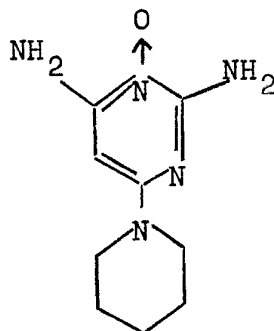


B.Y. - n° 85.392

FARMOS-YHTYMÄ OY,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,4-DIAMINO-3-OXI-6-PIPERIDILPIRIMIDINA"

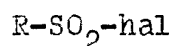
A presente invenção diz respeito a um método para a preparação da 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina ou minoxidil, de fórmula



que se utiliza como agente antihipertensivo.

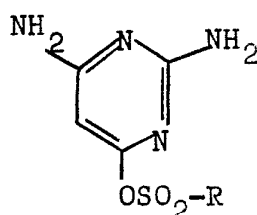
Os métodos para a preparação do minoxidil encontram-se descritos, por exemplo, na publicação da patente de invenção alemã DOS 1620649, na patente de invenção norte-americana Nº. 3910928, na patente de invenção finlandesa FI 55194 e no pedido de invenção finlandesa Nº. 793307.

O pedido de patente de invenção finlandesa 793307, por exemplo, diz respeito a um método para a preparação de minoxidil, que consiste em fazer reagir a 6-hidroxi-2,4-diaminopirimidina com um halogeneto de sulfonilo de fórmula geral



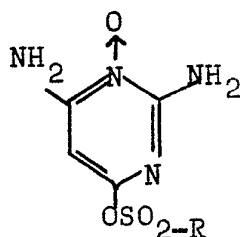
na qual

hal representa um átomo de halogéneo, para se obter um composto de fórmula geral

na qual

R representa um grupo alquilo C_{1-4} ou um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituintes até 3 grupos alquilo C_{1-4} ; em fazer reagir depois o composto obtido antes com um perácido como, por exemplo, ácido m-cloroperbenzóico para se obter um composto de fórmula geral



na qual

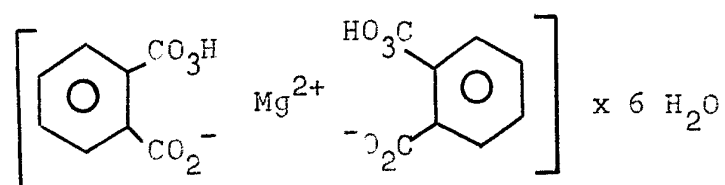
R tem o significado definido antes;

e, finalmente, em fazer reagir o composto resultante com piperidina para se obter o minoxidil.

Este método apresenta, contudo, algumas desvantagens. O ácido m-cloroperbenzóico (m-CPBA) utilizado como agente oxidante é um veneno de segundo grau, pelo que quando se realiza a sua oxidação, é necessário isolar o produto resultante mediante um método bastante complicado e perigoso: evapora-se o dissolvente até à secura, dissolve-se o resíduo em uma grande quantidade de acetato de etilo que se extrai várias vezes com uma solução

diluída de hidróxido de sódio. Por último seca-se e evapora-se o acetato de etilo até se obter um volume mais pequeno onde o produto precipita. Assim, quando se realiza uma oxidação com m-CPBA evapora-se a mistura reaccional até à secura correndo-se o risco de se formarem peróxidos explosivos durante o aquecimento até à secura. Adicionalmente, a oxidação com m-CPBA fornece quantidades relativamente elevadas de subprodutos.

