

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 95.253

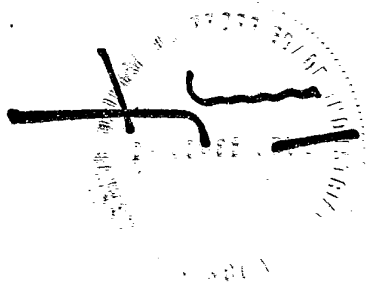
**REQUERENTE:** GLAXO GROUP LIMITED., britânica, industrial  
em Clarges House, 6-12 Clarges Street, Lon  
don W1Y 8DH - INGLATERRA

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
DE PIRIMIDINODIONA"

**INVENTORES:** PETER LESLIE MYERS

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

Reino Unido em 11 de Setembro de 1989, sob o No.8920457.2



GLAXO GROUP LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINODIONA"

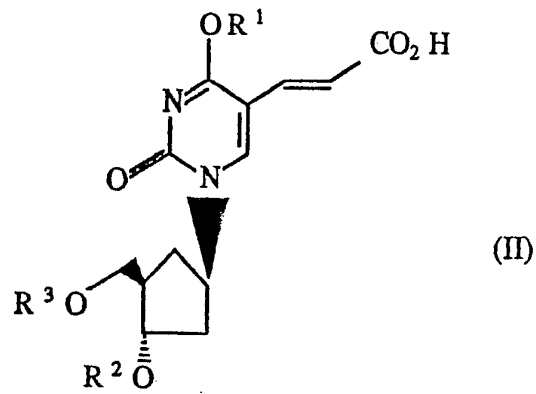
---

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento descreve um processo para a preparação do composto [1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-5-[(E)-2-bromovinil]-1-[3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil-2, 4(1H, 3H)-pirimidinodiona, dos seus sais e solvatos e derivados farmacêuticamente aceitáveis, e de composições farmacêuticas que os contêm, úteis no tratamento de doenças virais, em especial as que são causadas pelo Herpesviridae.

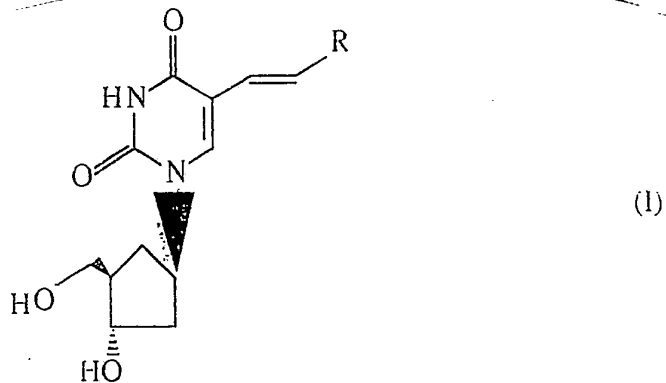
O referido processo consiste no tratamento do isômero 1R de um composto de fórmula (II)



ou de um seu sal (em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, que podem ser iguais ou diferentes, representam átomos de hidrogénio ou grupos protectores) com um agente de bromação, seguido, sempre que necessário, pela remoção de quaisquer grupos protectores presentes; tendo como passos subsequentes facultativos a formação de sal e a conversão num derivado farmacologicamente aceitável do produto da reacção atrás referida.

O presente invento diz respeito a um nucleosídeo que apresenta actividade antagonista de Herpeteroviridae, a processos para a sua preparação, a formulações farmacêuticas em cuja composição intervêm e à sua utilização como medicamento.

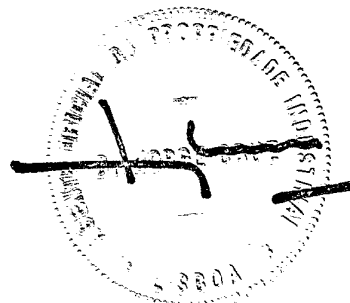
Na patente europeia nº 0104066 os presentes inventores descreveram nucleosídeos carbocíclicos antivirais da fórmula geral (I),



em que R representa um átomo de cloro, bromo ou iodo e o grupo halovinilo apresenta a configuração E, e os seus sais com bases fisiologicamente aceitáveis.

Os presentes inventores descobriram agora que um enantiómero do composto racémico bromovinilo do Exemplo 1 do pedido de patente europeia nº 0104066 apresenta uma excelente actividade antagonista de Herpetoviridae, especialmente contra estirpes tanto do vírus herpes simplex do tipo I (HSV-1) como do vírus varicela-zona (VZV) e, simultaneamente, um baixo nível de citotoxicidade.

Assim, de acordo com um primeiro aspecto do presente invento, é divulgado um composto [1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-5-[(E)-2-bromo-vinil]-1-[3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil-2, 4(1H, 3H)-pi-



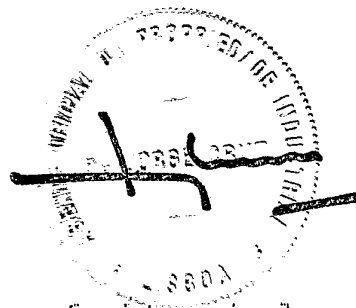
rimidinodiona (daqui em diante designado por "Composto A") bem como os seus sais, solvatos e derivados farmacêuticamente aceitáveis,

Deverá ter-se em conta que, para utilização farmacêutica, os sais atrás referidos serão os sais com bases fisiologicamente aceitáveis apesar de poderem ser utilizados outros sais, por exemplo na preparação do Composto A e dos seus sais com bases fisiologicamente aceitáveis.

Os sais fisiologicamente aceitáveis do Composto A adequados incluem sais com bases inorgânicos tais como sais de metal alcalino (por exemplo sais de sódio ou de potássio).

A expressão "derivado farmacêuticamente aceitável" designa qualquer éster, éter ou sal de um destes ésteres ou éteres do Composto A farmacêuticamente aceitável ou qualquer outro composto susceptível de se transformar (directa ou indirectamente) no Composto A ou num seu resíduo ou metabolito antiviralmente activo quando administrado a um mamífero.

Os ésteres do Composto A preferidos incluem ésteres de ácido carboxílico em que o átomo ou grupo ligado à fracção carbonilo do agrupamento éster é seleccionado entre hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada (por exemplo metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, n-butilo), alcoxialquilo (por exemplo metoximetilo), aralquilo (por exemplo benzilo), ariloxialquilo (por exemplo fenoximetilo), arilo (por exemplo fenilo facultativamente substituído com halogéneo, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxilo com 1 a 4 átomos de carbono); ésteres sulfonato tais como alquil- ou aralquil-sulfonilo (por exemplo metanossulfonilo); ésteres de aminoácido (por exemplo L-valilo ou L-isoleucilo) e ésteres mono-, di- ou tri-fosfato.



Os éteres do Composto A preferidos incluem éteres alquílicos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono tais como éteres isopropílicos.

No que diz respeito aos ésteres atrás descritos, qualquer fracção alquilo presente contém vantajosamente 1 a 18 átomos de carbono, em particular 1 a 4 átomos de carbono. Qualquer fracção arilo presente nestes ésteres contém vantajosamente um grupo fenilo.

Qualquer referência subsequente a um composto de acordo com o presente invento abrangerá tanto o Composto A como os seus sais, solvatos e derivativos farmacêuticamente aceitáveis.

Deverá ter-se em conta que todas as formas tautoméricas do Composto A estão incluídas no âmbito do presente invento.

