

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 93 885

NOME: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da fenilpirimidona
e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: John Coates e Derek Anthony Rawlings

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

Reino Unido em 26 de Abril de 1989 sob o nº 8909560.8

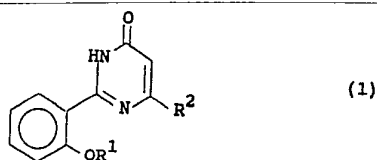
PATENTE N.º. 93 885

"Processo de preparação de derivados da
fenilpirimidona e de composições farma-
cêuticas que os contêm"

para que
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
pretende obter privilégio de invenção em
Portugal.

R E S U M O

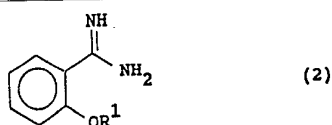
O presente invento refere-se ao processo de preparação de
compostos de fórmula (1)



e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde R¹ é alquilo em C₁₋₆, alcenilo em C₂₋₆, (cicloalquil em C₃₋₅)(alquilo em C₁₋₆), fenil(alquilo em C₁₋₆) ou alquilo em C₁₋₆, substituído por 1 a 6 grupos fluoro; e R² é alquilo em C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, alcoxilo em C₁₋₆, halo, -NHCOR³, -NHCONHR⁴, 5-tetrazolilo, -CO₂R⁵, ciano, -CONR⁶R⁷ ou -NR⁸R⁹, onde R³ a R⁷ são, independentemente uns dos outros, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆ e R⁸ e R⁹ são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆, opcionalmente substituído por hidroxilo, com a condição de que o átomo de carbono adjacente ao átomo de azoto, não esteja substituído por hidroxilo.

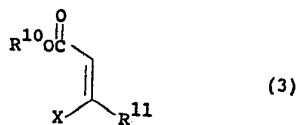
O processo compreende quando adequado:

fazer reagir um composto de fórmula (2)



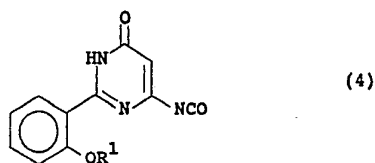
com um cianoacetato de alquilo em C₁₋₆, ou com um composto de

fórmula (3)



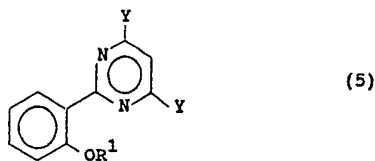
ou

fazer reagir um composto de fórmula (4)



com amoníaco; ou

hidrolisar um composto de fórmula (5)



ou

desidratar um composto de fórmula (1); ou

fazer reagir um composto de fórmula (1):

com um agente de formilação ou um agente de alcanoilacão em C₂₋₇, ou

com um isocianato de alquilo em C₁₋₆, ou

com uma amina HNR⁸R⁹, ou

com R⁵OH, na presença de um catalisador ácido, ou

com uma amina HNR⁶R⁷, ou

com um sal de azida, ou

com um sal de alcóxido em C₁₋₆

e, em seguida, formar, opcionalmente, um sal farmacologicamente

70 848
CT/mrp/11990



-3-

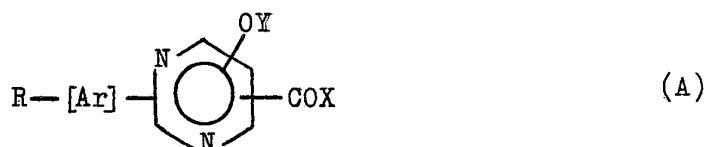
aceitável.

O invento refere-se ainda ao processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados.

MEMORIA DESCRITIVA

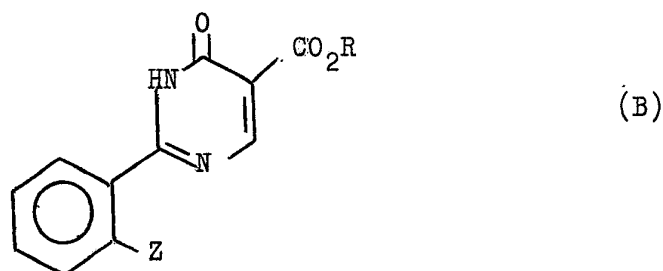
O presente invento refere-se ao processo de preparação de derivados da fenilpirimidona, de composições farmacêuticas que os contêm e ao seu uso como agentes terapêuticos. Os compostos do presente invento são inibidores de uma fosfodiesterase GMP cíclica, insensível à calmodulina, e são usados para combater estados onde se pensa que esta inibição benéfica. São broncodilatores e são portanto úteis para combater doenças obstrutivas reversíveis, crônicas, dos pulmões tais como a asma e a bronquite. Além disso, são vasodilatadores e deste modo são úteis para combater a angina, a hipertensão e a falência cardíaca congestiva. São úteis no tratamento de distúrbios da motilidade gastrintestinal, por exemplo no síndrome do cólon irritável.

As patentes dos E.U.A. 3660403 e 3745161 descrevem compostos de fórmula geral (A) :



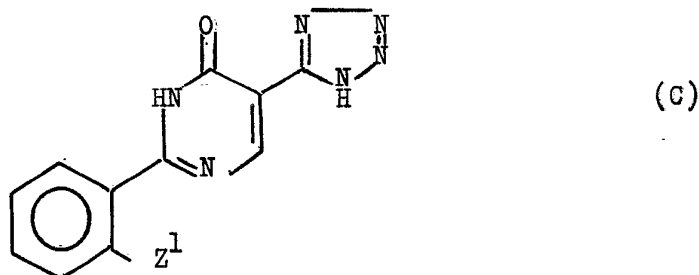
onde COX e OY estão numa posição orto em relação um ao outro e [Ar] está na posição para, quer em relação a COX, quer em relação a OY, R é inter alia alcóxilo inferior, [Ar] é inter alia fenilo, X é inter alia hidróxilo, amino, alquilamino, dialquilamino ou alcóxilo, e Y é inter alia hidrogénio. Estes compostos são descritos como tendo actividade anti-inflamatória, anti-pirética e analgésica. Não é especificamente descrito nenhum dos compostos do presente invento.

A patente dos E.U.A. 4031093 descreve compostos anti-alérgicos de fórmula (B) :



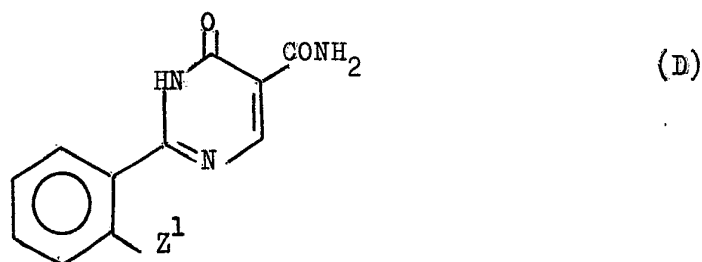
onde Z é inter alia alcóxilo em C₂₋₆ ou alcenilóxilo em C₂₋₆ e R é hidrogénio ou o resíduo de um grupo éster facilmente clivável.

