo de cloro.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de L representar um grupo alcóxi(C_1-C_4).

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de L representar um grupo metóxi.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de o produto ser isolado so a forma de base livre.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de o produto ser isolado sob a forma de um seu sal por adição de ácido.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de o produto ser isolado sob a forma de um seu sal por adição de um ácido farmacêuticamente aceitável.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de 2,4-diamino-6-(2,3-diclorofenil)pirimidina, ou de um seu sal por adição de ácido, caracterizado pelo facto de se fazer reagir guanidina ou um seu sal com o composto 3-(2,3-diclorofenil)-3-metóxi-acrilonitrilo.

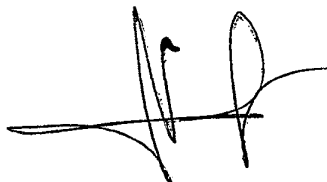
- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de 2,4-diamino-6-(2-clorofenil)pirimidina, ou de um seu sal por adição de ácido, caracterizado pelo facto de se fazer reagir guanidina ou um seu sal com o composto 3-(2-clorofenil)-3-metóxi-acrilonitrilo.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 1 de Junho de 1990, sob o Nº. 9012311.8.

Lisboa, 31 de Maio de 1991

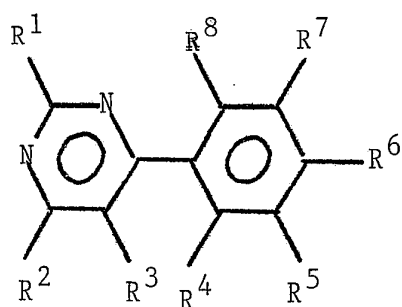
© AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

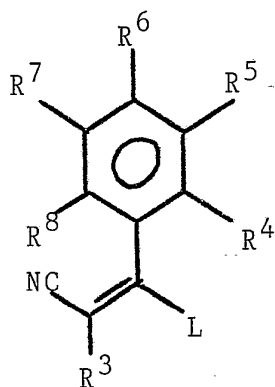
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-ARIL-PIRIMIDINAS SUBSTITUIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a uma processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia) ou de um seu sal



(Ia)

que compreende fazer-se reagir um composto de fórmula (II)



(II)

com um composto de fórmula (III)



(III)

ou um seu sal, e isolar-se o composto de fórmula (Ia) como a base livre ou um seu sal;
e converter-se opcionalmente um composto de fórmula (Ia) noutro composto de fórmula (Ia); e
converter-se opcionalmente o composto de fórmula (Ia) na forma da base livre num seu sal, ou se converter opcionalmente um sal noutro sal.