Os presentes inventores descobriram que o Composto A é um antagonista muito potente in vitro contra estirpes tanto de HSV-1 como de VZV e in vivo contra estirpes de HSV-1. A actividade antagonista in vitro foi testada por meio do teste padrão de redução da placa enquanto que a actividade antagonista in vivo foi testada em ratos de acordo com o método descrito por Ericson e outros em Antimicrobial Agents Chemotherapy (Quimioterapia dos Agentes Antimicrobianos), 27, 753-759 (1985).

Note-se que falta no Composto A uma ligação glicosídeo uma ligação glicosídeo que constituía um local de cisão tanto química como biológica. A estabilidade no que se refere a cisão glicosídica é, evidentemente, uma característica valiosa de todos os compostos a utilizar in vivo.

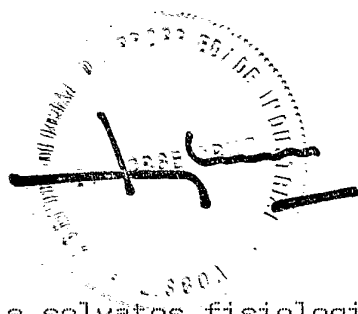


Em consequência do seu perfil de actividade, o Composto A e os seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis e derivados farmacologicamente aceitáveis são recomendáveis para o tratamento de diversas infecções primárias e recorrentes causadas por Herpetoviridae, nomeadamente doenças tais como estomatite, erupções cutâneas, varicela, zona, encefalite, infecções oculares do tipo herpes, retinite, pneumomonite e infecções genitais do tipo herpes relacionadas com HSV-1.

O presente invento diz ainda respeito à utilização do Composto A ou aos seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis e seus derivados farmacologicamente aceitáveis no tratamento ou na profilaxia das infecções causadas por vírus da estirpe Herpetoviridae em seres humanos, especialmente das infecções causadas por HSV-1 ou, em particular, VZV.

De acordo com um outro aspecto do presente invento divulga-se a utilização do Composto A ou de um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável ou de um seu derivados farmacologicamente aceitável para a preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia das infecções causadas por vírus da estirpe Herpetoviridae, especialmente das infecções causadas por HSV-1 ou, em particular, VZV.

De acordo com um outro aspecto do presente invento divulga-se um método para o tratamento do corpo humano tendo em vista o combate a Herpetoviridae, especialmente HSV-1 ou, em particular, VZV, método esse caracterizado por se administrar ao corpo uma quantidade eficaz do Composto A ou de um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável ou de um seu derivado farmacologicamente aceitável.



O Composto A e os seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis e os seus derivados farmacêuticamente aceitáveis podem ser formulados de qualquer um dos modos convenientes para administração. Conseqüentemente, o âmbito do presente invento abrange igualmente composições farmacêuticas destinadas a serem utilizadas na terapia ou na profilaxia de infecções causadas por Herpetoviridae (por exemplo HSV-1 ou, em particular, VZV) em sujeitos humanos constituídas pelo Composto A ou por um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável ou por um seu derivado farmacêuticamente aceitável e, se desejado, por um ou mais suportes ou excipientes fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com o presente invento podem ser formulados, por exemplo, para administração por via oral, bucal, parentérica, tópica ou rectal.

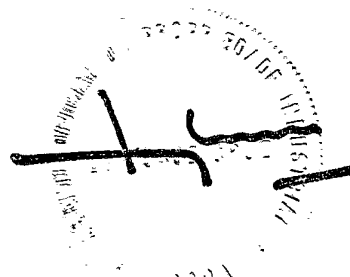
Os comprimidos e cápsulas administráveis por via oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, traga-canto, goma arábica ou polivinil pirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio ou sorbitol; lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; agentes de desintegração, por exemplo amido de batata ou sódio amido glicolato; ou agentes molhantes tais como sódio lauril sulfato. Os comprimidos podem estar revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica. As preparações líquidas administráveis por via oral podem encontrar-se sob a forma de, por exemplo, suspensões oleosas ou aquosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou sob a forma de um produto sólido destinado a ser reconstituído com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais (tais como agentes de suspensão), por exemplo xarope de



sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose/açúcar, gelatina, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, gel estearato de alumínio ou gorduras alimentares hidrogenadas; emulsionantes, por exemplo lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (incluindo óleos alimentares), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de côco fraccionado, ésteres oleosos, propileno glicol ou álcool etílico; ou conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico. O composto também pode ser formulado como supositórios, por exemplo contendo bases convencionais para supositórios tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Quando destinadas à administração por via bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos ou drageias formulados de modo convencional.

Os compostos de acordo com o presente invento podem igualmente ser formulados como injeções e podem ser apresentados sob a forma de doses unitárias, por exemplo como ampôlas, frascos, infusões em pequenos volumes ou seringas previamente enchedas, ou em recipientes com doses múltiplas contendo um conservante. As composições podem tomar a forma de soluções, suspensões ou emulsões em veículos aquosos ou não aquosos e podem conter agentes auxiliares da formulação, tais como antioxidantes, tampões, agentes antimicrobianos e/ou agentes de ajuste da toxicidade. Alternativamente, o ingrediente activo pode apresentar-se sob a forma de um pó destinado a ser reconstituído com um veículo adequado, por exemplo água isenta de pirogênio e estéril, antes da utilização. A apresentação sob a forma de sólido seco pode ser preparada através do enchimento asséptico de recipientes estéreis individuais com um pó estéril ou através do enchimento asséptico de cada recipiente com uma solução estéril e da sua secagem por congelação.



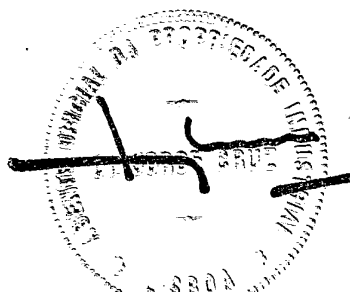
Quando destinados à administração tópica, os compostos de acordo com o presente invento podem ser formulados como unguentos, cremes, loções, pós, pessários, "sprays", aerossóis ou gotas (por exemplo gotas oftálmicas ou nasais). Os unguentos e cremes podem ser formulados, por exemplo, com uma base aquosa ou oleosa a que são adicionados agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. Estas bases podem, portanto, incluir água e/ou um óleo tal como parafina líquida ou um óleo vegetal tal como óleo araquídico ou óleo de rícino. Os agentes espessantes que podem ser usados incluem parafina mole, estearato de alumínio, álcool cetosteárilico, polietileno glicóis, cêra microcristalina e cêra de abelha.

As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e conterão também em geral um ou mais agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensão ou espessantes.

Os pós destinados à aplicação externa podem ser formulados com o auxílio de qualquer base para pós, por exemplo talco, lactose ou amido. As gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa contendo também um ou mais agentes dispersantes, agentes solubilizantes ou agentes de suspensão.

Os "sprays" do tipo aerossol são convenientemente distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, utilizando um agente propulsor adequado, por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado.

As composições farmacêuticas de acordo com o presente invento podem igualmente conter outros ingredientes activos tais como agentes antimicrobianos ou conservantes.



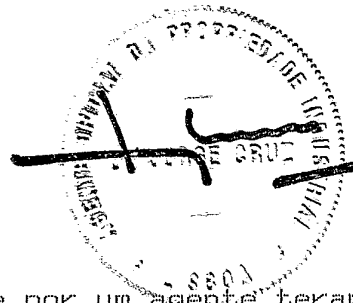
As composições podem conter percentagens do ingrediente activo compreendidas entre 0,1% e 99%. Quando destinada à administração tópica, por exemplo, a composição conterá geralmente percentagens do ingrediente activo compreendidas entre 0,01% e 20%, de preferência entre 0,5% e 5%.