A patente dos E.U.A. 4082751 descreve compostos anti-alérgicos de fórmula (C) :



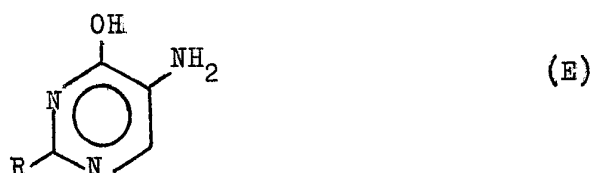
onde Z¹ é inter alia alcóxilo inferior ou alcenilóxilo inferior.

A patente dos E.U.A. 4082751 descreve também compostos intermédios de fórmula (D) :



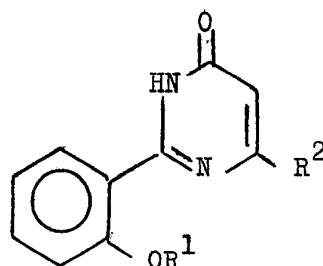
onde Z¹ é definido como acima. No J. Med. Chem., 1982, 25, 1145-1150 indica-se, na página 1148, que os compostos de fórmula (D) têm uma actividade anti-alérgica insignificante.

A patente dos E.U.A. 4241056 descreve 3-(4-hidroxi-5-pirimidil)ureido-penicilinas. Como intermediários para estes compostos descrevem-se compostos de fórmula geral (E) :



onde R é inter alia fenilo, opcionalmente, substituído por alcóxilo em C₁₋₄. Nenhum dos compostos do presente invento é, especificamente descrito.

De acordo com o presente invento, preparam-se compostos de fórmula (1) :



(1)

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde

R¹ é alquilo em C₁₋₆, alcenilo em C₂₋₆, (cicloalquil em C₃₋₅) (alquilo em C₁₋₆), fenil (alquilo em C₁₋₆) ou alquilo em C₁₋₆ substituído por um a seis grupos fluoro; e

R² é alquilo em C₁₋₆, fenilo, hidróxilo, alcóxilo em C₁₋₆, halo, -NHCOR³, -NHCONHR⁴, 5-tetrazolilo, -CO₂R₅, ciano, -CONR⁶R⁷ ou -NR⁸R⁹, onde R³ a R⁷ são, independentemente uns dos outros, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆ e R⁸ e R⁹ são independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆ opcionalmente substituído com hidróxilo, com a condição de que o átomo de carbono adjacente ao átomo de azoto não esteja substituído com hidróxilo.

R¹ é, adequadamente, alquilo em C₂₋₅, por exemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou pentilo.

R¹ é, adequadamente, alcenilo em C₃₋₅ por exemplo, alilo, butenilo ou pentenilo.

R¹ é, adequadamente, ciclopropilmetilo ou benzilo.

Exemplos de alquilo em C₁₋₆ substituído por 1 a 6 grupos fluoro, incluem -CF₃, -CH₂CF₃ ou -CF₂CHF₂CF₃.

De preferência, R¹ é n-propilo.

R², é adequadamente, fenilo ou alquilo em C₁₋₆, por exemplo, metilo, etilo, propilo ou butilo.

R² é, adequadamente, hidróxilo, alcóxilo em C₁₋₆, por exemplo, metóxilo, etóxilo ou propóxilo, ou halo por exemplo, fluoro, cloro, bromo ou iodo.

R^2 é, adequadamente, $-NHCOR^3$, por exemplo, formamido, acetamido, propionamido ou butiramido.

R^2 é, adequadamente, $-NHCONHR^4$, por exemplo, ureído ou N-metilureído.

R^2 é, adequadamente, 5-tetrazolilo ou $-CO_2R^5$, por exemplo, carbóxico, metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo.

R^2 é, adequadamente, -ciano ou $-CONR^6R^7$, por exemplo, carboxamido, N-metilcarboxamido, N-etilcarboxamido ou N-propilcarboxamido.

R^2 é, adequadamente, $-NR^8R^9$, por exemplo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, 2-hidroxietilamino, 3-hidroxipropilamino ou bis-(2-hidroxietil)amino.

São compostos específicos deste invento:

6-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-acetamido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-propionamido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-butilamido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-N'-metilureído-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
4,6-di-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
6-etilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-propilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-(2-hidroxietilamino)-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
6-(3-hidroxipropilamino)-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona,
4-hidroxi-6-metil-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
ácido 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxílico,
6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo,
6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida,

4-ciano-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
2-(2-propoxifenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona,
4-etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
4-hidroxi-6-fenil-2-(2-propoxifenil)pirimidina,
N-metil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida,
N-etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida,
N-propil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida,
6-etoxi-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona, ou
6-N,N-bis-(2-hidroxietil)amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4(3H)-
-ona
ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O presente invento abrange o processo de preparação de todas as formas tautoméricas e dos isómeros ópticos dos compostos de fórmula (1).

Os compostos de fórmula (1) onde R^2 é $-NR^8R^9$ podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com ácidos tais como os ácidos clorídrico, bromídico, sulfúrico e fosfórico.

Os compostos de fórmula (1) podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com iões metálicos, tais como os metais alcalinos, p. ex., sódio e potássio, ou com um ião amónio.

Para usar um composto de fórmula (1) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o tratamento de humanos e de outros mamíferos, ele é formulado, normalmente, de acordo com a prática farmacêutica convencional na forma de uma composição farmacêutica.

Os compostos de fórmula (1) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados, do modo habitual, para tratamento das doenças indicadas, p. ex., por via oral, sub-lingual, parantérica, transdérmica, rectal, por inalação ou por via bucal.

Os compostos de fórmula (1) e os seus sais farmacologicamente

aceitáveis que são activos quando administrados oralmente ou por via bucal, podem ser formulados como líquidos, xaropes, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Uma formulação líquida oral consistirá, geralmente, numa suspensão ou solução do composto ou do sal num veículo líquido, p. ex., etanol, glicerina ou água com um agente aromatizante ou corante. Quando a composição está na forma de um comprimido, pode-se usar qualquer transportador farmacêutico normalmente utilizado para preparar formulações sólidas. Exemplos destes transportadores incluem, estereato de magnésio, amido, celulosas, lactose e sacarose. Quando a composição está na forma de uma cápsula, qualquer rotina de encapsulamento é adequada, p.ex., usando os transportadores acima mencionados numa cápsula de gelatina dura. Quando a composição está na forma de uma cápsula de gelatina mole, pode-se usar qualquer transportador farmacêutico normalmente utilizado para preparar dispersões ou suspensões, p. ex., gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos, e incorporam-se numa cápsula de gelatina mole.