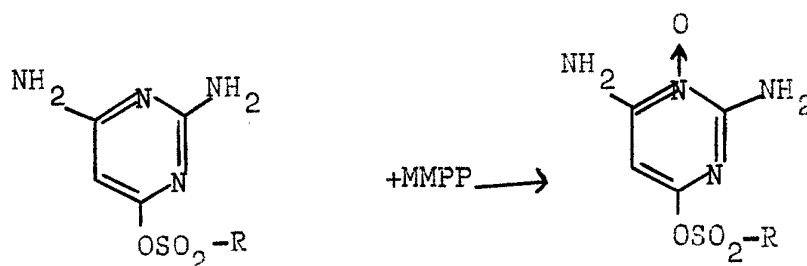
Surpreendentemente, verificou-se agora que se podia evitar as desvantagens citadas antes se, como agente oxidante, se utilizasse em vez de m-CPBA o monoperoxiftalato de magnésio (MMPP), de preferência o seu hexahidrato de fórmula



Este composto não é classificado como um agente tóxico. É um composto sólido estável que não explode quando sofre uma pancada violenta. Quando se realiza a oxidação com este agente pode precipitar-se o produto resultante directamente a partir da solução aquosa.

Pode-se assim evitar a complicada e perigosa destilação até à secura. O monoperoxiftalato de magnésio é um oxidante mais activo do que o ácido m-cloroperbenzóico ainda que não dê origem a subprodutos na mesma proporção. Além disso, é mais económico utilizar MMPP do que m-CPBA.

O método de acordo com a presente invenção pode descrever-se utilizando o seguinte esquema reaccional:



em que R representa, de preferência, um grupo p-tolilo.

Utilizando métodos conhecidos transforma-se depois o produto resultante da oxidação, o 6-tosiloxi-2,4-diaminopirimidina-3-óxido, em minoxidil. O composto inicial, a 6-(p-tolilsulfonilo)-2,4-diaminopirimidina, pode preparar-se, por exemplo, de acordo com o método descrito no pedido de patente de invenção finlandesa 793307.

A reacção de oxidação pode realizar-se no seio de diversos solventes apropriados como, por exemplo álcoois, de preferência álcoois inferiores, soluções aquosas de álcoois, ácido acético, acetona, tetrahidrofurano, solução aquosa de cloreto de metileno e um catalisador de transferência de fase tal como a dimetilformamida e o dimetilsulfóxido. Temperaturas apropriadas são as compreendidas entre 5° e 50°C, de preferência entre 15° e 30°C. A reacção pode realizar-se a um pH compreendido entre 4 e 9.

Nos exemplos seguintes descreve-se o processo de acordo com a presente invenção:

Exemplo

a) 2,4-diamino-3-oxi-6-(p-tolilsulfonilo)-pirimidina.

Suspende-se em uma mistura contendo 200 ml de acetona e 200 ml de água 25g (0,089 mole) de 2,4-diamino-6-(p-tolilsulfo-

4.

niloxi)-pirimidina preparada de acordo com o método descrito no pedido de patente de invenção finlandesa Nº. 793307 (exemplo 1, fase 1, método A).

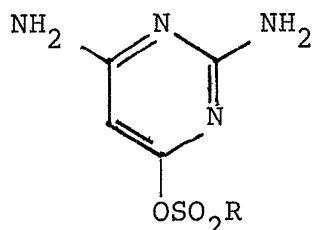
A esta mistura reaccional adiciona-se 87,9g (0,178 mole) do hexahidrato de monoperoxiftalato de magnésio e agita-se depois à temperatura ambiente durante 4 horas. Adiciona-se 250 ml de água e agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura compreendida entre 5º e 15ºC. Elimina-se o precipitado mediante filtração e lava-se 2 vezes com 100 ml de água e uma vez com 25 ml de metanol frio. Obtém-se 21g (rendimento 80%) de 2,4-diamino-3-oxi-6-(p-tolilsulfoniloxi)-pirimidina. P.F. 128º-129ºC (com decomposição).

b) 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina

Aquece-se a uma temperatura compreendida entre 80º e 90ºC, durante 2 horas, 20g (0,067 mole) de 2,4-diamino-3-oxi-6-(p-tolil-sulfoniloxi)-pirimidina obtida na fase anterior e 140 ml de piperidina. Elimina-se a piperidina mediante destilação sob vazio. Ao resíduo resultante adiciona-se 50 ml de uma solução aquosa a 5% de hidróxido de sódio e 50 ml de tolueno, e agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos a uma temperatura compreendida entre 20º e 25º C. Filtra-se a mistura reaccional e lava-se o precipitado resultante com 2 x 30 ml de água e 1 x 30 ml de tolueno. Obtém-se 8,4g (rendimento 60%) de 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina. P.F. 255º-260ºC (com decomposição).