Quando destinadas à administração tópica, as dosagens diárias empregadas no tratamento de seres humanos adultos estarão compreendidas entre 0,1 mg e 1000 mg, de preferência entre 0,5 mg e 10 mg. Contudo, deverá ter-se em conta que as infecções cutâneas extensas poderão requerer a administração de doses mais elevadas.

Quando destinadas à administração sistémica, as dosagens diárias empregadas no tratamento de seres humanos adultos estarão compreendidas entre 5 mg e 5000 mg, de preferência entre 50 mg e 2000 mg e poderão ser administradas em 1 a 5 doses diárias, por exemplo, consoante a via de administração e o estado do paciente. Quando as composições são constituídas por unidades de dosagem, cada unidade conterá de preferência quantidades de ingrediente activo compreendidas entre 2 mg e 2000 mg, por exemplo entre 50 mg e 500 mg. No caso de infecções graves, o composto pode ser administrado por infusão intravenosa do ingrediente activo, por exemplo 0,01 a 10 mg/kg/h.

Os compostos de acordo com o presente invento podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos tais como um diferente agente antiviral.

Consequentemente, o presente invento divulga, num seu outro aspecto, uma combinação constituída pelo Composto A ou por um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável ou um seu



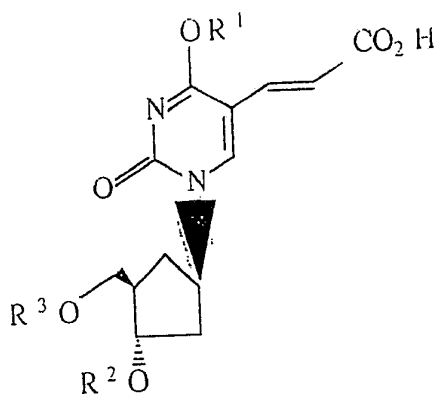
derivado farmacêuticamente aceitável e por um agente terapêuticamente activo, em particular um agente antiviral.

As combinações atrás referidas podem ser convenientemente apresentadas sob a forma de formulações farmacêuticas e, conseqüentemente, as formulações farmacêuticas constituídas por uma combinação tal como a atrás definida e por um seu suporte farmacêuticamente aceitável são um outro aspecto do presente invento.

Os componentes individuais destas combinações podem ser administrados quer sequencialmente quer simultaneamente, em formulações farmacêuticas distintas ou combinadas.

Quando um composto de acordo com o presente invento é utilizado em conjunto com um segundo agente terapêuticamente activo contra o mesmo vírus, a dose de cada componente pode diferir da administrada nos casos em que o componente é utilizado isoladamente. As doses apropriadas serão facilmente determinadas pelos especialistas da técnica.

De acordo com um outro aspecto do presente invento, os presentes inventores divulgam um processo para a preparação do Composto A ou de um seu sal, solvato ou derivado farmacêuticamente aceitável. Conseqüentemente, um processo para a preparação do Composto A ou de um seu sal, solvato ou derivado farmacêuticamente aceitável é caracterizado por se tratar o isómero 1R de um composto da fórmula (II)



(II)

ou um seu sal (em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, que podem ser iguais ou diferentes, representam átomos de hidrogênio ou grupos protectores) com um agente de brominação e subsequentemente, se necessário, se remover quaisquer grupos protectores presentes, sendo a formação de sais e a conversão para derivados farmacologicamente aceitáveis do Composto A passos subsequentes facultativos do processo.

Esta reacção é convenientemente efectuada em meios tais como água, um álcool, por exemplo metanol ou etanol, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou uma amida substituída, por exemplo N,N-dimetilformamida, e a temperaturas compreendidas entre 0°C e +100°C, de preferência entre +30°C e +70°C.

São reagentes adequados para a brominação uma N-bromo amida ou N-bromo imida tal como N-bromosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, N-bromoacetamida, N-bromocaprolactam ou 1,3-dibromo-5,5-dimetil-idantoína.

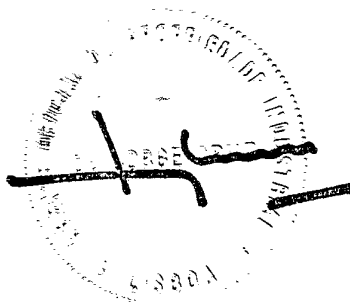


O tratamento de um isômero 1R de um composto da fórmula (II) com um agente de brominação é convenientemente efectuado na presença de uma base tal como um bicarbonato de metal alcalino (por exemplo bicarbonato de potássio).

Quando o isômero 1R do composto da fórmula (II) é utilizado sob a forma de um sal, o sal pode ser preparado com uma base orgânica ou inorgânica. São sais adequados os sais de metal alcalino, por exemplo sais de sódio ou de potássio, sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo sais de cálcio, ou sais com bases orgânicas, por exemplo sais com trietilamina ou piridina.

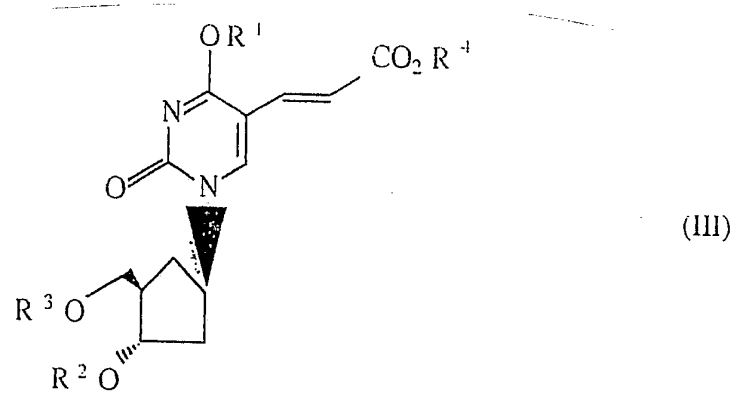
Nos casos em que  $R^1$ ,  $R_2$  ou  $R^3$  representa um grupo protector, este pode ser qualquer grupo protector convencional, por exemplo tal como o descrito em "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. da responsabilidade de J. F. W. McOlmie, Plenum Press, 1973. São exemplos de grupos protectores adequados os grupos alquilo tais como metilo, *t*-butilo ou metoximetilo, os grupos aralquilo tais como benzilo, *p*-metoxibenzilo, difenilmetilo ou trifenilmetilo, os grupos heterocíclicos tais como tetrahidropiraniilo, os grupos acilo tais como acetilo e os grupos sililo tais como trialkilsililo, por exemplo trimetilmetilsililo.

Os grupos protectores podem ser removidos mediante técnicas convencionais de modo a obter-se o Composto A. Assim, por exemplo, os grupos alquilo, arilo, sililo ou os grupos heterocíclicos podem ser removidos mediante solvólise, por exemplo hidrólise sob condições ácidas ou básicas, e o grupo aralquilo pode ser removido por acção de um trihaleta de boro, por exemplo tricloreto de boro, num solvente tal como cloreto de metileno e a baixas temperaturas ou por hidrogenólise catalítica usando, por exemplo, um catalisador com paládio, tal como paládio-sobre-carbono, de preferência num solvente alcoólico (por



exemplo metanol) e na presença de um ácido mineral tal como ácido clorídrico.