As composições parentéricas típicas consistem numa solução ou suspensão do composto ou do sal num transportador estéril, aquoso ou não aquoso, contendo, opcionalmente, um óleo ou um agente solubilizante parentericamente aceitáveis, p. ex., polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, 2-pirrolidona, ciclodextrina, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de sésamo.

Uma formulação para supositórios típica compreende um composto de fórmula (1) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável que seja activo quando administrado deste modo, com um agente ligante e/ou lubrificante, por exemplo, glicóis poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras gorduras ou ceras vegetais de baixo ponto de fusão.

As formulações transdérmicas típicas compreendem um veículo convencional, aquoso ou não aquoso, p. ex., um creme, unguento, loção ou pasta ou estão na forma de, emplastro, membrana ou penso medicado.

As composições clássicas para inalação estão sob a forma de uma solução, suspensão ou emulsão que possam ser administradas

sob a forma de aerossol usando um gás propulsor convencional tal como o diclorodifluorometano ou o triclorofluorometano, ou estão sob a forma de pó para insuflação.

De preferência, a composição está sob a forma de uma unidade de dosagem, p. ex., um comprimido, cápsula ou aerossol de dose controlada de modo a que o paciente possa administrar a si próprio uma dose única.

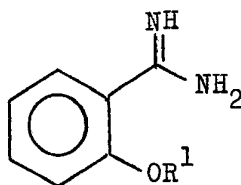
Cada unidade de dosagem para administração oral contém, adequadamente, de 0,001 mg/Kg a 30 mg/Kg e, de preferência, de 0,005 mg/Kg a 15 mg/Kg, e cada unidade de dosagem para a administração parentérica contém, adequadamente, de 0,001 mg/Kg a 10 mg/Kg, de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, quantidade calculada como base livre.

O regime de dosagem diária para a administração oral é, adequadamente, de cerca de 0,001 mg/Kg a 120 mg/Kg, de um composto de fórmula (1), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, quantidade calculada como base livre. O regime de dosagem diária para administração parentérica é, adequadamente, de cerca de 0,001 mg/Kg a 40 mg/Kg, p. ex., de cerca de 0,005 mg/Kg a 10 mg/Kg, de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, quantidade calculada como base livre. O ingrediente activo pode ser administrado conforme necessário, p. ex., de 1 a 8 vezes ao dia ou por perfusão. As composições do invento são broncodilatadoras e são úteis no tratamento de doenças obstrutivas reversíveis, crónicas, dos pulmões, p. ex., asma e bronquite. As composições do presente invento são úteis no tratamento de distúrbios da motilidade gastrintestinal, tais como o síndrome do cólon irritável. As composições do presente invento têm actividade vasodilatadora e são úteis no tratamento da angina, hipertensão e falência cardíaca congestiva. Estes estados podem ser tratados por administração oral, sub-lingual, tópica, rectal, parentérica ou por inalação. Para administração por inalação as dosagens são controladas por uma válvula e são administradas conforme requerido e, para um adulto, estão convenientemente, na gama de 0,1-5,0 mg de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os compostos preparados por este invento podem ser co-administrados com outros compostos farmacologicamente activos, p. ex., em combinação, concorrentemente ou sequencialmente. Os compostos deste invento e o outro ou outros compostos activos são, convenientemente, formulados em composições farmacêuticas. Exemplos de compostos que podem ser incluídos em composições farmacêuticas com os compostos de fórmula (1), incluem broncodilatadores tais como as aminas simpatomiméticas, p. ex., isoprenalina, isoetarina, salbutamol, feniletrina e efedrina ou derivados de xantina, por exemplo, teofilina e aminofilina, agentes anti-alérgicos, p. ex., cromoglicato de dissódio, antagonistas H_1 de histamina, vasodilatadores, p. ex., hidralazina, inibidores de enzima conversora de angiotensina p. ex., captopril, agentes anti-angina, p. ex., nitrato de iso-sorbido, trinitrato de glicerilo e tetranitrato de pentaeritritol, agentes anti-arrítmicos, p. ex., quinidina, procaína e lidocaína, antagonistas de cálcio, p. ex., verapamil e nifedipina, diuréticos, tais como as tiazidas, e compostos relacionados, p. ex., bendrofluazida, clorotiazida, clorotalidona, hidroclorotiazida, e outros diuréticos, p. ex., frusemida e triamtereno e sedativos, p. ex., nitrazepam, flurazepam e diazepam.

Num seu aspecto, o presente invento refere-se a um processo de preparação dos compostos de fórmula (1), ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, processo que compreende:

a) para os compostos onde R^2 é amino, fazer reagir um composto de fórmula (2):

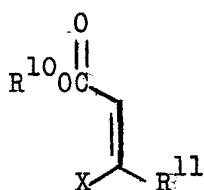


(2)

onde R^1 é definido como acima, com um cianoacetato de alquilo em C_{1-6} :

b) para os compostos onde R^2 é hidróxilo, fenilo, alquilo em C_{1-6} ou carbóxilo, fazer reagir um composto de fórmula (2) definida como acima, com um composto de fórmula (3):

-12-



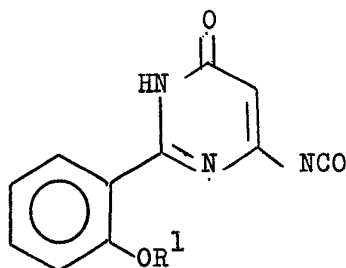
(3)

onde X é um grupo deslocável, R¹¹ é hidróxilo, fenilo, alquilo em C₁₋₆ ou carbóxilo e R¹⁰ é um grupo formador de éster;

c) para os compostos onde R² é -NHCOR³, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é amino, com um agente de formilação ou um agente de alcanilação em C₂₋₇;

d) para os compostos onde R² é -NHCONHR⁴ onde R⁴ é alquilo em C₁₋₆, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é amino com um isocianato de alquilo em C₁₋₆;

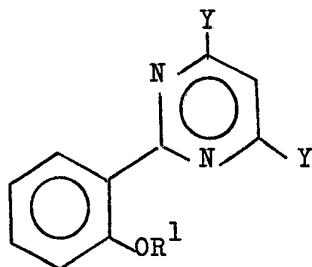
e) para os compostos onde R² é -NHCONH₂, fazer reagir um composto de fórmula (4)



(4)

onde R¹ é definido como acima com amónia;

f) para os compostos onde R² é halo, hidrolizar um composto de fórmula (5):



(5)

onde R¹ é definido como acima e Y é halo;

g) para os compostos onde R² é -NR⁸R⁹, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é halo, com uma amina HNR⁸R⁹ onde

R⁸ e R⁹ são definidos como acima;

h) para os compostos onde R² é -CO₂R⁵ onde R⁵ é alquilo em C₁₋₆, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R¹ é carbóxico, com R⁵OH onde R⁵ é alquilo em C₁₋₆ na presença de um catalisador de ácido;

i) para os compostos onde R² é -CONR⁶R⁷, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é -CO₂R⁵ onde R⁵ é alquilo em C₁₋₆, com uma amina HNR⁶R⁷ onde R⁶ e R⁷ são definidos como acima;

j) para os compostos onde R² é ciano, desidratar um composto de fórmula (1) onde R² é -CONH₂;

k) para os compostos onde R² é 5-tetrazolilo, fazer reagir um composto de fórmula (1), onde R² é ciano, com um sal de azida; ou

l) para os compostos onde R² é alcóxilo em C₁₋₆, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é halo, com um sal de alcóxido em C₁₋₆;

e depois, opcionalmente, preparar um sal farmacologicamente aceitável.