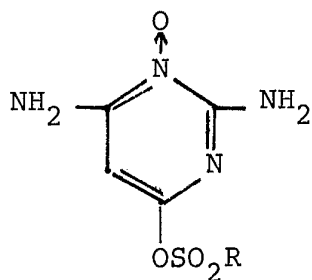
R e i v i n d i c a ç õ e s

1.- Processo para a preparação de 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina, ou minoxidil, caracterizado pelo facto de se oxidar um composto de fórmula geral



na qual

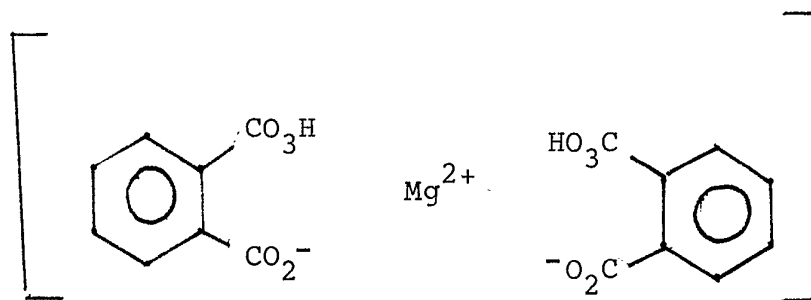
R representa um grupo alquilo C_{1-4} ou um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituintes até 3 grupo alquilo C_{1-4} , para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R tem o significado definido antes, e de se fazer reagir este último composto com piperidina para se obter o minoxidil, utilizando como agente oxidante o monoperoxifitalato de magnésio ou MMPP de fórmula

4.



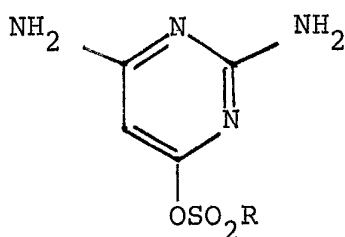
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de na fórmula geral dos compostos iniciais o símbolo R representar um grupo p-tolilo.

Lisboa, 23 de Julho de 1987
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

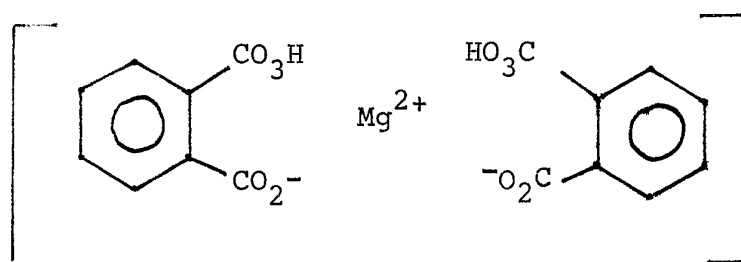
R E S U M O

"Processo para a preparação de 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina"

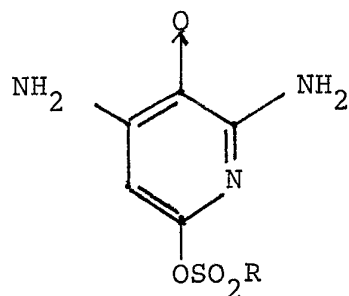
Descreve-se um processo para a preparação de 2,4-diamino-3-oxi-6-piperidilpirimidina , ou minoxidil, composto com ação terapêutica, que consiste em oxidar um composto de fórmula geral



utilizando como agente oxidante o monoperoxiftalato de magnésio de fórmula



para se obter um composto de fórmula geral



e em fazer reagir o composto citado em último lugar com piperidina.

Lisboa, 23 de Julho de 1987
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Galvão', is written over a horizontal line.