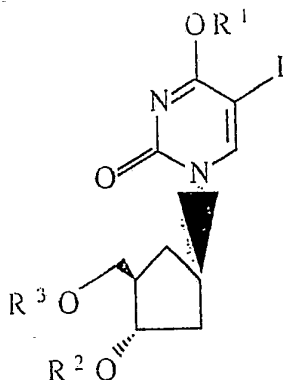
O isômero 1R de um composto da fórmula (II) pode ser preparado mediante a desprotecção do grupo carboxilo de um isômero 1R de um composto da fórmula (III)



(em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm o significado atrás indicado e R<sup>4</sup> representa um grupo protector de carboxilo).

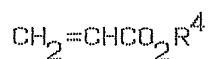
R<sup>4</sup> pode ser qualquer grupo protector de carboxilo convencional tal como um grupo alquilo, por exemplo metilo ou etilo, ou um grupo aralquilo, por exemplo benzilo. O grupo R<sup>4</sup> pode ser removido por métodos convencionais, por exemplo por hidrólise sob condições básicas (usando, por exemplo, hidróxido de sódio aquoso). A desprotecção será geralmente efectuada a temperaturas compreendidas entre 0°C e +50°C. Se desejado, a remoção do grupo protector de R<sup>4</sup> pode também ser acompanhada pela remoção de quaisquer grupos protectores R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> presentes.

O isómero 1R do composto da fórmula<sup>s</sup> (III) pode ser preparado mediante a reacção de um isómero 1R de um composto da fórmula (IV)



(IV)

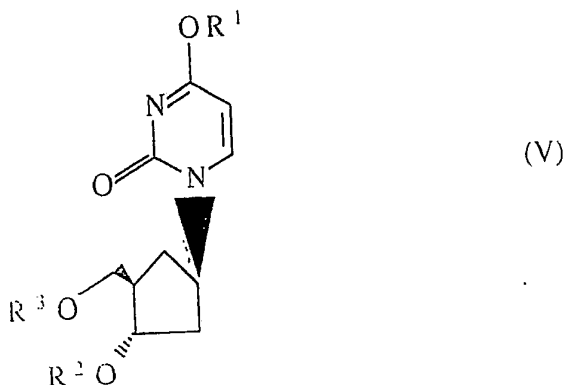
(em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm o significado atrás indicado) com um éster de ácido acrílico



(em que R<sup>4</sup> tem o significado atrás indicado).

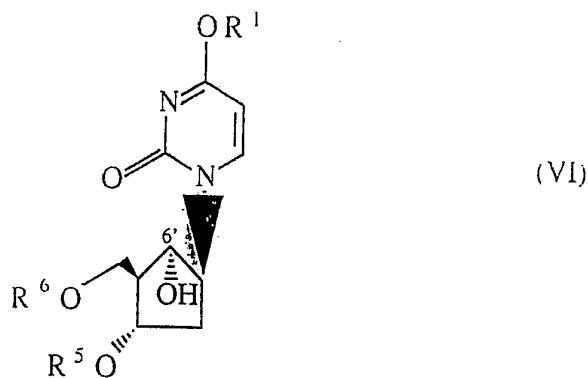
A reacção é convenientemente efectuada na presença de um metal complexo de transição tal como acetato de paládio (II) e de uma triarilfosfina tal como trifenilfosfina num solvente tal como um éter (por exemplo dioxano) e a uma temperatura elevada (por exemplo entre 50°C e 100°C). De preferência encontra-se também presente uma base orgânica tal como uma amina (por exemplo trietilamina).

O isómero 1R de um composto da fórmula (IV) pode ser preparado mediante a reacção de um isómero 1R de um composto da fórmula (V)



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm o significado atrás indicado) com iodo na presença de ácido nítrico a uma temperatura elevada (por exemplo entre  $50^\circ\text{C}$  e  $120^\circ\text{C}$ ). A reacção é convenientemente efectuada num solvente etéreo tal como dioxano.

O isômero 1R de um composto da fórmula (V) pode ser preparado mediante a reacção do isômero 1S de um composto da fórmula (VI)

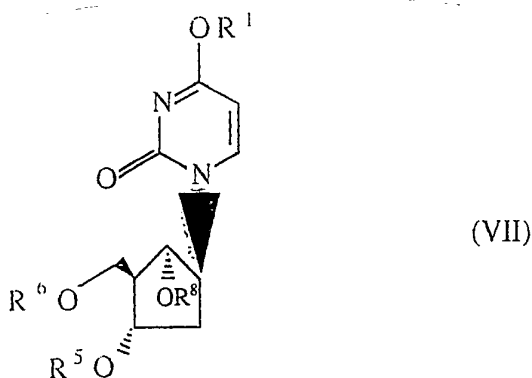


(em que  $R^1$  tem o significado atrás indicado e  $R^5$  e  $R^6$  representam grupos protectores com os significados atrás indicados para  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$ ) de modo a converter o grupo  $6'-\text{OH}$  num grupo dissociado que pode ser removido mediante redução (por exemplo redução



hemolítica) e a redução do referido composto de modo a substituir o grupo dissociado por um átomo de hidrogênio, seguidas, se desejado, pela remoção de um ou mais grupos protectores presentes.

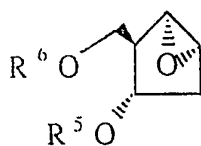
É conveniente fazer reagir o isômero 1S de um composto da fórmula (VI) com um composto da fórmula  $\text{HalC}(=\text{S})\text{OR}^7$  (em que Hal representa um átomo de halogéneo, por exemplo cloro, e  $\text{R}^7$  representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como imidazole ou alquilarilo com 1 a 6 átomos de carbono tal como p-tolilo), de preferência na presença de uma base tal como uma amina (por exemplo 4-dimetilaminopiridina) e num solvente tal como hidrocarboneto halogenado (por exemplo diclorometano) de modo a obter-se o isômero 1S de um composto da fórmula (VII)



(em que  $\text{OR}^8$  representa um grupo  $\text{OC}(=\text{S})\text{OR}^7$  e  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  têm o significado atrás indicado). Este composto pode ser subsequentemente tratado com um agente redutor tal como um hidreto de alquil estanho (por exemplo hidreto de tri-n-butil estanho) na presença de um iniciador de radical tal como um peróxido, azobisisobutironitrilo ou a luz e num solvente adequado tal como tolueno de modo a obter-se (se desejado após a remoção de um ou mais grupos

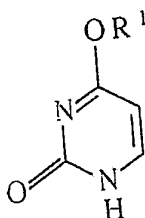
protectores presentes) o isómero 1R de um composto da fórmula (V).

O isómero 1S de um composto da fórmula (VI) pode ser preparado mediante a reacção do isómero 1S com um composto da fórmula (VIII)



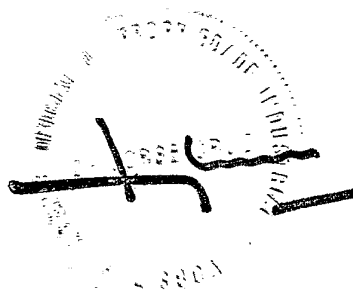
(VIII)

(em que  $R^5$  e  $R^6$  têm o significado previamente indicado) com um composto da fórmula (IX)



(IX)

(em que  $R^1$  tem o significado atrás indicado) na presença de uma base adequada tal como um hidreto de metal alcalino (por exemplo hidreto de sódio) e, convenientemente, num solvente tal como dimetilformamida nos casos em que a base é o hidreto de sódio. A reacção é convenientemente efectuada a uma temperatura elevada (por exemplo entre  $50^\circ C$  e  $180^\circ C$ ).