Um composto de fórmula (2) é, adequadamente, tratado com um cianoacetato de alquilo em C₁₋₆ tal como o cianoacetato de etilo ou com um composto de fórmula (3) em água ou num solvente orgânico, tal como um álcool em C₁₋₄ ou dimetilformamida, ou em suas misturas, na presença de uma base tal como o hidróxido de sódio, um alcóxido de sódio ou hidreto de sódio, à temperatura ambiente ou a uma temperatura superior, p. ex., a 40-150°C, convenientemente à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

X é, adequadamente, hidróxilo ou um seu derivado, por exemplo, X é hidróxilo protegido, como sililóxido, um resíduo ácido (p. ex., alcancilóxido em C₁₋₆) ou um resíduo de éter (p. ex., metóxilo ou etóxilo). R¹⁰ é, adequadamente, alquilo em C₁₋₆, p. ex., metilo ou etilo. De preferência, quando R¹¹ for hidróxilo, R¹⁰ for etilo e X for etóxilo, isto é, um composto de fórmula (2), faz-se reagir com malonato de dietilo. De preferência quando R for metilo, etilo ou fenilo, R¹⁰ é etilo e

X é hidroxilo, isto é, um composto de fórmula (2), faz-se reagir com acetoacetato de etilo, propionilacetato de etilo ou benzoilacetato de etilo. De preferência, quando R^{11} for carbóxilo, R^{10} for etilo e X for hidróxilo, isto é, um composto de fórmula (2), faz-se reagir com 4-oxalacetato de etilo.

A reacção entre um composto de fórmula (1) onde R^2 é amino e um agente de formilação ou um agente de alcanilação em C_{2-7} , é realizada, convenientemente, na ausência de um solvente ou num solvente adequado tal como a N-metilpirrolidona ou a piridina à temperatura ambiente ou a uma temperatura superior, p. ex., a 50-200°C, de preferência a 100-150°C. Exemplos de agentes de formilação incluem o ácido fórmico, um formato de alquilo em C_{1-4} ou uma formamida de alquilo em C_{1-4} . Exemplos de agentes de alcanilação em C_{2-7} incluem os anidridos de ácidos tais como o anidrido acético, propiónico ou n-butírico ou os halogenetos de ácido tais como o cloreto de acetilo ou de propionilo.

A reacção entre um composto de fórmula (1) onde R^2 é amino e um isocianato de alquilo em C_{1-6} , ou a reacção entre um composto de fórmula (4) e amónia, são realizadas, convenientemente, num solvente orgânico tal como dioxano, tolueno ou um halo-hidrocarboneto, tal como o clorofórmio, à temperatura ambiente ou a uma temperatura superior, p. ex., a 50-150°C, de preferência, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Um composto de fórmula (5) é, adequadamente, hidrolisado por reacção com um ácido concentrado, tal como o ácido clorídrico, num solvente orgânico, tal como um alcanol em C_{1-4} . Y é, adequadamente, cloro ou bromo.

A reacção entre um composto da fórmula (1) onde R^2 é halo e uma amina HNR^8R^9 é, adequadamente, realizada num solvente orgânico, tal como um alcanol em C_{1-4} , a uma temperatura elevada, por exemplo, a 50-120°C, de preferência num vaso sob pressão.

Um composto de fórmula (1) onde R^2 é carbóxilo reage, adequadamente, com um excesso de R^5OH na ausência de solventes ou na presença de um solvente inerte, tal como o tolueno ou um halo-hidrocarboneto, a uma temperatura elevada, p. ex., a 40-120°C,

de preferência à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Um catalisador ácido adequado é o ácido sulfúrico concentrado ou o cloreto de hidrogénio anidro.

A reacção de um composto de fórmula (1) onde R^2 é CO_2R^5 , onde R^5 é alquilo em C_{1-6} , com HNR^6R^7 é realizada, adequadamente, em água ou num solvente orgânico tal como um alcanol em C_{1-4} , ou suas misturas, à temperatura ambiente ou a uma temperatura superior, p. ex., a 40-120°C, de preferência à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Um composto de fórmula (1) onde R^2 é $-CONH_2$ reage, adequadamente, com um agente desidratante tal como o pentóxido fosforoso, o cloreto de fosforilo ou o cloreto de tionilo, na ausência de um solvente ou num solvente orgânico inerte, tal como o tolueno, à temperatura ambiente ou a uma temperatura superior, por exemplo, a 40-120°C, de preferência à temperatura de refluxo da mistura reaccional. A reacção com o cloreto de fosforilo pode resultar na formação de um composto intermédio de cloropirimidina que é, adequadamente, hidrolisado para se obter a pirimidona desejada, por reacção com ácido acético glacial a temperatura elevada, p. ex., a 40-120°C.

A reacção de um composto de fórmula (1), onde R^2 é ciano, com um sal de azida é, adequadamente, realizada num solvente orgânico tal como a dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidina-2-ona ou tetra-hidrofurano, a uma temperatura elevada, p. ex., a 40-200°C, de preferência à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Os sais de azida adequados incluem azidas de amónio, sódio, potássio ou alumínio.

Um composto de fórmula (1) onde R^2 é halo reage, adequadamente, com um sal de alcóxido em C_{1-6} , tal como um alcóxido em C_{1-6} de um metal alcalino, p. ex., etóxido de sódio ou metóxido de sódio, num solvente orgânico, tal como um alcanol em C_{1-4} , a uma temperatura elevada, p. ex., a 50-140°C, de preferência, num vaso sob pressão.

Um composto de fórmula (4) é, adequadamente, preparado fazendo reagir um composto de fórmula (1) onde R^2 é amino com

fosgénio ou com um seu equivalente químico. Os equivalentes químicos do fosgénio incluem o cloroformiato de triclorometilo ou o carbonildiimidazolo.

Um composto de fórmula (5) é, convenientemente, preparado por reacção de um composto de fórmula (1) onde R^2 é hidróxilo, com um agente halogenante, tal como cloreto de fosforilo, cloreto de tionilo ou tribrometo fosforoso. Em alternativa, um composto de fórmula (1) onde R^2 é um hidróxilo, é convertido num derivado de tosilo que reage, depois, de modo convencional, com um anião haleto, como fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto, para formar um composto de fórmula (5).

Os compostos de fórmula (2) são conhecidos, ou podem ser preparados de modo convencional, pela patente americana 3 819 631.

Os sais de adição de ácido, farmacologicamente aceitáveis, dos compostos de fórmula (1) onde R^2 é $-NR^8R^9$, podem ser preparados a partir da base correspondente dos compostos de fórmula (1) de modo convencional. Por exemplo, a base pode reagir com um ácido num álcool em C_{1-4} ou pode-se usar uma resina de permuta iónica. Os sais dos compostos de fórmula (1) podem ser interconvertidos usando resinas de permuta iónica. Os sais, farmacologicamente, não aceitáveis são portanto úteis pois podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis.

Os sais de adição de bases, farmacologicamente aceitáveis, dos compostos de fórmula (1) podem ser preparados por métodos convencionais, por exemplo, por reacção numa solução do composto de fórmula (1) com uma solução de base.

Os métodos de ensaio biológico, os resultados e os Exemplos seguintes servem para ilustrar o presente invento.

Broncodilatação - In vivo

Cobaias macho da estirpe Dunkin Hartley (500 - 600g) foram anestesiadas com Sagatal (pentobarbital de sódio) (60 mg/Kg). A resistência das vias respiratórias foi medida usando uma modificação da técnica clássica de Konzett-Rossler (J. Pharm. Methods, 13, 309-315, 1985). Fez-se a perfusão de U46619 (9,11-



-metanoepoxi-PGH₂) i.v., a uma velocidade de 2,5 nmol/minuto, o que produziu um estado estacionário de broncoconstricção (cerca de 120% de aumento em relação à resistência basal das vias respiratórias). O composto ensaiado foi administrado por injeção bolus i.v. e registou-se o subsequente pico de inibição da broncoconstricção.

A dose do composto necessária para reduzir a broncoconstricção induzida pelo U46619, em 50%, é indicada pelo valor de BD₅₀. Estes resultados demonstram a actividade anti-broncoconstritora in vivo.

COMPOSTO	BD ₅₀ (µmol/kg)
5	8,34
16	6,03
18	9,70

Actividade da Fosfodiesterase

A actividade dos compostos do presente invento como inibidores de uma fosfodiesterase GMP cíclica, insensível à calmodulina, foi medida usando o processo descrito no pedido de patente europeia nº 293063. Os compostos dos Exemplos 1 a 24 tinham valores CI₅₀ (concentração do inibidor necessária para inibir 50% da actividade da enzima) na gama de 0,5 a 88 µM. Os compostos do presente invento têm a vantagem de serem selectivos por não inibirem a fosfodiesterase AMP cíclica (tipo III).

Inibição da actividade espontânea do cólon - in vitro

Cobaias albinas macho (300 - 400g) foram mortas por pancada atrás da cabeça e sangradas. Um segmento de 2 cm de comprimento da parte proximal da ansa hipogástrica do cólon distal foi, rapidamente, dissecado e colocado numa solução de Krebs modificada, morna, e oxigenada (95% O₂, 5% CO₂). O tecido foi limpo com solução de Krebs e rejeitou-se o mesentério contíguo.



Depois atou-se algodão em cada extremo e ligou-se o cólon a um suporte de tecido, num banho para órgãos contendo solução modificada de Krebs, oxigenada, a 37°C. O outro extremo do tecido foi ligado a um transdutor isométrico e colocado sob a tensão de 1g. A força desenvolvida pelo músculo foi detectada pelo transdutor e registada num registador de caneta multitraço. A actividade espontânea do cólon, avaliada pela distância de contracção, durante um período de 5 minutos, foi submetida a análise em computador.

Deixaram-se os tecidos em repouso com uma tensão de repouso de 1g durante 1 hora, período, durante o qual foram lavados com intervalos de 15 minutos. Tomaram-se 3 amostras da actividade pré-dose e calculou-se a média. Os tecidos receberam então a dose e tomaram-se 2 amostras da actividade post-dose. Usou-se o valor mais baixo para calcular a percentagem de relaxamento e construíram-se curvas de resposta ao log da dose. Lavaram-se os tecidos, 10 minutos após a dosagem, e deixaram-se em repouso durante 15 minutos até ao período de controlo seguinte.

A concentração do composto necessário para reduzir a actividade espontânea do cólon em 50% é dada pelo valor de CI_{50} .

COMPOSTO	CI_{50} (μM)
5	2,4
15	0,75
18	3,3
21	3,7

Exemplo 1

6-Amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Adicionou-se cianoacetato de etilo (4,52 g) a uma solução agitada de 2-propoxibenzamidina em etanol (preparada a partir de sódio, 1,84 g, em etanol, 100 ml, e de metanosulfonato de 2-

-propoxibenzamidina, 11,61 g). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 h e, depois, evaporou-se sob pressão reduzida, obtendo-se um residuo que foi dissolvido em água. A solução aquosa foi extraída com éter etílico (2x25 ml) e os extractos etéreos combinados foram lavados com água. A fase aquosa combinada foi tratada com ácido acético glacial até pH 5 para precipitar um produto em bruto. Obteve-se mais produto em bruto extraíndo os extractos etéreos com hidróxido de sódio 1 N (2x30 ml) e acidificando os extractos alcalinos combinados com ácido acético glacial até pH 5. O produto em bruto combinado foi recristalizado em isopropanol, obtendo-se o composto do título, 2,34 g, p.f. 183,5-184,5°C.

Exemplo 2

6-Acetanido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 6-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona (0,5 g) e anidrido acético (5 ml), sob refluxo durante 2,5 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida até se obter um residuo que foi lavado com água e recristalizado duas vezes em metanol, obtendo-se o composto do título, 0,29 g, p.f. 230-1°C.

Exemplo 3

6-Propionanido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 6-amino-2-(2-propoxifenil)-pirimidin-4[3H]-ona (0,50 g) e anidrido propiónico (5 ml), a 140°C durante 2,5 h. À mistura reaccional arrefecida adicionou-se água e etanol e evaporou-se, depois, sob pressão reduzida, até metade do volume. Recolheu-se um precipitado, lavou-se com água e recristalizou-se em etanol, obtendo-se o composto do título, 0,41 g, p.f. 228-9°C.

Exemplo 4

6-Butiramido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 6-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona (0,68 g) e anidrido n-butírico (7 ml), a

140°C durante 5 h. A mistura reaccional arrefecida adicionou-se etanol e, depois, evaporou-se sob pressão reduzida obtendo-se um residuo que foi destilado, azeotropicamente, e lavado com água. Eluiu-se o residuo em sílica com clorofórmio e as fracções combinadas contendo o produto foram evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se um produto em bruto que foi recristalizado em isopropanol éter etílico, obtendo-se o composto do titulo, 0,21 g, p.f. 177-8°C.