O isómero 1S de um composto da fórmula (VIII) pode ser preparado mediante a introdução de um grupo protector  $R^5$  num isómero 1S de um composto da fórmula (X)



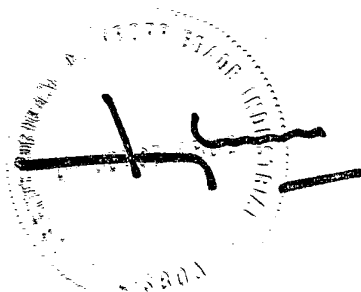
(em que  $R^6$  tem o significado anteriormente indicado).

Os compostos da fórmula (IX) ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados mediante métodos análogos aos usados na preparação dos compostos conhecidos da fórmula (IX).

Os compostos da fórmula (X) ou são compostos conhecidos descritos em J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 549 (1988) ou podem ser preparados por métodos análogos aos aí descritos para a preparação dos compostos conhecidos da fórmula (X).

Os isómeros opticamente activos dos compostos das fórmulas (II) a (VIII) atrás descritos e nos Exemplos subsequentes são compostos novos e constituem um outro aspecto do presente invento.

Os sais com bases do Composto A, incluindo os sais com bases fisiologicamente aceitáveis, podem ser preparados mediante a reacção do Composto A com uma base (por exemplo um hidróxido tal como hidróxido de sódio) num solvente adequado (por exemplo água).

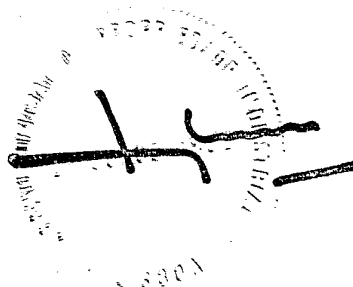


Os sais com bases fisiologicamente aceitáveis também podem ser preparados a partir de outros sais com bases, incluindo outros sais com bases fisiologicamente aceitáveis, do Composto A por métodos de permuta iônica convencionais.

O composto da fórmula (I) pode ser convertido num seu derivado farmacologicamente aceitável por métodos convencionais. Assim, por exemplo, um fosfato ou outro éster farmacologicamente aceitável pode ser preparado mediante a reação de um composto da fórmula (I) com um agente de fosforilação, tal como  $\text{POCl}_3$ , ou um agente esterificante adequado, tal como um haleto ou anidrido ácido, conforme apropriado.

Os solvatos (por exemplo hidratos) de um composto da fórmula (I) podem ser obtidos no decurso de um dos passos do processo atrás mencionados.

Os Exemplos que se seguem ilustram o presente invento mas não pretendem ser limitativos do seu âmbito. A unidade de todas as temperaturas é o grau Celsius.



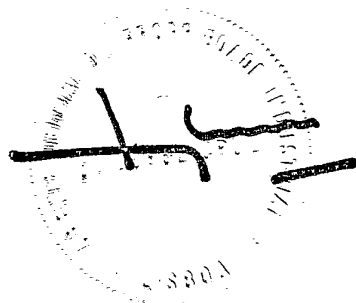
Intermediário 1

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-3-[(4-Metoxifenil)metoxi]-2-(fenilmetoxi)-metil-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

Adicionou-se uma solução de [1S-(2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-2-(fenilmetoxi)metil-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3ol\* (30,00 g) em tetrahidrofurano seco a uma suspensão agitada de hidreto de sódio lavado com gasolina (a partir de 5,99 g sob a forma de uma dispersão a 60% em óleo mineral) em tetrahidrofurano seco (120 ml) sob uma atmosfera de azoto. Passados 80 minutos, adicionou-se cloreto de 4-metoxibenzilo (23,44 g), em seguida iodeto de tetra-n-butilamônio (503 mg) e em seguida N,N-dimetilformamida seca (30 ml), e a mistura resultante foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 75 minutos sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se metanol (10 ml) à mistura arrefecida que foi subseqüentemente evaporada. O resíduo foi partilhado entre éter dietílico (350 ml) e água (350 ml). O extracto orgânico foi lavado com água acidificada e as lavagens aquosas foram novamente extraídas com éter dietílico (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e então evaporados. Os resíduos foram submetidos a cromatografia em coluna de sílica (Merck 7734) e eluídos com misturas (éter de petróleo)-(éter dietílico), dando origem ao produto em epígrafe (44,00 g).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), p. p. m. : 7,22 (2H), 6,83 (2H), 4,48 (2H), 4,39 (2H), 3,87 (1H), 3,79 (3H), 3,54 (1H), 3,46 (1H); 3,40 (2H), 2,59 (1H).

\* Preparação descrita em J. Chem Soc. Perkin Trans. 1, 549 (1988)



Intermediário 2

[1S-(1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-1-[2-Hidroxi-4-[4-metoxifenil)metoxi]-3-(fenilmetoxi)metil-1-ciclopentil]-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

A uma suspensão agitada de 2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona (7,90 g) em N,N-dimetilformamida seca, sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado hidreto de sódio (0,47 g sob a forma de uma dispersão a 60% em óleo mineral). Passada uma hora, adicionou-se o Intermediário 1 (20,00 g) em N,N-dimetilformamida seca (50 ml), aqueceu-se a mistura resultante até cerca de 145°C e manteve-se a essa temperatura durante 25 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (300 ml) e água (300 ml). O extracto orgânico foi lavado com água e com salmoura, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. O resíduo foi submetido em coluna de sílica (Merck 7734), eluído com (acetato de etilo)-(éter de petróleo) e em seguida com acetato de etilo simples, obtendo-se o produto em epígrafe (10,01 g).

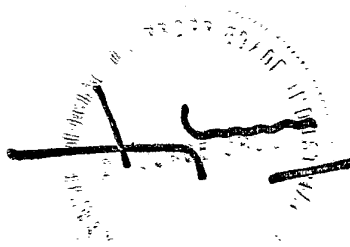
nu máx. (CHBr<sub>3</sub>): 3300-3600 cm<sup>-1</sup> (OH, NH), 1650-1750 (uracilo).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), p. p. m.: 7,16 (1H), 5,64 (1H), 4,63 (1H), 4,50 (2H), 4,38 (2H), 4,20 (1H), 3,87 (1H), 3,79 (3H), 3,74 (1H), 3,59 (1H).

Intermediário 3

[1S-(1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-1-[4-((4-Metoxifenil)metoxi)-2-((fenoxitiocarbonil)oxi)-3-(fenilmetoxi)metil-1-ciclopentil]-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

A uma solução arrefecida com gelo do Intermediário 2 (9,00 g) e de 4-dimetilaminopiridina (2,34 g) em diclorometano



(100 ml) adicionou-se fenil clorotioformiato (3,77 g). Passados 30 minutos, deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente. Passadas 2,5 horas, adicionou-se novamente 4-dimetilaminopiridina (1,20 g). Passadas duas horas removeu-se o solvente por evaporação e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica (Merck 7734), eluído com uma mistura (acetato de etilo)-(éter de petróleo), dando origem ao produto em epígrafe (10,84 g).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), p. p. m. : 7,04 (2H), 6,88 (2H), 5,97 (1H), 5,50 (1H), 5,28 (1H), 4,52 (2H), 4,46 (2H), 4,04 (1H), 3,81 (3H).