Exemplo 5

6-N'-Metilureído-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 6-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona (0,61 g) e isocianato de metilo (0,14 g) em dioxano, sob refluxo durante 3 h. Adicionou-se uma segunda quantidade de isocianato de metilo (0,14 g) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante mais 2 h. Adicionou-se uma terceira quantidade de isocianato de metilo (0,28 g) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 16 h. Adicionou-se uma quantidade final de isocianato de metilo (0,28 g) e continuou-se a agitação sob refluxo durante mais 7 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um produto em bruto que foi purificado, usando cromatografia em coluna, e por recristalização em metanol, obteve-se o composto do titulo, 0,18 g, p.f. 234-5°C.

Exemplo 6

4,6-Di-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina

Aqueceu-se uma mistura agitada de malonato de dietilo (17,62 g), metanosulfonato de 2-propoxibenzamidina (29,03 g) e etóxido de sódio em etanol (a partir de sódio, 6,9 g, e etanol, 150 ml), sob refluxo durante 6 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida para dar um residuo que foi dissolvido em água. A solução aquosa adicionou-se ácido clorídrico concentrado, obtendo-se o composto do titulo, 21,56 g. Uma amostra (0,5 g) deste material foi recristalizada, 2 vezes, em metanol obtendo-se o composto, puro, do titulo, 0,19 g, p.f.

224-5°C.

Exemplo 7

4-Cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina

a) Aqueceu-se uma solução agitada de 4,6-di-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina (21,05 g) e cloreto de fosforilo (65,8 g), sob refluxo durante 1,5 h. Removeu-se o excesso de cloreto de fosforilo sob pressão reduzida e adicionou-se o resíduo a gelo. A mistura resultante foi extraída com clorofórmio (200 ml e 2x100 ml) e os extractos de clorofórmio, combinados, foram lavados com água, secos (sulfato de magnésio) e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi eluído em sílica, com éter, obtendo-se a 4,6-dicloro-2-(2-propoxifenil)pirimidina, 20,69 g.

b) Aqueceu-se uma solução agitada de 4,6-dicloro-2-(2-propoxifenil)pirimidina (16,68 g) em ácido clorídrico concentrado (40 ml), n-butanol (80 ml) e água (40 ml), sob refluxo durante 3 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo que foi lavado com água e éter etílico e recristalizado em isopropanol, obtendo-se o composto do título, 8,46 g, p.f. 115,5-116,5°C. Uma amostra (1 g) deste material foi recristalizado por duas vezes em isopropanol, obtendo-se o composto do título puro, 0,42 g, p.f. 118-118,5°C.

Exemplo 8

6-Etilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceram-se 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina (0,66 g) e etilamina em etanol (33%, 20 ml), a 90°C num vaso sob pressão durante 16 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que solidificou após trituração com éter etílico. O resíduo foi recristalizado em isopropanol:éter etílico, lavado com água e recristalizado em isopropanol:água, obtendo-se o composto do título, 0,47 g, p.f. 187-8°C.

-22-

Exemplo 9**6-Propilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona**

Aqueceram-se 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina (0,66 g), n-propilamina (1,8 g) e etanol (20 ml), a 90°C num vaso sob pressão durante 16 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que solidificou após lavagem com água. O residuo foi recristalizado em isopropanol: água obtendo-se o composto do titulo, 0,56 g, p.f. 172-3°C.

Exemplo 10**6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona**

Aqueceu-se uma solução agitada de 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina (0,43 g) e etanolamina (0,3 g) em n-butanol (8 ml), sob refluxo durante 4 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se um residuo que foi lavado com éter etílico e, depois, eluído, em sílica, com clorofórmio: metanol (eluição em gradiente). As fracções combinadas contendo o produto foram evaporadas sob pressão reduzida obtendo-se um produto em bruto que foi recristalizado em isopropanol:éter etílico, obtendo-se o composto do titulo, 0,28 g, p.f. 164,5-165,5°C.

Exemplo 11**6-(3-Hidroxi-propilamino)-2-(2-propoxifenil)-pirimidin-4[3H]-ona.**

Aqueceu-se uma solução agitada de 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil) pirimidina (0,66 g) e 3-amino-1-propanol (0,56 g) em n-propanol, sob refluxo durante 16 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi repartido por clorofórmio (20 ml) e água (20 ml). Separou-se a fase de clorofórmio da fase aquosa que foi extraída com clorofórmio (2X10 ml) e as fases de clorofórmio combinadas foram lavadas com água, secas (sulfato de magnésio) e evaporadas sob pressão reduzida. Recristalizou-se o residuo em isopropanol: éter etílico, obtendo-se o composto do titulo, 0,54 g, p.f.

147,5-148,5°C.

Exemplo 12**4-Hidroxi-6-metil-2-(2-propoxifenil)pirimidina**

Aqueceu-se uma mistura agitada de acetoacetato de etilo (0,72 g), metanosulfonato de 2-propoxibenzamidina (1,45 g) e etóxido de sódio em etanol (a partir de sódio, 0,34 g, e etanol, 10 ml), sob refluxo durante 22 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida e o residuo foi dissolvido em água. A solução aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com clorofórmio (3X15 ml). Os extractos de clorofórmio combinados foram secos (sulfato de magnésio) e evaporados sob pressão reduzida para dar um residuo que foi recristalizado em isopropanol:éter etílico, obtendo-se o composto do título, 0,65 g, p.f. 109-110,5°C.

Exemplo 13**Ácido 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxílico**

Agitou-se uma solução de metanosulfonato de 2-propoxibenzamidina (2,9 g), 10% de hidróxido de sódio (4 ml) e 4-oxalacetato de etilo (1,6 g) em água (8 ml), à temperatura ambiente durante 42 h. A mistura reaccional foi evaporada até à secura obtendo-se um produto em bruto que foi lavado com ácido clorídrico diluído e com água, obtendo-se o composto do título, 0,82 g, p.f. 179,5-181,5°C. Uma amostra (0,4 g) foi recristalizada em etanol obtendo-se o composto do título puro, 0,24 g, p.f. 184-5°C.

Exemplo 14**6-Hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo**

Aqueceu-se uma solução agitada de ácido 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (1,06 g) em etanol e ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml), sob refluxo durante 3 h. A maior parte do etanol foi removida, sob pressão reduzida, e adicionou-se, depois, água gelada ao residuo. Tornou-se a mistura alcalina (pH 10-11) com solução de carbonato de sódio e, depois, extraiu-

-se com clorofórmio (3 x 25 ml). Os extractos de clorofórmio combinados foram lavados com água, secos (sulfato de magnésio) e evaporados sob pressão reduzida obtendo-se, após lavagem com éter de petróleo (p.eb. 40-60°), o composto do título, 0,85 g, p.f. 135,5-137°C. Uma amostra (0,4 g) foi recristalizada em etanol, obtendo-se o composto, puro, do título, 0,22 g, p.f. 137-8°C.

Exemplo 15

6-Hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida

Agitou-se uma solução de 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,44 g) em solução aquosa de amoníaco (20 ml), num balão fechado, à temperatura ambiente durante 4 h e, depois, deixou-se repousar durante 3 dias. A mistura reaccional foi acidificada com ácido clorídrico concentrado para precipitar o composto do título, 0,46 g, p.f. 232-4°C. Este foi recristalizado em etanol:metanol obtendo-se o composto do título puro, 0,32 g, p.f. 233,5-234,5°C.

Exemplo 16

4-Ciano-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina

Aqueceu-se uma solução agitada de 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)-pirimidina-4-carboxamida (0,50 g) em cloreto de fosforilo (16 ml) sob refluxo durante 4 h e, depois, evaporou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida para remover o excesso de cloreto de fosforilo. Ao resíduo adicionou-se água e extraíu-se com clorofórmio (3 x 20 ml). Os extractos combinados foram lavados com água, secos (sulfato de magnésio) e evaporados sob pressão reduzida obtendo-se um óleo que foi aquecido, em banho de vapor, com ácido acético glacial (15 ml) durante 4 h. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida obtendo-se um produto em bruto que foi combinado com mais produto semelhante preparado a partir da 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (0,82 g) e cloreto de fosforilo (25 ml). Os produtos combinados foram eluídos em sílica com éter:clorofórmio (9:1) e as fracções contendo produto foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título, 0,31 g, p.f. 135-6°C, (em isopropanol/éter).



Exemplo 17

2-(2-Propoxifenil)-6(1H-tetrazol-5-il)pirimid-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 4-ciano-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina (325 mg), azida de sódio (91 mg) e cloreto de amônio (75 mg) em dimetilformamida (15 ml), a 125°C durante 5 h. A maior parte da dimetilformamida foi removida sob pressão reduzida e adicionou-se água ao resíduo oleoso que solidificou. Arrefeceu-se a mistura, recolheu-se a parte sólida, lavou-se com água e recristalizou-se em ácido acético glacial, obtendo-se o composto do título, 174 mg, p.f. 219-221°C.

Exemplo 18

4-Etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina

Agitou-se uma solução de propionilacetato de etilo (0,79 g), metanosulfonato de 2-propoxibenzamida (1,45 g) e hidróxido de sódio (0,60 g) em água (5 ml) e etanol (5 ml) à temperatura ambiente durante 22 h. A maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida e adicionou-se água (20 ml). Acidificou-se a mistura até pH 2 com ácido clorídrico concentrado e, depois,, extraiu-se com clorofórmio (3 x 30 ml). Os extractos combinados foram lavados com ácido acético diluído, secos (sulfato de magnésio) e evaporados sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo que foi recristalizado, por duas vezes, em éter obtendo-se o composto do título, 373 mg, p.f. 97-98,5°C.

Exemplo 19

4-Hidroxi-6-fenil-2-(2-propoxifenil)pirimidina

De modo semelhante ao do Exemplo 18, usando metanosulfonato de 2-propoxibenzamida (1,45 g) e benzoilacetato de etilo (1,19 g) obteve-se o composto do título, 0,49 g, p.f. 163-164,5°C (em isopropanol).

Exemplo 20

N-Metil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida

Agitou-se uma solução de 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimi-

dina-4-carboxilato de etilo (0,40 g) e metilamina em etanol industrial (33%, 15 ml) e em etanol (15 ml) à temperatura ambiente durante 6 h e, depois, deixou-se repousar durante 3 dias. A mistura reaccional foi evaporada sob pressão reduzida para dar um produto em bruto que foi recristalizado em etanol, obtendo-se o composto do título, 0,26 g, p.f. 165-6°C.

Exemplo 21

N-Etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxanida

De modo semelhante ao do Exemplo 20, usando 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,4 g) e etilamina em etanol (33%, 15 ml), obteve-se o composto do título, 0,31 g, p.f. 182,5-183,5°C (em etanol).

Exemplo 22

N-Propil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxanida

De modo semelhante ao do Exemplo 20, usando 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo, propilamina (5 ml) e etanol (10 ml), obteve-se o composto do título, 0,35 g, p.f. 194,5°C (em isopropanol).

Exemplo 23

6-Etoxi-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidona (0,5 g) e etóxido de sódio (a partir de 0,18 g de sódio) em etanol (25 ml) num vaso sob pressão, a 125°C durante 24 h. O resíduo obtido após evaporação foi dissolvido em água (20 ml), adicionou-se ácido acético para precipitar uma goma e extraiu-se a mistura com clorofórmio. Por evaporação do extracto obteve-se um produto sólido que foi recristalizado em éter obtendo-se o composto do título, 0,07 g, p.f. 95,5-97°C.

Exemplo 24

6-N,N-Bis-(2-hidroxietyl)amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona

Aqueceu-se uma solução agitada de 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-



propoxifenil)pirimidina (0,32 g) e dietanolamina (0,4 g) em 1-propanol (8 ml) sob refluxo durante 17 h. O resíduo obtido após evaporação foi purificado por cromatografia "flash" (sílica, 5% de metanol em clorofórmio) e o produto principal foi recristalizado em 2-propanol obtendo-se o composto do título, 0,16 g, p.f. 111-112°C.

Exemplo 25

Preparam-se composições farmacêuticas para administração oral combinando os ingredientes seguintes:

	% p/p		
6-N'-metilureído-2-(2-propoxifenil)- pirimidin-4[3H]-ona	0,5	3,0	7,14
2% p/p de lecitina de soja em óleo de soja	90,45	88,2	84,41
cera de abelhas e gordura vegetal hidrogenada	9,05	8,8	8,45

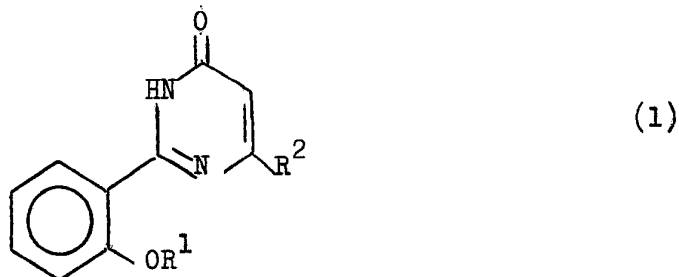
Usam-se, depois, as formulações para encher cápsulas individuais de gelatina mole.