#### Intermediário 4

[1R-(1B, 3A, 4B)]-1-[4-((4-Metoxifenil)metoxi)-3-(fenilmetoxi)metil-1-ciclopentil]-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

Uma mistura do Intermediário 3 (9,32 g), hidreto de tributiltina (6,91 g) e de azoisobutironitrilo (0,49 g) em tolueno (130 ml) foi desgaseificada com azoto e depois aquecida até atingir 80°. Passados 30 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica (Merck 7734), eluído com uma mistura (acetato de etilo)-(éter de petróleo), dando origem ao produto em epígrafe (6,38 g).

lambda máx. ( $\text{CHCl}_3$ ): 268,8 nm (E 269).

nu máx. ( $\text{CHBr}_3$ ): 3373  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1620-1750  $\text{cm}^{-1}$  (uracilo).

Intermediário 5

[1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-1-[3-Hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil]-2,4-(1H, 3H)-pirimidinodiona

Uma mistura do Intermediário 4 (5,00 g), de paládio-sobre-carbono a 10% (5,00 g) em metanol (250 ml) e de ácido clorídrico 2N (10 ml) foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante 30 minutos. Os componentes insolúveis foram removidos por filtração e os solventes foram removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em metanol (40 ml) e a solução resultante foi vertida para dentro de éter dietílico (400 ml). O solvente foi removido por decantação e a goma precipitada foi lavada com éter dietílico (100 ml) e tomada em metanol (40 ml). O solvente foi evaporado dando origem ao produto em epígrafe (2,85 g).

$[\alpha]_D^{20} = +8^\circ$  (c 1,7; diclorometano)

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ), p. p. m. : 7,69 (1H), 5,58 (1H), 4,95 (1H), 3,97 (1H), 3,43 (2H).

Intermediário 6

[1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-1-[3-Hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

Uma mistura do Intermediário 5 (1,81 g), de iodo (4,06 g) e de ácido nítrico 1N (8 ml) em dioxano (80 ml) foi aquecida até atingir 100° e mantida a essa temperatura durante 1 hora. O solvente foi evaporado e lavado sob pressão com etanol e triclorometano. Adicionou-se etanol (20 ml) ao resíduo e o sólido resultante foi isolado por filtração, dando origem ao composto em epígrafe (1,59 g).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ), p. p. m. : 8,15 (1H), 4,92 (1H), 3,96 (1H), 3,45 (2H).

Intermediário 7

1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-5-[(E)-2-Carboxivinil]-1-[3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil]-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

Uma solução do Intermediário 7 (0,58 g) em hidróxido de sódio 2N (8 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura de reacção foi acidificada até atingir pH 1 com ácido clorídrico concentrado e o precipitado resultante foi isolado por filtração, dando origem ao composto em epígrafe (0,38 g).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ), p. p. m. : 8,25 (1H), 7,37 (1H), 6,81 (1H), 4,98 (1H), 3,99 (1H).

Exemplo 1

[1R-(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-5-[(E)-2-Bromovinil]-1-[3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil]-2,4(1H, 3H)-pirimidinodiona

Uma mistura do Intermediário 8 (100 mg) e de bicarbonato de potássio (100 mg) em N,N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionada a uma solução de N-bromossuccinimida (61 mg) em N,N-dimetilformamida (1 ml). A mistura resultante foi agitada a 21° durante 3 horas, após o que o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica (Merck 7734) e eluído com (acetato de etilo)-metanol, dando origem ao composto em epígrafe (73 mg). Uma amostra cristalizada a partir de etanol tinha p. f. 183°.



$[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$  ( $c$  1, 2; metanol)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ), p. p. m. : 7,93 (1H), 7,27 (1H), 6,91 (1H), 4,96 (1H), 4,74 (1H), 4,63 (1H).

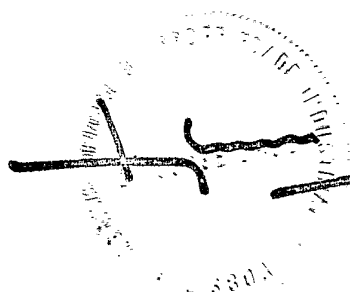
### Exemplo 2

#### Composições farmacêuticas

##### (1) Cremes tópicos

	<u>% p/v</u>
a) Ingrediente activo	0,25
b) Butileno glicol	15,0
c) Glicerol	2,5
d) Álcool cetoestearílico	10,0
e) Monoestearina autoemulsionante	1,5
f) Éter oleilílico de polioxietileno (2)	5,0
g) Cêra de abelha	3,0
h) Clorocrisol	0,1
Água destilada	para perfazer 100,0

Aquece-se a água até atingir  $70^\circ$  e dissolve-se o clorocrisol (h). Funde-se em conjunto (d), (e), (f) e (g), aquecendo-os até atingirem  $70^\circ$ . Adiciona-se a mistura fundida a água sob agitação. Dispersa-se (a) numa mistura de (b) e (c) e adiciona-se a dispersão (aquecida até atingir  $55^\circ$ ) à mistura anterior. Arrefece-se, sob agitação, até atingir  $35^\circ$ .



(2) Unguento para os olhos

	<u>% p/v</u>
Ingrediente activo	3,0
Parafina líquida	25,00
Parafina branca mole	para perfazer 100,0

Funde-se a parafina branca mole aquecendo-a até atingir 70°. Dispersam-se os ingredientes activos na parafina líquida, aquece-se a dispersão até atingir 55° e adiciona-se esta, sob agitação, à parafina branca mole fundida. Arrefece-se, sob agitação, até atingir 35°.

(3) Gotas oftálmicas

	<u>% p/v</u>
Ingrediente activo	0,2
Cloreto de benzalcónio	0,01
Cloreto de sódio	0,88
Água para preparação de injeccões	para perfazer 100,0

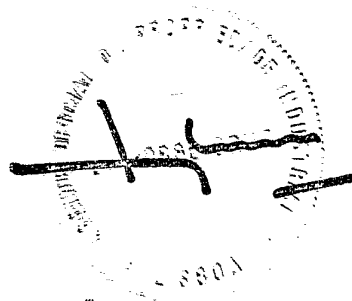
Dissolve-se o ingrediente activo em água sob aquecimento. Arrefece-se. Dissolve-se o cloreto de benzalcónio e o cloreto de sódio. Perfaz-se o volume com água. Esteriliza-se a solução por filtração, recolhe-se o filtrado e enchem-se (asépticamente) com a solução recipientes para gotas oculares estéreis adequados.



(4a) Comprimido administrável por via oral

	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/v</u>
<u>Peso pretendido para o núcleo: 300 mg</u>		
Ingrediente activo		33,3
Amido de milho		16,7
Polivinilpirrolidona		0,7
Glicolato de sódio amido		2,3
Estearato de magnésio		0,7
Monohidrato de lactose	q. b. p/ perfazer	100,0

Passa-se o ingrediente activo e o amido de milho através de um crivo de malha 40. Mistura-se o amido de milho com o ingrediente activo e o monohidrato de lactose num misturador adequado. Prepara-se uma solução aquosa de polivinilpirrolidona de modo a obter-se uma solução entre 5% e 10% p/v. Adiciona-se esta solução aos pós misturados e mistura-se até à granulação. Utilizando um equipamento adequado, passa-se o granulado através de um crivo de malha 12. Secam-se os grânulos num forno ou num secador com leito fluido. Passam-se os grânulos através de um crivo de malha 16 e misturam-se com os grânulos o sódio amido glicolato e o estearato de magnésio previamente passados através de um crivo de malha 60. Comprime-se com punções adequados num aparelho de fabrico de comprimidos automático. Os comprimidos podem ser revestidos com um revestimento polimérico fino aplicado mediante as técnicas usuais de revestimento com películas. Pode incluir-se um pigmento no revestimento pelicular.