Exemplo 26

Prepara-se uma composição farmacêutica para administração parentérica, dissolvendo o composto do título do Exemplo 15 (0,02 g) em polietilenoglicol 300 (25 ml) com aquecimento. Dilui-se então esta solução, com água, para injeções Ph. Eur. (até 100 ml). A solução é então esterilizada por filtração através de um filtro de membrana de 0,22 micron, e usada para encher recipientes estéreis que são depois fechados.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula (1):



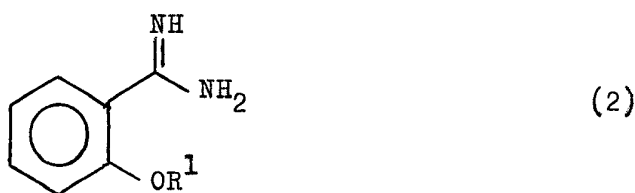
ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, onde

R¹ é alquilo em C₁₋₆, alcenilo em C₂₋₆, (cicloalquil em C₃₋₅)(alquilo em C₁₋₆), fenil(alquilo em C₁₋₆) ou alquilo em C₁₋₆ substituído por 1 a 6 grupos fluoro; e

R² é alquilo em C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, alcóxido em C₁₋₆, halo, -NHCOR³, -NHCONHR⁴, 5-tetrazolilo, -CO₂R⁵, ciano, -CONR⁶R⁷ ou -NR⁸R⁹ onde R³ a R⁷ são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆ e R⁸ e R⁹ são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo em C₁₋₆ opcionalmente substituído por hidroxilo, com a condição do átomo de carbono, adjacente ao átomo de azoto, não estar substituído por hidroxilo;

caracterizado por compreender:

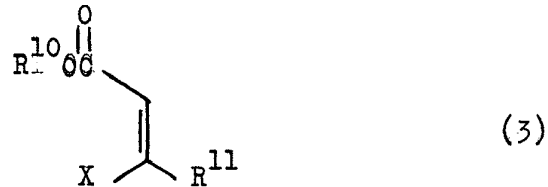
a) para compostos onde R² é amino, fazer reagir um composto de fórmula (2):



onde R¹ é definido como anteriormente, com um cianoacetato de alquilo em C₁₋₆;

b) para compostos onde R² é hidroxilo, fenilo, alquilo em C₁₋₆ ou carboxilo, fazer reagir um composto de fórmula (2)

definida como atrás, com um composto de fórmula (3):

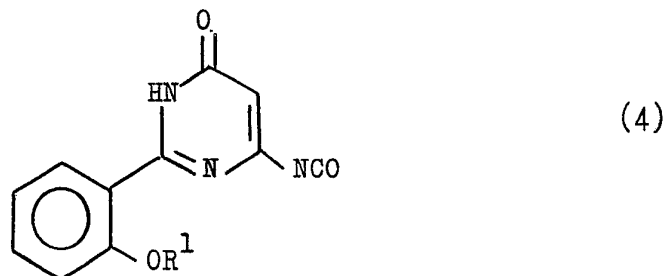


onde X é um grupo que se despede, R¹¹ é hidroxilo, fenilo, alquilo em C₁₋₆ ou carboxilo e R¹⁰ é um grupo formador de ésteres;

c) para compostos onde R² é -NHCOR³, fazer reagir um composto de fórmula (1), onde R² é amino, com um agente de formilação ou um agente de alcanoilação em C₂₋₇;

d) para compostos onde R² é -NHCONHR⁴, onde R⁴ é alquilo em C₁₋₆, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R² é amino, com um isocianato de alquilo em C₁₋₆;

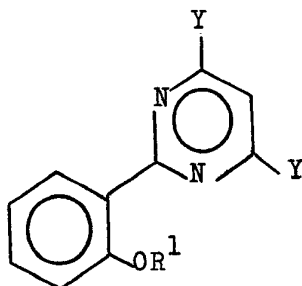
e) para compostos onde R² é -NHCONH₂, fazer reagir um composto de fórmula (4)



onde R¹ é definido como atrás, com amoníaco;

f) para compostos onde R² é halo, hidrolisar um composto de fórmula (5):

SEGUE FORMULA (5)



(5)

onde R^1 é definido como atrás e Y é halo;

g) para compostos onde R^2 é $-NR^8R^9$, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R^2 é halo, com uma amina HNR^8R^9 onde R^8 e R^9 são definidos como atrás;

h) para compostos onde R^2 é $-CO_2R^5$, onde R^5 é alquilo em C_{1-6} , fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R^2 é carboxilo, com R^5OH onde R^5 é alquilo em C_{1-6} , na presença de um catalisador ácido;

i) para compostos onde R^2 é $-CONR^6R^7$, fazer reagir um composto de fórmula (1), onde R^2 é $-CO_2R^5$ onde R^5 é alquilo em C_{1-6} , com uma amina HNR^6R^7 onde R^6 e R^7 são definidos como atrás;

j) para compostos onde R^2 é ciano, desidratar um composto de fórmula (1) onde R^2 é $-CONH_2$;

k) para compostos onde R^2 é 5-tetrazolilo, fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R^2 é ciano, com um sal de azida; ou

l) para compostos onde R^2 é alcóxido em C_{1-6} , fazer reagir um composto de fórmula (1) onde R^2 é halo, com um sal de alcóxido em C_{1-6} ;

e em seguida, opcionalmente, formar um sal farmacologicamente aceitável.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser alquilo em C_{2-5} .

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser alcenilo em C_{3-5} .



4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser n-propilo.

5 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser fenilo ou alquilo em C₁₋₆.

6 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser hidroxilo, alcóxido em C₁₋₆ ou halo.

7 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser -NHCOR³ ou -NHCONHR⁴.

8 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser 5-tetrazolilo ou -CO₂R⁵.

9 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser ciano ou -CONR⁶R⁷.

10 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R² ser -NR⁸R⁹.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem os seguintes compostos:

6-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-acetamido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-propionamido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-butiramido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[4H]-ona
6-N'-metilureido-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
4,6-di-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina
4-cloro-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina
6-etilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-propilamino-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-(2-hidroxietilamino)-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
6-(3-hidroxipropilamino)-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4[3H]-ona
4-hidroxi-6-metil-2-(2-propoxifenil)pirimidina
ácido 6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxílico
6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo
6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida
4-ciano-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina
2-(2-propoxifenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona
4-etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina

70 848

CT/mrp/11990

-32-

4-hidroxi-6-fenil-2-(2-propoxifenil)pirimidina
N-metil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida
N-etil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida
N-propil-6-hidroxi-2-(2-propoxifenil)pirimidina-4-carboxamida
6-etoxi-2-(2-propoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona, ou
6-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)amino-2-(2-propoxifenil)-pirimidin-
-4(3H)-ona

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por associar um composto preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, com um portador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, **24 ABR. 1990**

Por SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly 'C. K. French', written over a horizontal line.