(4b) Comprimido administrável por via oral

	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/v</u>
<u>Peso pretendido para o núcleo: 300 mg</u>		
Ingrediente activo	100	33,3
Glicolato de sódio amido	6	2,0
Estearato de magnésio	2	0,7
Celulose q. b. p/ perfazer microcristalina	300 a	100,0

Passam-se o ingrediente activo e a celulose microcristalina através de um crivo de malha 40. Passam-se o sódio amido glicolato e o estearato de magnésio através de um crivo com malha 60. Misturam-se simultaneamente os pós num misturador adequado até a mistura ser homogénea. Comprime-se com punções adequados num aparelho de fabrico de comprimidos automático. Os comprimidos podem ser revestidos com um revestimento polimérico fino aplicado mediante técnicas usuais de revestimento com películas. Pode incluir-se um pigmento no revestimento pelicular.

(5) Cápsula administrável por via oral

	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/v</u>
<u>Peso pretendido para o conteúdo: 250 mg</u>		
Ingrediente activo	100	40,0
Estearato de magnésio	2	0,8
Glicolato de sódio amido	13	5,2
Lactose anidra q. b. p/ perfazer	250 a	100,0

Passam-se todos os ingredientes por um crivo e misturam-se num misturador adequado. Enchem-se cápsulas de gelatina



duras de tamanho adequado com a mistura usando um aparelho automático de enchimento de cápsulas.

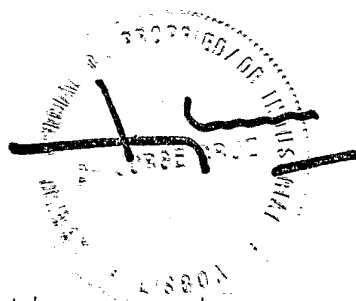
(6) Suspensão administrável por via oral

	<u>% p/v</u>
Ingrediente activo	para perfazer 5,0
Mono-oleato de sorbitano	1,0
Sucrose	60,0
Carboximetil celulose	3,0
Hidroxibenzoato de metilo	0,15
Hidroxibenzoato de propilo	0,02
Tampão citrato	q. b. p/ atingir pH 7,0
Corante (facultativo)	q. b.
Aromatizante (facultativo)	q. b.
Água destilada	para perfazer 100,0

Dissolvem-se a sucrose e os hidroxibenzoatos na maior parte da água sob aquecimento. Arrefece-se e dispersa-se a carboximetil celulose em parte da água, sob agitação. Mistura-se o xarope e o gel de carboximetil celulose. Dissolvem-se o mono-oleato de sorbitano e o tampão na dispersão, sob agitação. Dispersa-se o ingrediente activo finamente dividido na mistura resultante. Adicionam-se o corante e o aromatizante, se necessário. Verifica-se o pH e ajusta-se se necessário. Perfaz-se o volume da mistura e enche-se com ela recipientes para soluções adequados.

(7) Pós (destinados a aplicação externa)

	<u>% p/v</u>
Ingrediente activo	3,0
Dióxido de silicone	2,0
Amido de milho	para perfazer 100,0



Misturam-se o ingrediente activo passado por um crivo, o dióxido de silicone e o amido de milho num misturador mecânico adequado. Enchem-se com a mistura em pó resultante recipientes para pós adequados.

(8) Injecção intravenosa

	<u>% p/v</u>
Ingrediente activo	1,0
Cloreto de sódio	0,80
Hidróxido de sódio	p/ atingir pH 10,5
Água p/ preparação de injecções p/ perfazer	100,0

Dissolve-se o cloreto de sódio em água. Dispersa-se o ingrediente activo na solução e dissolve-se mediante o ajustamento do pH com uma solução de hidróxido de sódio. Perfaz-se o volume e esteriliza-se por filtração através de membrana. Enchem-se assepticamente ampôlas de vidro com a solução e selam-se.

(9) Injecção intravenosa secada por congelação

	<u>por frasco</u>
Ingrediente activo	100 mg
Hidróxido de sódio	para atingir pH 10,5

Dispersa-se o ingrediente activo em água e dissolve-se por ajustamento do pH com uma solução de hidróxido de sódio. Perfaz-se o volume de modo a obter uma solução do ingrediente activo contendo 10 mg/ml. Esteriliza-se mediante filtração através de uma membrana e enchem-se frascos de vidro com 10 ml de capacidade. Seca-se o conteúdo dos frascos por congelação.

5- 00 x

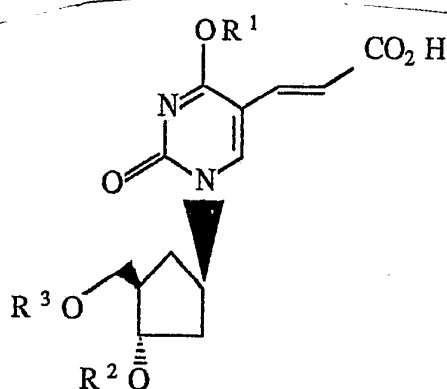


Aplicam-se tampas de borracha e, sobre elas, invólucros de alumínio.

Nos exemplos farmacêuticos atrás descritos o ingrediente activo é o Composto A.

REIVINDICAÇÕES:

1ª - Processo para a preparação de [1R-(1β, 3α, 4β)]-5-  
-[(E)-2-bromovinil]-1-[3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-ciclopentil-  
-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona, dos seus sais e solvatos e derivados  
farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender o  
tratamento do isómero 1R de um composto de fórmula (II)



(II)

ou de um seu sal (em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, que podem ser iguais ou diferentes, representam átomos de hidrogénio ou grupos protectores) com um agente de bromação, seguido, sempre que necessário, pela remoção de quaisquer grupos protectores presentes;

tendo como passos subsequentes facultativos a formação de sal e a conversão num derivado farmaceuticamente aceitável do produto da reacção atrás referida.

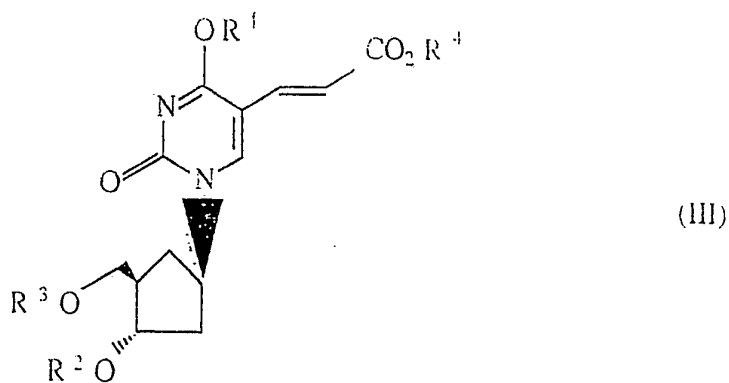
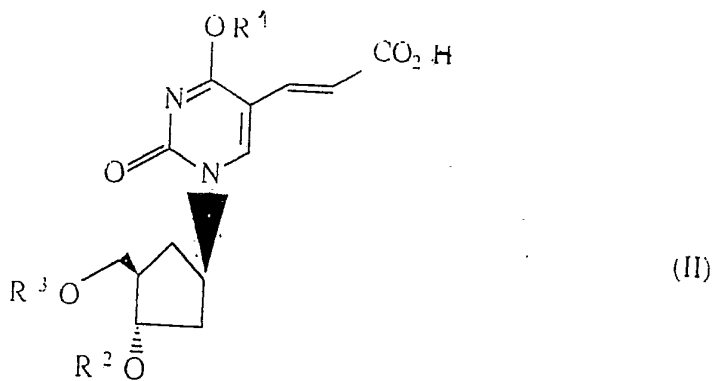
2ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o agente de bromação ser uma N-bromo-amida ou uma N-bromo-imida.

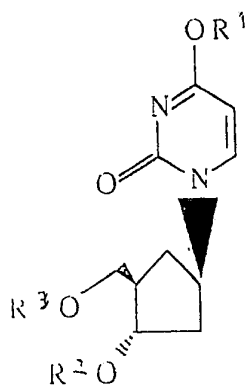
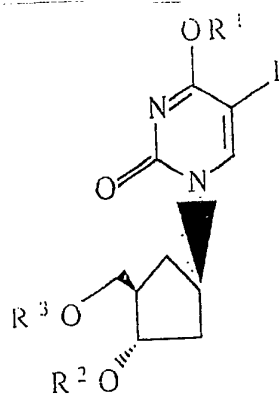
3ª - Processo de acordo com as Reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a bromação se efectuar na presença de uma base.

4a - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por a base ser um bicarbonato de metal alcalino.

5a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações precedentes, caracterizado por o agente de bromação ser a N-bromosuccinimida e a bromação se efectuar no solvente N,N-dimetilformamida.

6a - Processo de preparação dos isómeros 1R dos compostos de fórmulas (II), (III), (IV) e (V):



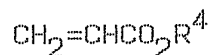


em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como anteriormente definidas, e R<sup>4</sup> é um grupo protector de carboxilo;

caracterizado por:

a) para a preparação do isómero 1R de um composto de fórmula (II), se proceder à desprotecção do grupo carboxilo de um isómero 1R de um composto de fórmula (III); ou

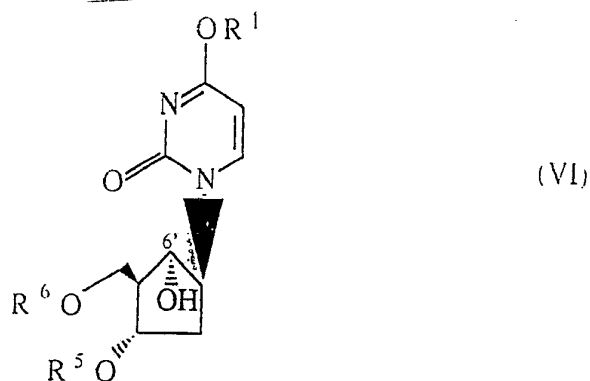
b) para a preparação do isómero 1R de um composto de fórmula (III), se proceder à reacção de um isómero 1R de um composto de fórmula (IV), com um éster de ácido acrílico:



em que  $\text{R}^4$  é como previamente definido; ou

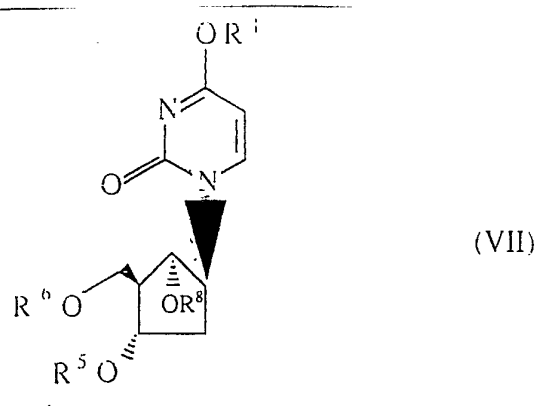
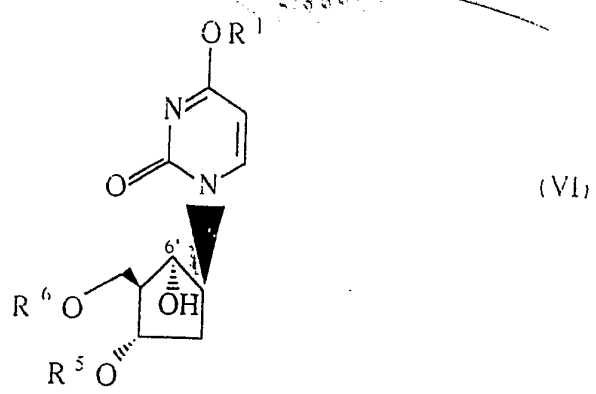
c) para a preparação do isômero 1R de um composto de fórmula (IV), se proceder à reacção de um isômero 1R de um composto de fórmula (V), com iodo; ou

d) para a preparação do isômero 1R de um composto de fórmula (V), se proceder à reacção de um isômero 1S de um composto de fórmula (VI):



em que  $\text{R}^1$  é como previamente definido e  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  são grupos protectores de modo a converter o grupo 6'-OH num grupo separável removível por redução, seguido de redução do referido composto para substituir o grupo separável por um átomo de hidrogênio, seguido, se desejado, por remoção de um ou mais dos grupos protectores presentes.

7ª - Processo de preparação dos isômeros 1S dos compostos de fórmulas (VI), (VII) e (VIII):

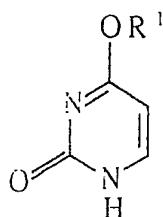


em que  $R^1$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são como previamente definidos e  $OR^8$  representa um grupo  $OC(=S)OR^7$ , em que  $R^7$  é alquilo  $C_1-C_6$ , arilo, heteroarilo ou alquil  $C_1-C_6$ -arilo);

caracterizado por:



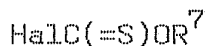
a) para a preparação do isômero 1S de um composto de fórmula (VI), se proceder à reacção do isômero 1S de um composto de fórmula (VIII), com um composto de fórmula (IX):



(IX)

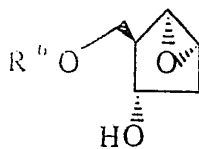
em que R<sup>1</sup> é como previamente definido; ou

b) para a preparação do isômero 1S de um composto de fórmula (VII), se proceder à reacção do isômero 1S de um composto de fórmula (VI), com um composto de fórmula:



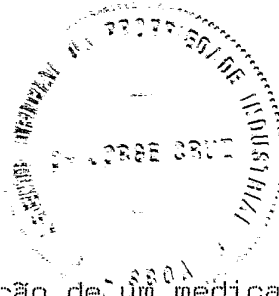
em que Hal é um átomo de halogénio e R<sup>7</sup> é como previamente definido; ou

c) para a preparação do isômero 1S de um composto de fórmula (VIII), se proceder à introdução de um grupo protector num isômero 1S de um composto de fórmula (X):



(X)

em que R<sup>6</sup> é como previamente definido.



8ª - Processo para a preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de infecções provocadas por Herpetoviridae num ser humano, caracterizado por se incluir no referido medicamento um composto de acordo com a Reivindicação 1, ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, ou um seu derivados farmacêuticamente aceitável, juntamente, se desejado, com um ou mais veículos ou excipientes fisiologicamente aceitáveis.

Lisboa, 10 de Setembro de 1990

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA