(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91231 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
C07D473/30 A C07D239/48 B
A61K031/52 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.07.20

(30) *Prioridade:* 1988.07.25 GB 8817651

(43) *Data de publicação do pedido:* 1990.02.08

(45) *Data e BPI da concessão:* 08/94 1994.08.17

(73) *Titular(es):*
SMITH KLINE & FRENCH LAB. LTD.
MUNDELLS, WELWYN GARDEN CITY
HERTFORDSHIRE AL7 1EY GB

(72) *Inventor(es):*
WILLIAM JOHN COATES GB

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DERIVADOS SUBSTITUÍDOS PURINONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

69 613
CT/mrp/11976

PATENTE Nº. 91 231

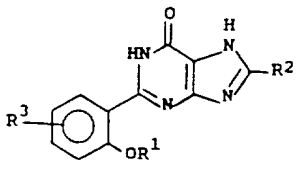
"Processo de preparação de derivados substituídos purinona e de composições farmacêuticas que os contêm"

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):



(1)

e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, na qual

R^1 é alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-5}-alquilo C_{1-4}, fenilalquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} substituído por 1 a 6 grupos de fluoro;

R^2 é hidrogénio, hidroxi, alquilo C_{1-4}, fenilo, mercapto, alquiltio C_{1-4}, CF_3 ou amino;

R^3 é hidrogénio, nitro, amino, alcanoilamino C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, halo, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, ciano ou alquil C_{1-4} $S(O)_n$;

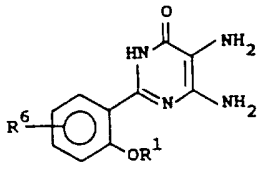
R^4 e R^5 são independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-4}; e

n é 0, 1 ou 2;

desde que R^3 não seja hidrogénio, quando R^1 for alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{2-6} e R^2 for hidrogénio ou hidroxi;

O processo compreende, quando apropriado, fazer reagir:

a) um composto de fórmula (2):



(2)

com um composto de fórmula R^7COL ou um seu equivalente químico;

b) um composto de fórmula (2) com um agente de carbonilação;

c) um composto de fórmula (2) com tio-ureia;

d) um composto de fórmula (2) com tio-ureia, e em seguida com um halogeneto de alquilo C_{1-4};

e) um composto de fórmula (2) com brometo de cianogénio;

e em seguida quando necessário:

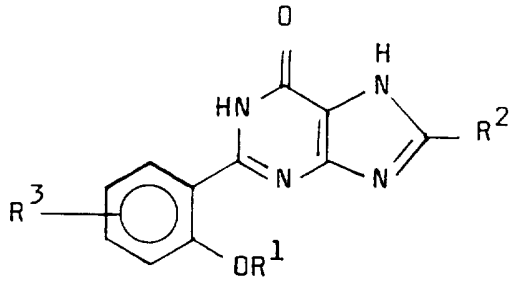
- conversão de um grupo R^6 num grupo R^3;
- formação opcional de um sal farmaceuticamente aceitável.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo tais compostos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se aos derivados da purinona e em particular aos compostos que têm um grupo fenilo substituído na posição 2 do anel da purinona. Este invento refere-se também aos processos para a sua preparação, intermediários na sua preparação, seu uso como agentes terapêuticos e a composições farmacêuticas que os contêm. Os compostos deste invento são inibidores de uma GMP fosfodi-esterase cíclica não sensível à calmodulina e são usados para combater as condições onde tal inibição poderá ser benéfica. Eles são broncodilatores e são por isso usados no combate a doenças crónicas reversível obstrutivas do pulmão, tais como asma e bronquite. Alguns dos compostos do presente invento possuem actividade anti-alérgica e são por isso úteis no combate a doenças alérgicas tais como asma alérgica, renite alérgica, urticária e sindroma do intestino irritável. Além disso os compostos deste invento são vasodilatadores e são por isso bons para o combate a anginas, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Assim, o presente invento proporciona compostos de fórmula (1):



(1)

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

onde

R^1 é alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-5}, alquilo C_{1-4}, fenilalquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} substituído por 1 a 6 grupos fluoro;

R^2 é hidrogénio, hidróxi, alquilo C_{1-4}, fenilo, mercapto, alquiltio C_{1-4}, CF_3 ou amino;

R^3 é hidrogénio, nitro, amino, alcanoilamino C_{1-4}, alcóxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, halo, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, ciano ou alquil C_{1-4} $S(O)_n$;

R^4 e R^5 são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-4}, e

n é 0, 1 ou 2;

desde que R^3 não seja hidrogénio quando R^1 é alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{2-6} e R^2 é hidrogénio ou hidróxi.

Convenientemente R^1 é alquilo C_{2-5} por exemplo etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou pentilo.

Convenientemente R^1 é alcenilo C_{3-5} por exemplo alilo, butenilo ou pentenilo.

Convenientemente R^1 é ciclopropilmetilo.

Exemplos de alquilo C_{1-4} substituídos por 1 a 6 grupos fluoro incluem $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ ou $-CF_2CHFCF_3$.

De preferência R^1 é n-propilo.

Convenientemente R^2 é hidrogénio ou hidróxi.

Convenientemente R^2 é fenilo ou alquilo C_{1-4}, por exemplo, metilo, etilo, propilo ou butilo.

Convenientemente R^2 é mercapto ou alquiltio C_{1-4} por exemplo metiltio ou etiltio.

Convenientemente R^3 é hidrogénio.

Convenientemente R^3 é nitro, ciano, $CONR^4R^5$ ou $SO_2NR^4R^5$ no qual NR^4R^5 é amino, metilamino ou dimetilamino.

Convenientemente R^3 é alcanoilamino C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} por exemplo acetamido, metoxi, etoxi, metilo ou etilo.

Convenientemente R^3 é halo, por exemplo, fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Compostos particulares deste invento são:

2-(2-[2,2,2-trifluoroetoxi]fenil)purina-6-ona,

2-(2-ciclopropilmetoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-ciclopropilmetoxifenil)purina-6,8-diona,

2-(2-benziloxifenil)purina-6,8-diona,

2-(2-propoxifenil)-8-trifluorometilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-fenilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-metilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-mercaptopurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-metiltiopurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-aminopurina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-nitrofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-aminofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-acetamidofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-metoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-clorofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-fluorofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-dimetilsulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-metilsulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-sulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metiltiofenil)purina-6-ona,

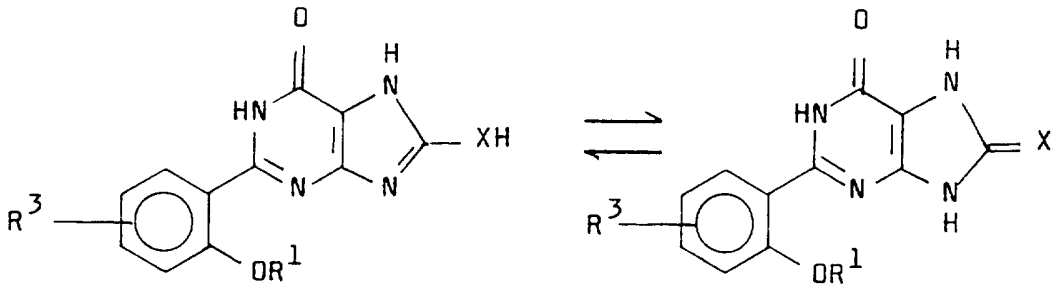
2-(2-propoxi-5-cianofenil)purina-6-ona ou

2-(2-propoxi-5-carbamoilfenil)purina-6-ona,

ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Este invento cobre todas as formas isoméricas ópticas e tautoméricas dos compostos de fórmula (1). Por exemplo, o composto de fórmula (1) em que R^2 é hidroxi ou mercapto pode existir nu

ma forma tautomérica:



na qual X é O ou S.

Compostos de fórmula (1) em que R^2 é hidrogénio ou amino ou R^3 é amino, podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos tais como ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, maleico, láctico, ascórbico, fumárico, oxálico, metano-sulfónico e etano-sulfónico.

Os compostos de fórmula (1) podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com iões metálicos, tais como com metais alcalinos, por exemplo, sódio e potássio, ou com um ião amónio.

Com vista ao uso de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, no tratamento de humanos e outros mamíferos, ele é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão, sob a forma de uma composição farmacêutica.

Os compostos de fórmula (1) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados de uma maneira padrão para o tratamento das doenças indicadas, por exemplo, oralmente, sublingualmente, parenteralmente, transdermicamente, rectalmente, por administração via bucal ou via inalação.

Os compostos de fórmula (1) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis que são activos quando dados oralmente ou por administração via bucal, podem ser formulados apropriadamente em formas de dosagem tais como líquidos, xaropes, comprimidos, cápsulas e pastilhas. Uma formulação líquida oral consistirá geralmente numa suspensão ou solução do composto ou sal num transportador líquido, por exemplo, etanol, glicerina ou água com um agente aro

matizante ou corante. Quando a composição estiver na forma de um comprimido, pode ser usado qualquer transportador farmacêutico rotineiramente usado na preparação de formulações sólidas. Exemplos de tais transportadores incluem amido, celulose , lactose, sacarose e estearato de magnésio. Quando a composição estiver na forma de uma cápsula, qualquer processo de encapsulação rotineiro pode ser adequado por exemplo, usando os transportadores acima mencionados numa cápsula de gelatina dura. Quando a composição estiver na forma de uma cápsula de gelatina macia, qualquer transportador farmacêutico rotineiramente usado na preparação de dispersões ou suspensões pode ser considerada, por exemplo, gomas aquosas, celuloses, silicatos ou óleos e são incorporados numa cápsula de gelatina macia.

As composições parentéricas típicas consistem numa solução ou suspensão do composto ou sal num transportador aquoso ou não aquoso estéril contendo, opcionalmente, um óleo ou agente solubilizante parentericamente aceitável, por exemplo, polietileno-glicol, polivinilpirrolidona, 2-pirrolidona, ciclodextrina, lecitina, óleo de amendoím ou óleo de sésamo.

Uma formulação de supositório típica compreende um composto de fórmula (1) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que sejam activos quando administrados desta maneira, com um agente de ligação e/ou lubrificante, por exemplo, glicóis poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras vegetais de baixo ponto de fusão ou seus análogos sintéticos.

As formulações transdérmicas típicas compreendem um veículo aquoso ou não-aquoso convencional, por exemplo, um creme, pomada, loção ou pasta ou estão na forma de gesso médico, penso ou membrana.

As composições típicas para inalação estão na forma de

uma solução, suspensão ou emulsão que podem ser administradas na forma de um aerosol usando um propulsor convencional tal como o diclorodifluorometano ou triclorofluorometano ou na forma de um pó para insuflação.

De preferência a composição aparece numa forma de dosagem unitária, por exemplo, um comprimido, cápsula ou uma dose de aerosol medida, para que o paciente possa administrar a si próprio uma dose única.

Cada unidade de dosagem para administração oral, contém, convenientemente, 0,001 mg/kg a 30 mg/kg, e de preferência 0,005 mg/kg a 15 mg/kg, e cada unidade de dosagem para administração parentérica contêm, convenientemente, 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável calculado como base livre.

O regime de dosagem diária para administração oral é, convenientemente, de cerca de 0,001 mg/kg a 120 mg/kg de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável calculado como base livre. O regime de dosagem diária para administração parentérica é, convenientemente, de cerca de 0,001 mg/kg a 40 mg/kg, por exemplo de cerca de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg, de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável calculado como base livre. O ingrediente activo pode ser administrado como for necessário, por exemplo, de 1 a 8 vezes por dia ou por infusão. As composições do invento são broncodilatadoras e são úteis nas doenças crónicas reversíveis obstrutivas do pulmão, por exemplo asma e bronquite. Algumas das composições do presente invento possuem actividade anti-alérgica

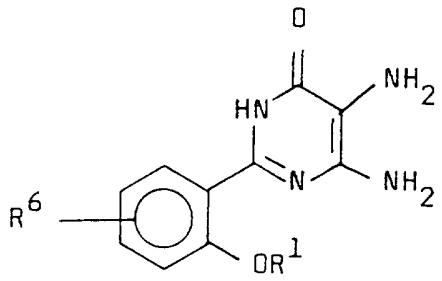
e são por isso úteis no combate a doenças alérgicas tais como asma alérgica, renite alérgica, urticária e sindroma do intestino irritável. As composições do presente invento possuem actividade vasodilatadora e são utilizáveis no tratamento de angina, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Estas condições podem ser tratadas por administração oral, sublingualmente, topicamente, rectalmente, parenteralmente ou por inalação. Na administração em dosagens por inalação elas são controladas por uma válvula, são administradas como necessário e para um adulto são convenientemente entre 0,1-5,0 mg de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos deste invento podem ser co-administrados com outros compostos farmaceuticamente activos, por exemplo em combinação, concorrentemente ou sequencialmente. Convenientemente, os compostos deste invento e o outro composto ou compostos activos são formulados numa composição farmacêutica singular. Exemplos de compostos que podem ser incluídos em composições farmacêuticas com os compostos de fórmula (1) são broncodilatadores, tais como, as aminas simpatomiméticas por exemplo isoprenalina, isoetarina, salbutamol, fenilefrina e efedrina ou derivados de xantina por exemplo teofilina e aminofilina, agentes anti-alérgicos, por exemplo, cromoglicato de di-sódio, antagonistas H_1 de histamina, vasodilatadores por exemplo hidralazina, inibidores enzimáticos da conversão de angiotensina por exemplo captoprilo, agentes anti-anginais, por exemplo nitrato de iso-sorbido, trinitrato de gliceril o e tetranitrato de pentaeritritol, agentes anti-arrítmicos, por exemplo quinidina, procainamida e lidocaína, antagonistas de cálcio por exemplo verapamil e nifedipina, diuréticos tais como as tiazidas e compostos afins, por exemplo, bendrofluazida, clorotiazida, clorotalidona, hidroclorotiazida e outros diuréticos, por exemplo, frusemida e triamtereno e sedativos por exemplo, nitrazepam, flurazepam e diazepam.

Noutro aspecto, o presente invento proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (1) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, que compreende:

a) para compostos nos quais R^2 é hidrogénio, alquilo C_{1-4}, fenilo ou CF_3,

fazer reagir um composto de fórmula (2):



(2)

em que R^1 é definido como anteriormente e R^6 é um grupo R^3 definido como anteriormente ou um seu percursor, com um composto de fórmula R^7COL ou um seu equivalente químico no qual R^7 é hidrogénio alquilo C_{1-4}, fenilo ou CF_3 e L é o grupo que se despede;

b) para compostos nos quais R^2 é hidroxi, fazer reagir um composto de fórmula (2) definido como anteriormente, com um agente de carbonilação;

c) para compostos nos quais R^2 é mercapto, fazer reagir um composto de fórmula (2) definido como anteriormente com tio-ureia;

d) para compostos nos quais R^2 é alquiltio C_{1-4}, fazer reagir um composto de fórmula (2) definido como anteriormente com tio-ureia e depois com um haleto de alquilo C_{1-4};

e) para compostos nos quais R^2 é amino, fazer reagir um composto de fórmula (2) definido como anteriormente, com brometo de cianogénio;

e depois disso, quando necessário:

- converter um grupo R^6 num grupo R^3;
- opcionalmente, formar um sal farmaceuticamente aceitável.

A reacção entre um composto de fórmula (2) e um composto de fórmula R^7COL é convenientemente realizada na ausência de um solvente ou na presença de um solvente conveniente tal como o álcool C_{1-4}, piridina ou N-metilpirrolidona, à temperatura ambien

te ou a uma temperatura elevada, por exemplo 50-250ºC, preferivelmente de 100-200ºC. O L adequado é seleccionado de entre hidroxi, alcoxi C_{1-4}, halo, tal como cloro ou bromo, amino, alquilamino C_{1-4}, ou $OCOR^7$ formando assim um anidrido de ácido. Por um equivalente químico de R^7COL entende-se um reagente que reagirá duma maneira semelhante com um composto de fórmula (2) para formar um anel purina. Exemplos incluem amidinas de fórmula $R^7C(NH)L^1$ em que L^1 é amino ou alquilamino C_{1-4} e ortoformatos de alquilo, de fórmula $R^7C(L^2)_3$ em que L^2 é alcoxi C_{1-4}.

A reacção entre um composto de fórmula (2) e um agente de carbonilação é convenientemente realizada na ausência de um solvente ou num solvente adequado tal como um halo-hidrocarboneto, piridina ou tolueno, à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, por exemplo, 50-250ºC. Agentes de carbonilação adequados incluem ureia, dialquil(C_{1-4})carbonato, cloroformato de alquilo C_{1-4}, fosgénio, cloroformato de triclorometilo ou carbonildiimidazolo.

A reacção entre um composto de fórmula (2) e tio-ureia é convenientemente realizada na ausência de um solvente ou num solvente adequado tal como um halo-hidrocarboneto, piridina ou tolueno, a temperatura elevada, por exemplo 50-250ºC, opcionalmente na presença de uma base tal como acetato de potássio. Se se desejar o produto desta reacção pode reagir convenientemente com um haleto de alquilo C_{1-4}, por exemplo, iodeto de metilo, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio aquoso, à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, p. ex. 40-100ºC.

Um composto de fórmula (2) reage convenientemente com brometo de cianogénio num solvente, tal como um alcanol C_{1-4}, piridina ou acetonitrilo, opcionalmente na presença de água, à temperatura ambiente ou elevada, p. ex. 40-100ºC.

Exemplos de R^6 sendo um percursor para um grupo R^3, é quando R^6 é um grupo alquiltio C_{1-4} ou alcoxicarbonilo C_{1-4}.

Um grupo alquiltio C_{1-4} pode ser convertido adequadamente num grupo alquilsulfinilo C_{1-4} por tratamento com um equivalente molar de um agente oxidante tal como peróxido de hidrogénio ou pe

riodato de potássio. Um outro equivalente molar de um agente oxidante tal como peróxido de hidrogénio ou permanganato de potássio pode ser usado para converter um grupo alquilsulfinilo C_{1-4} num grupo alquilsulfonilo C_{1-4}.

Um grupo alcoxicarbonilo C_{1-4} pode ser convertido num grupo $CONR^4R^5$ por reacção com uma amina HNR^4R^5 em que R^4 e R^5 são definidos como anteriormente.

Um composto de fórmula (1) na qual R^3 é hidrogénio pode ser convertido no composto correspondente em que R^3 é 5-nitro, por reacção com um agente nitrante adequado, tal como o ácido nítrico fumante juntamente com ácido sulfúrico.

Um composto de fórmula (1) em que R^3 é nitro pode ser convertido no composto correspondente no qual R^3 é amino, por reacção com um agente redutor, por exemplo via hidrogenação catalítica com paládio em carvão. Se se desejar, o grupo amino pode ser convertido num alcanoilamino C_{1-4} por tratamento com um agente de alcanoilação C_{1-4}, por exemplo anidrido acético.

Alternativamente, um composto de fórmula (1) em que R^3 é amino, pode ser tratado com nitrito de sódio e um ácido inorgânico tal como ácido sulfúrico, para formar um sal de diazónio que pode ser convertido em compostos de fórmula (1) em que R^3 é ciano ou halo, por reacção com cianeto cuproso ou haleto cuproso.

Um composto de fórmula (1) em que R^3 é ciano pode ser hidrolisado no composto correspondente no qual R^3 é carboxamido, por tratamento com ácido sulfúrico concentrado ou por tratamento com peróxido de hidrogénio e hidróxido de potássio.

Um composto de fórmula (1) em que R^3 é hidrogénio pode ser convertido no composto correspondente no qual R^3 é $5\text{-}SO_2NR^4R^5$, por reacção com ácido cloro-sulfónico e depois com uma amina HNR^4R^5 em que R^4 e R^5 são definidos como anteriormente.

Como será facilmente compreendido pelo homem perito na arte, grupos reactivos em outras partes da molécula (p. ex. quando R^2 é amino) podem ser protegidos antes do grupo R^3 ser convertido como antes descrito.

Os compostos de fórmula (2) são conhecidos ou preparáveis de maneira convencional a partir das Patentes US 3819631 e 4039544.

Os sais de adição de ácido, farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de fórmula (1) em que R^2 é hidrogénio ou amino, ou R^3 é amino, podem ser preparados a partir da base correspondente dos compostos de fórmula (1) de maneira convencional. Por exemplo, a base pode reagir com um ácido num alcanol C_{1-4}, ou pode ser usada uma resina de permuta iónica. Os sais dos compostos de fórmula (1) podem ser interconvertidos usando resinas de permuta iónica. Os sais não farmaceuticamente aceitáveis têm por isso utilidade por poderem ser convertidos em sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os sais de adição de bases, farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de fórmula (1) podem ser preparados por métodos padrão, por exemplo, fazendo reagir uma solução do composto de fórmula (1) com uma solução da base.

Os seguintes métodos de teste biológico, dados, descrições e Exemplos servem para ilustrar este invento.

Broncodilatação - In vivo

Cobaias macho da estirpe Dunkin Hartley (500-600 g) 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). U46619 (9,11-metanoepoxi-PGH_2) foi infundido i.v. a uma velocidade de 2,5 nmol/min, o que originou um estado estacionário de broncoconstrição (um aumento de aproximadamente 120% em relação à resistência das vias respiratórias basal). O composto sob teste foi administrado por injecção i.v. de bolus, e a subsequentemente inibição do pico da broncoconstrição foi registada.

A dose do composto requerida para reduzir em 50% a broncoconstrição induzida por U46619 é apresentada como BD_{50}. Os compostos dos Exemplos 2, 3, 6, 11, 14 e 15 têm valores BD_{50} na gama de 0,58-7,24 μmol/kg. Estes resultados demonstram actividade anti-broncoconstritora in vivo.

Actividade anti-alérgica

Cobaias macho Duncan Hartley (250-300 g) foram sensibilizados para ovalbumen por injecção i.p. de 2 ml de 50 $mg.ml^{-1}$ i.p. e 0,2 ml s.c.. Três semanas depois elas foram anestesiadas com 60 $mg.kg^{-1}$ de pentobarbitona de sódio. A traqueia foi canulada e o animal respirou a uma velocidade de 40 respirações por minuto e a uma pressão de inflação traqueal inicial de 16 mmHg. A pressão de inflação traqueal foi medida por um transdutor ligado ao braço lateral do circuito respiratório. A artéria carótida foi canulada para a medição da pressão sanguínea e o sinal foi usado para disparar um medidor da velocidade instantânea. A veia jugular foi canulada para a administração da droga e do alergeno. Depois da cirurgia, os animais foram deixados estabilizar e a droga foi administrada i.v. como um bolus. A seguir, foi injectado i.v. ovalbumen, 1 mg/kg, como o desafio antigénio 2, 15 ou 30 minutos a seguir ao tratamento com a droga e a resposta do pico broncoconstritor foi registado. Para o grupo de controlo foi dado só ovalbumen. Um desafio com ovalbumen por cobaia foi usado e n = 6 por cada ponto de tempo. A percentagem do aumento da pressão de inflação traqueal foi calculada. Os seguintes resultados indicam que foi obtida uma actividade anti-alérgica.

Composto do Exemplo	Dose µmol/kg	% de inibição da resposta broncoconstritora do controlo, 30 min depois da administração da droga
3	18,4	24
15	16,6	30

Actividade da fosfodiesterase

A actividade dos compostos do presente invento como inibidores de uma GMP fosfodiesterase cíclica insensível à calmodulina, foi medida usando o procedimento descrito no pedido de Patente Europeia Nº. 293 063. Os compostos dos Exemplos 2-4, 6, 8, 9 e de 11 a 15 tinham valores IC_{50} (a concentração de inibidor requerida

para uma inibição de 50% da actividade enzimática) na gama de 0,31 a 4,80 μM. Os compostos do presente invento têm a vantagem de serem selectivos na não inibição da AMP fosfodiesterase cíclica (tipo III).

Descrição 1

2-(2-Propoxifenil)-6-purinona

Uma mistura agitada de sulfato de 4,5-di-amino-2-(2-propoxifenil)-pirimidina-6-ona (1,5 g) (preparado pela adição de ácido sulfúrico concentrado a uma solução etanólica da base livre) e formamida (15 ml), foi aquecida num banho de óleo (temp. 190º-200ºC) por 70 minutos. Depois de arrefecer, a mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com etanol para dar um produto em bruto (1,1 g), p.f. 254-259ºC, que foi recristalizado em etanol dando o composto do título, 0,72 g, p.f. 263-265ºC.

Descrição 2

2-(2-Propoxifenil)purina-6,8-diona

Uma mistura de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1,3 g) e ureia (1,5 g) foi aquecida num banho de óleo (temp. 190ºC) por 45 minutos. O sólido resultante foi digerido com água quente, a mistura filtrada e o sólido lavado com água obtendo-se um produto em bruto, 1,36 g. A recristalizado em dimetilformamida deu o composto do título (1,01 g), p.f. > 350ºC, δ (DMSO-d_6), 1,01 (t, 3H); 1,88 (m, 2H); 4,09 (t, 2H); 7,10, 7,21, 7,52 e 7,76 (múltipletos, 4H); ca 11,07, 11,55 e 11,95 (singuletos muito largos, 3H).

Exemplo 1

2-(2-[2,2,2-Trifluoroetoxi]fenil)purina-6-ona

a) Uma solução de 2-(2,2,2-trifluorometoxi)benzamida (17 g, conhecida da Patente US 3 766 247) e tetrafluoroborato de trietiloxónio (ca. 28 g) em diclorometano (140 ml) foi deixada repousar durante 20 horas. A solução foi lavada com uma solução de carbonato de sódio saturada, salmoura, seca sobre sulfato de

magnésio e evaporada até um pequeno volume sob pressão reduzida. A adição de éter (100 ml) e ácido clorídrico concentrado (6,5 ml) deu um sólido que foi recristalizado em etanol-éter obtendo-se cloridrato de 2-(2,2,2-trifluorometoxi)benzimidato de etil, 12,88 g, p.f. 142,5-144ºC (depois da transição 119-121ºC).

b) Uma solução do cloridrato de benzimidato anterior (12,6 g) em amónia metanólica saturada (75 ml) foi deixada repousar durante 40 horas. A evaporação até um pequeno volume originou uma lama que foi diluída com éter para dar cloridrato de 2--(2,2,2-trifluorometoxi)benzamidina, 10,84 g, p.f. 248-251ºC. A recristalização em etanol-éter deu uma amostra analítica de p.f. 250-252ºC.

c) Uma mistura agitada do cloridrato de benzamidina anterior (10 g) e etil cianoglioxilato oxima (7,2 g) numa solução de etóxido de sódio (a partir de sódio 3,6 g e etanol, 300 ml) foi aquecida sob refluxo por 5 horas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida até um quarto do volume, diluída com água fria (400 ml) e ácido clorídrico 2 Normal foi-lhe adicionado até pH 6. A filtração originou 4-amino-5-nitroso-2-(2-[2,2,2-trifluoroetoxi]fenil)-pirimidina-6-ona, 5,79 g, p.f. 210-212ºC, que foi usada directamente na etapa seguinte.

d) Ditionito de sódio (3,88 g) foi adicionado durante 5 minutos a uma solução parcial agitada do composto nitroso anterior (3,5 g)e bicarbonato de sódio (0,95 g) em acetonitrilo aquoso a 50% (180 ml) a 65ºC. A solução resultante foi agitada a 70ºC por mais 10 minutos e então o volume de acetonitrilo foi removido por evaporação sob pressão reduzida. A mistura fria foi filtrada para dar 4,5-diamino-2-(2-[2,2,2-trifluoroetoxi]fenil)pirimidina--6-ona em bruto, que foi dissolvida no volume mínimo de etanol quente e convertida no sal sulfato (2,33 g, p.f. 255-260ºC dec) pela adição de ácido sulfúrico. A recristalização em etanol aquoso a 50% deu o hemi-sulfato como um hidrato parcial, p.f. ca. 210--220ºC dec.

e) Uma mistura agitada do hemi-sulfato de diamina anterior (1,1 g) e formamida (11 ml) foi aquecida num banho de óleo

(à temperatura de 195ºC) por 2 horas. A solução foi arrefecida e diluída com água (44 ml) obtendo-se 0,92 g de um sólido com p.f. 261-263ºC. A recristalização em etanol deu o composto do título puro, 0,77 g, p.f. 276-277ºC (transição 263ºC).

Exemplo 2

2-(2-Ciclopropilmetoxifenil)purina-6-ona

Uma mistura agitada de sulfato de 4,5-diamino-2-(2-ciclopropilmetoxifenil)pirimidina-6-ona (1,48 g) e formamida (5 ml) foi aquecida num banho de óleo a 180ºC durante 2 a 3 horas. A mistura arrefecida foi filtrada e o sólido recolhido, lavado com etanol para dar um produto em bruto (1,07 g) que foi recristalizado três vezes em etanol para se obter o composto do título, 0,32 g, p.f. 259-260ºC.

Exemplo 3

2-(2-Ciclopropilmetoxifenil)purina-6,8-diona

Uma mistura de 4,5-diamino-2-(2-ciclopropilmetoxifenil)pirimidina-6-ona (0,90 g) e ureia (0,99 g) foi aquecida num banho de óleo a 160ºC-170ºC por uma hora. O sólido resultante foi digerido com água quente e a mistura foi filtrada para se obter um sólido (0,74 g) que foi duas vezes recristalizado em dimetilformamida para dar um produto em bruto (0,34 g). Este, juntamente com outra amostra (0,22 g), preparada similarmente a partir de 4,5-di-amino-2-(2-ciclopropilmetoxifenil)pirimidina-6-ona (0,45 g) foram recristalizados duas vezes em dimetilformamida para se obter o composto do título, 0,34 g, p.f. 329-331ºC.

Exemplo 4

2-(2-Benziloxifenil)purina-6,8-diona

2-(2-Benziloxifenil)-4-amino-5-nitrosopirimidina-6-ona (2,0 g) foi suspensa em 50 ml de acetonitrilo:água, 1:1, e aquecida a 70ºC. Foi-lhe adicionada gota a gota, durante 5 minutos, uma solução de ditionito de sódio (1,9 g) em água (10 ml) e o aquecimento continuou por mais 10 minutos. A solução foi arrefecida

até à temperatura ambiente, vertida sobre hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (250 ml) e extraída com diclorometano. O extracto orgânico foi seco (sulfato de magnésio), concentrado até ca 50 ml e tratado com carbonil-diimidazolo (1,3 g). Após 16 horas, os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo recristalizado em dimetilformamida/água, para se obter o composto do título, 1,2 g, p.f. 295ºC (dec).

Exemplo 5

2-(2-Propoxifenil)-8-trifluorometilpurina-6-ona

a) Sulfato de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1 g) e anidrido trifluoroacético (10 ml) foram aquecidos juntos sob refluxo por 2 horas. Foi adicionado carbonato de potássio (0,38 g) e a mistura foi aquecida por mais 2 horas. O resíduo que ficou depois da evaporação foi tratado com água (25 ml) e adicionou-se carbonato de potássio até pH 5 para se obter 0,92 g de sólido, p.f. 192-199ºC. A purificação por coluna cromatográfica (sílica-gel, clorofórmio) deu 0,88 g de um sólido de p.f. 198-201ºC que foi recristalizado em acetato de isopropilo e depois em acetonitrilo para dar uma amostra analítica de 5-trifluoroacetilamino-4-amino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona, p.f. 203-204ºC.

b) Uma amostra fundida do derivado da trifluoroacetilamino anterior (0,62 g) foi aquecida sob azoto num banho de óleo (à temperatura de 250ºC) durante 10 minutos para dar um sólido, p.f. 255-260ºC. A recristalização em etanol deu o composto do título puro, 0,5 g, p.f. 267-269ºC.

Exemplo 6

2-(2-Propoxifenil)-8-fenilpurina-6-ona

Uma mistura de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1,3 g), cloridrato de benzamidina (2 g) e acetato de sódio anidro (0,9 g) foi aquecida num banho de óleo (temperatura 160-170ºC) durante 2 horas. A mistura reaccional foi digerida com etanol quente para dar um sólido 0,76 g, p.f. 267-271ºC. Es-

te foi combinado com uma amostra adicional, 0,2 g, (similarmente preparada) e recristalizado em ácido acético aquoso para dar o composto do título, 0,74 g, p.f. 259-260ºC.

Exemplo 7

2-(2-Propoxifenil)-8-metilpurina-6-ona

Uma mistura de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1,56 g), acetato de sódio anidro (1,14 g) e cloridrato de acetamidina (1,42 g), foi aquecida num banho de óleo a 150-160ºC por 2 horas. A mistura foi digerida com etanol (2 ml), arrefecida, filtrada e o sólido lavado com etanol. A recristalização em etanol deu o composto do título, 0,72 g, p.f. 264-265ºC.

Exemplo 8

2-(2-Propoxifenil)-8-mercaptopurina-6-ona

Uma mistura de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1,3 g), acetato de potássio anidro (0,34 g) e tio-ureia (0,96 g), foi aquecida a 170-180ºC durante 2 horas. Depois da digestão com água, a mistura foi filtrada e o sólido foi dissolvido numa solução de hidróxido de sódio 1 Normal e depois re-precipitado pela adição de ácido acético. O sólido seco foi digerido com clorofórmio e com etanol ficando 1,12 g de um produto em bruto. Recristalizações repetidas em dimetilformamida, 2-metoxietanol e ácido acético, deram o composto do título, 0,32 g, p.f. 305-307ºC.

Exemplo 9

2-(2-Propoxifenil)-8-metiltiopurina-6-ona

Iodeto de metilo (0,5 g) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(2-propoxifenil)-8-mercaptopurina-6-ona (1,0 g) numa solução de hidróxido de sódio 1 Normal (8 ml). Após 2,5 horas à temperatura ambiente a solução foi neutralizada com ácido clorídrico diluído para dar o produto em bruto que foi recristalizado três vezes em etanol aquoso, obtendo-se o composto do título, 0,32 g, p.f. 245-247ºC.

Exemplo 10

2-(2-Propoxifenil)-8-aminopurina-6-ona

Uma solução parcial de sulfato de 4,5-diamino-2-(2-propoxifenil)pirimidina-6-ona (1,1 g), brometo de cianogénio (0,33 g) e acetato de sódio tri-hidratado (0,42 g) em etanol aquoso a 50% (44 ml), foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e depois deixada repousar toda a noite. A mistura agitada foi então aquecida num banho de água (temperatura de 65ºC) por 3 horas, adicionou-se brometo de cianogénio extra (0,05 g) e a mistura foi aquecida por mais 2 horas. A suspensão foi sujeita a evaporação parcial sob pressão reduzida e depois foi-lhe adicionado hidróxido de amónio até pH 5. O produto em bruto foi recolhido por filtração e recristalizado em acetonitrilo para dar o composto do título puro, 0,6 g, p.f. 322-335ºC dec. (depois da fusão ca. 200ºC).

RMN (DMSO-d_6; 250 MHz) δ : 0,9 (3H, t); 1,6 (2H, m); 3,9 (2H, t); 6,8 (2H, s); 6,8 (2H, s); 6,9-7,1 (2H, m); 7,3-7,5 (3H, m).

Exemplo 11

2-(2-Propoxi-5-nitrofenil)purina-6-ona

Uma mistura de ácido nítrico fumante (0,23 ml) e ácido sulfúrico (4 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 2-(2-propoxifenil)purina-6-ona (1,0 g) em ácido sulfúrico (4 ml) a uma temperatura de 0 a -5ºC. A temperatura foi mantida entre -5ºC e +4ºC por 20 horas e depois a mistura foi vertida sobre água gelada. A solução filtrada foi tratada com hidróxido de amónio concentrado até pH 9 para dar um produto em bruto, 0,55 g. A recristalização duas vezes em etanol aquoso e depois uma vez em acetonitrilo, deu o composto do título, 0,2 g, p.f. 254-256ºC.

Exemplo 12

2-(2-Propoxi-5-acetamidofenil)purina-6-ona

Uma solução do produto em bruto do Exemplo 11 (1,5 g) em água (50 ml) contendo hidróxido de sódio 2 Normal (2,3 ml) e paládio a 10% em carvão (0,15 g) foi agitada sob hidrogénio (50 psi)

até a toma estar completa. A neutralização da solução filtrada com ácido acético deu um precipitado fino de 2-(5-amino-2-propoxifenil)purina-6-ona. A mistura foi aquecida com ácido clorídrico 2 Normal (2,5 ml) e a solução foi tratada com anidrido acético (0,55 ml) e acetato de sódio tri-hidratado (0,8 g). A mistura foi aquecida por 10 minutos, depois arrefecida e filtrada para dar um produto em bruto (1,02 g) que foi recristalizado em dimetilformamida aquosa duas vezes obtendo-se o composto do título, 0,49 g, p.f. 320-323ºC.

Exemplo 13

2-(2-Propoxi-4-metoxifenil)purina-6-ona

a) Uma mistura ajustada de 4-metoxisalicilato de metilo (25 g), bromopropano (15,6 ml), iodeto de potássio (2,82 g) e carbonato de potássio anidro (27,53 g) foi agitada sob refluxo por 48 horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida dando um óleo que foi dissolvido em éter etílico (200 ml). A solução etérea foi extraída com hidróxido de sódio aquoso para remoção do material inicial que não reagiu e a fase orgânica foi então lavada com água e salmoura, seca (sulfato de magnésio) e evaporada sob pressão reduzida dando 4-metoxi-2-propoxibenzoato de metilo, 22,45 g.

b) 4-Metoxi-2-propoxibenzoato de metilo (22,35 g) foi tratado com uma solução saturada de amoníaco em metanol seco (150 ml) durante 6 horas a 80ºC num vaso pressurizado. Da mistura reaccional arrefecida foi recolhida, na forma de precipitado, uma amostra em bruto de 4-metoxi-2-propoxibenzamida, 8,9 g. A recristalização em acetonitrilo deu uma amostra analítica, p.f. 130-132ºC.

c) Uma mistura de 4-metoxi-2-propoxibenzamida (15 g) e tetrafluoroborato de trietiloxónio (0,08 mol) em diclorometano (180 ml) foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 60 horas. A mistura reaccional foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com éter dietílico para dar tetrafluoroborato de 4-metoxi-2-propoxibenzimidato de etilo em bruto, 20,52 g, que

foi usado sem mais purificação.

d) Uma mistura do sal imidato anterior (20,40 g) e amónia etanólica saturada (150 ml) foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A amónia em excesso foi removida por evaporação num banho de vapor e a mistura reaccional foi evaporada sob pressão reduzida até um volume baixo (50 ml). Foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (8 ml) e a mistura foi evaporada sob pressão reduzida dando um resíduo que foi triturado com éter etílico e um pouco de etanol para se obter cloridrato de 4-metoxi-2-propoxibenzamidina, 7,67 g.

e) Uma mistura agitada de cloridrato de benzamidina anterior (7,63 g) e etil cianoglioxilato-2-oxima (4,43 g) numa solução de etóxido de sódio (a partir de sódio, 2,85 g e etanol, 120 ml) foi aquecida sob refluxo durante 3,5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada até à secura e o resíduo dissolvido em água. A adição de ácido clorídrico deu um precipitado que foi recolhido, lavado com água, digerido com etanol quente e finalmente lavado com etanol e éter dietílico dando um sólido (2,50 g). Este foi agitado em ácido clorídrico diluído por 10 minutos, filtrado e lavado com água para dar 2-(4-metoxi-2-propoxifenil)-4-amino-5-nitrosopirimidina-6-ona, 2,16 g, p.f. 242-245ºC (dec).

f) Uma mistura agitada do composto nitroso anterior (2,10 g), bicarbonato de sódio (1,28 g) e ditionito de sódio (2,64 g) em acetonitrilo aquoso a 50% (150 ml), foi aquecida a 70ºC durante 10 minutos e depois arrefecida por 30 minutos. Formou-se um sistema de duas fases. A fase orgânica superior foi separada, lavada com salmoura e reduzida para um volume de cerca de 5 ml. Este foi dissolvido em etanol (20 ml), tratado com ácido sulfúrico concentrado (1 ml) e concentrado por evaporação até começar a ocorrer a precipitação. A mistura arrefecida produziu sulfato de 2-(4-metoxi-2-propoxifenil)-4,5-diaminopirimidina-6-ona, 1,06 g, p.f. 209-212ºC (dec). A fase aquosa foi concentrada até cerca de metade do volume e foi extraída com clorofórmio (3 x 25 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos (sulfato de magnésio) e evaporados até à se

cura. O resíduo foi dissolvido em etanol (15 ml) e tratado com ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) e a solução resultante foi evaporada até ocorrer a precipitação. Um pouco de éter dietílico foi adicionado e a mistura arrefecida deu uma amostra adicional do sulfato da diamina anterior, 0,26 g, p.f. 213-6ºC (dec).

g) Uma mistura agitada do sulfato de diamina anterior (0,75 g) e ácido fórmico (5 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4,5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi vertida sobre água (25 ml) e a mistura resultante foi centrifugada por 15 minutos para dar um sólido (0,60 g) que, juntamente com outra amostra (0,25 g) similarmente preparada, foram recristalizados em etanol aquoso a 50%, obtendo-se o composto do título, 0,60 g, p.f. 290--1ºC (dec).

Exemplo 14

2-(2-Propoxi-5-metoxifenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante ao Exemplo 13:

a) a reacção de 5-metoxi-2-propoxibenzamida (10,88 g) com tetrafluoroborato de tri-etiloxónio (0,07 mol) deu tetrafluoroborato de etil 5-metoxi-2-propoxibenzimidato (21,0 g);

b) a reacção do sal imidato anterior (16,92 g) com uma solução saturada de amoníaco etanólico (150 ml) deu 5-metoxi-2--propoxibenzamidina em bruto (9,98 g);

c) a reacção da amidina anterior (9,98 g) com etil ciano glioxilato-2-oxima (6,86 g) e etóxido de sódio (a partir de sódio 3,31 g e etanol, 100 ml) deu 2-(5-metoxi-2-propoxifenil)-4-amino--5-nitrosopirimidina-6-ona (6,63 g);

d) a reacção do composto nitroso anterior (3,80 g) com ditionito de sódio (4,83 g) e bicarbonato de sódio (2,33 g) deu depois de tratamento com ácido sulfúrico concentrado, sulfato de 2-(5-metoxi-2-propoxifenil)-4,5-diaminopirimidina-6-ona, 2,49 g, p.f. 221-224ºC (dec);

e) a reacção do sulfato de diamina anterior (1,80 g) com ácido fórmico (10 ml) deu o composto do título, 0,61 g, p.f. 233--4ºC (recristalizado em etanol aquoso a 25%).

Exemplo 15

2-(2-Propoxi-5-clorofenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante ao Exemplo 13:

a) a reacção da 5-cloro-2-propoxibenzamida (16,50 g) com tetrafluoroborato de trietiloxónio (0,096 mol) deu tetrafluoroborato de 5-cloro-2-propoxibenzimidato de etilo em bruto (29,14 g);

b) a reacção do sal imidato anterior (29,14 g) com uma solução saturada de amónia etanólica (200 ml) deu 5-cloro-2-propoxibenzamidina (9,30 g);

c) a reacção da amidina anterior (4,50 g) com etil cianoglioxilato-2-oxima (4,43 g) e etóxido de sódio (a partir de sódio, 1,46 g e etanol, 100 ml) deu 2-(5-cloro-2-propoxifenil)-4-amino-5-nitrosopirimidina-6-ona (1,89 g);

d) a reacção do composto nitroso anterior (1,02 g) com ditionito de sódio (1,26 g) e bicarbonato de sódio (0,61 g) deu, depois de tratamento com ácido sulfúrico concentrado sulfato de 2-(5-cloro-2-propoxifenil)-4,5-diaminopirimidina-6-ona, 0,81 g, p.f. 220-223ºC;

e) a reacção do sulfato de diamino anterior (0,60 g) com ácido fórmico (3 ml) deu o composto do título em bruto (0,48 g) que juntamente com outra amostra (0,48 g), preparada similarmente, foi recristalizado em etanol aquoso a 50% para dar o composto do título, 0,61 g, p.f. 277-9ºC.

O material de partida, 5-cloro-2-propoxibenzamida, foi preparado da seguinte maneira:

uma mistura agitada de 5-cloro-2-hidroxibenzoamida (20 g), 1-bromopropano (13,4 ml), iodeto de potássio (2,49 g) e carbonato de potássio anidro (24,15 g) em acetona (250 ml), foi aquecida sob refluxo durante 20 horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada e o bolo de filtração lavado com acetona. O filtrado e as lavagens foram combinados e evaporados sob pressão reduzida para dar um resíduo, que foi lavado com água, hidróxido de sódio aquoso diluído, água e com éter dietílico dando um produto em bruto (19,85 g). Este foi recristalizado em acetonitrilo, repar-

tido entre clorofórmio e hidróxido de sódio aquoso diluído e foi recristalizado em etanol para dar 5-cloro-2-propoxibenzamida (16,78 g).

Exemplo 16

2-(2-Propoxi-4-metilfenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante ao Exemplo 13:

a) a reacção da 4-metil-2-propoxibenzamida (11,96 g) com tetrafluoroborato de trietiloxónio deu tetrafluoroborato de 4-metil-2-propoxibenzimidato de etilo em bruto que por reacção com uma solução saturada de amoníaco etanólico e tratamento com ácido clorídrico, deu cloridrato de 4-metil-2-propoxibenzamidina (8,74 g), p.f. 228-30ºC;

b) a reacção da amidina anterior (8,70 g) com etil ciano glioxilato-2-oxima (4,80 g) e etóxido de sódio, deu 2-(4-metil-2-propoxifenil)-4-amino-5-nitrosopirimidina-6-ona, 3,26 g, p.f. 214-6ºC;

c) a reacção do composto nitroso anterior (3,24 g) com ditionito de sódio e bicarbonato de sódio deu, por tratamento com ácido sulfúrico concentrado, sulfato de 2-(4-metil-2-propoxifenil)-4,5-di-aminopirimidina-6-ona (4,24 g);

d) a reacção do sulfato de diamina anterior (4,24 g) com ácido fórmico deu o composto do título em bruto, que foi recristalizado em dimetilformamida aquosa para dar o composto do título, 1,09 g, p.f. 323-5ºC.

O material de partida, 4-metil-2-propoxibenzamida, foi preparado por reacção do 4-metilsalicilato de metilo (25,75 g) com amónia etanólica para dar 4-metilsalicilamida (12,54 g) que reagiu depois com bromopropano, iodeto de potássio e carbonato de potássio em acetona.

Exemplo 17

2-(2-Propoxi-5-fluorofenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante no Exemplo 13:

a) a reacção da 5-fluoro-2-propoxibenzamida (16,40 g) com tetrafluoroborato de trietiloxónio deu tetrafluoroborato de 5-fluoro-2-propoxibenzimidato de etilo, que por reacção com uma solução saturada de amónia etanólica deu 5-fluoro-2-propoxibenzamidina (8,40 g);

b) a reacção da amidina anterior (5,0 g) com etil cianoglioxilato-2-oxima (3,35 g) e metóxido de sódio (a partir de sódio, 2,17 g e metanol, 200 ml) deu 2-(5-fluoro-2-propoxifenil)-4-amino-5-nitrosopirimidina-6-ona, 2,2 g, p.f. 220ºC (dec);

c) a reacção do composto nitroso anterior (1,0 g) com ditionito de sódio (1,1 g) deu 2-(5-fluoro-2-propoxifenil)-4,5-diaminopirimidina-6-ona, 0,75 g, que por reacção com ácido fórmico (10 ml) deu o composto do título em bruto (0,63 g), que foi recristalizado em dimetilformamida aquoso para dar o composto do título, 0,40 g, p.f. 238ºC.

O material de partida, 5-fluoro-2-propoxibenzamida, foi preparado como se segue:

a alquilação da 5-fluoro-2-hidroxiacetofenona (25 g) com bromopropano, iodeto de potássio e carbonato de potássio em acetona, deu 5-fluoro-2-propoxiacetofenona, 20,9 g, p.f. 59-61ºC. 5-Fluoro-2-propoxiacetofenona (1 g) foi agitada numa solução de bromo (2 ml) em hidróxido de sódio aquoso (3,6 g em 30 ml) durante 20 minutos, depois, a mistura agitada foi aquecida a 90ºC por 4 horas. O excesso de hipobromito foi destruído com metabissulfito de sódio, e a solução foi extraída com éter. A solução orgânica foi extraída com hidróxido de sódio 2 Normal, o extracto foi acidificado e extraído com diclorometano. A evaporação deu ácido 5-fluoro-2-propoxibenzóico, 0,32 g, p.f. 76-78ºC. O ácido 5-fluoro-2-propoxibenzóico (29 g) foi tratado com cloreto de tionilo para dar o correspondente cloreto de ácido, que foi por sua vez tratado com amónia numa solução de éter para dar 5-fluoro-2-propoxibenzamida, 16,5 g, p.f. 114-116ºC.

Exemplo 18

2-(2-Propoxi-5-dimetilsulfamoilfenil)purina-6-ona

2-(2-Propoxifenil)purina-6-ona (0,27 g) foi adicionada em porções, com arrefecimento (0ºC), a ácido cloro-sulfónico agitado (1,25 ml). A mistura reaccional foi agitada com arrefecimento (0ºC) por 20 minutos e depois deixada a 4ºC por 24 horas. A mistura foi lavada com diclorometano (2 x 20 ml) e o resíduo foi adicionado com arrefecimento (5ºC) a uma solução agitada de dimetilamina em álcool metilado industrial (33%, 10 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e evaporada sob pressão reduzida para dar um óleo que foi tratado com água (15 ml) e basificado até pH 9 com carbonato de potássio. Depois de estar toda a noite à temperatura ambiente foi recolhido um precipitado (0,18 g), que juntamente com outra amostra (0,50 g) preparada similarmente, a partir de 2-(2-propoxifenil)purina-6-ona (0,68 g) e ácido cloro-sulfónico (3,5 ml), foram recristalizados em etanol aquoso (com carvão vegetal) para dar o composto do título, 0,43 g, p.f. 268-9ºC.

Exemplo 19

2-(2-Propoxi-5-metilsulfamoilfenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante ao Exemplo 18, a reacção de 2-(2-propoxifenil)purina-6-ona (0,81 g) com ácido cloro-sulfónico (4,5 ml), seguida da reacção com metilamina em álcool metilado industrial (33%, 50 ml) deu o composto do título, 0,49 g, p.f. 245-246ºC (recristalizado 2 vezes em etanol aquoso).

Exemplo 20

2-(2-Propoxi-5-sulfamoilfenil)purina-6-ona

De uma maneira semelhante ao Exemplo 18, a reacção de 2-(2-propoxifenil)purina-6-ona (0,95 g) com ácido cloro-sulfónico (4,5 ml), seguida da reacção com amónia metanólica saturada (50 ml), deu um produto em bruto (0,92 g) que foi recristalizado em etanol aquoso e depois em dimetilformamida para dar o composto do título puro, 0,59 g, p.f. 276-278ºC.

Exemplo 21

As composições farmacêuticas para administração oral são

preparadas pela combinação de:

		% p/p	
2-(2-Propoxi-5-clorofenil)purina-6-ona	0,5	3,0	7,14
2% p/p de lecitina de soja em óleo de soja	90,45	88,2	84,41
gordura vegetal hidrogenada e cera de abelha	9,05	8,8	8,45

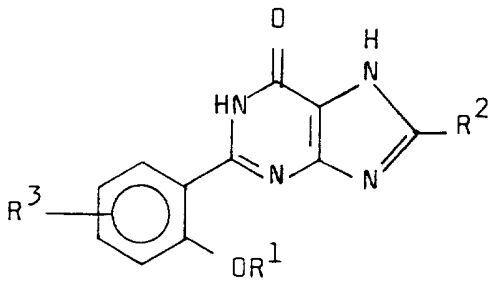
As formulações são depois inseridas em cápsulas individuais de gelatina mole.

Exemplo 22

Uma composição farmacêutica para administração parentérica é preparada dissolvendo o composto do título do Exemplo 3 (0,02 g) em polietileno-glicol 300 (25 ml) com aquecimento. Esta solução é depois diluída com água para injecções Ph. Eur. (até 100 ml). A solução é depois esterilizada por filtração através de um filtro de membrana de 0,22 micron e selada em recipientes estéreis.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

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



(1)

e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, na qual

R^1 é alquilo C_{1-6}, alcenilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-5}-alquilo C_{1-4}, fenilalquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} substituído por 1 a 6 grupos de fluoro;

R^2 é hidrogénio, hidroxi, alquilo C_{1-4}, fenilo, mercapto, alquiltio C_{1-4}, CF_3 ou amino;

R^3 é hidrogénio, nitro, amino, alcanoilamino C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, halo, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, ciano ou alquil C_{1-4} $S(O)_n$;

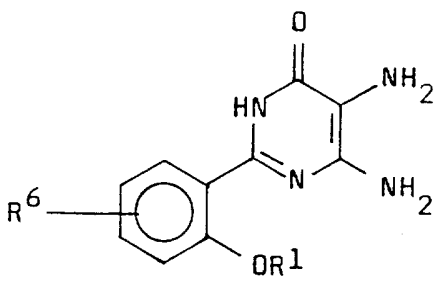
R^4 e R^5 são independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-4}; e

n é 0, 1 ou 2;

desde que R^3 não seja hidrogénio, quando R^1 for alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{2-6} e R^2 for hidrogénio ou hidroxi;

caracterizado por compreender:

a) para compostos nos quais R^2 é hidrogénio, alquilo C_{1-4}, fenilo ou CF_3, a reacção de um composto de fórmula (2):



(2)

na qual R^1 é como antes se definiu e R^6 é um grupo R^3 como antes se definiu ou um seu precursor, com um composto de fórmula R^7COL ou um seu equivalente químico, no qual R^7 é hidrogénio, alquilo C_{1-4}, fenilo ou CF_3 e L é o grupo que se despede;

b) para compostos nos quais R^2 é hidroxi, a reacção de um composto de fórmula (2) como antes se definiu, com um agente de carbonilação;

c) para compostos nos quais R^2 é mercapto, a reacção de um composto de fórmula (2) como antes se definiu, com tio-ureia;

d) para compostos nos quais R^2 é alquiltio C_{1-4}, a reacção de um composto de fórmula (2) como antes se definiu, com tio-ureia e, depois disso, com um haleto de alquilo C_{1-4};

e) para compostos nos quais R^2 é amino, a reacção de um composto de fórmula (2) como antes se definiu, com brometo de cianogénio;

e, depois, quando for necessário:

. conversão de um grupo R^6 num grupo R^3;

. formação opcionalmente de um sal farmaceuticamente aceitável.

2 - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual R^1 é alquilo C_{2-5}.

3 - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual R^1 é alcenilo C_{3-5}.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual R^1 é ciclopropilmetilo.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual R^1 é CF_3, CH_2CF_3 ou CF_2CHFCF_3.

6 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto no qual R^2 é hidrogénio ou hidroxi.

7 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1

a 5, caracterizado por se preparar um composto no qual R^2 é fenilo ou alquilo C_{1-4}.

8 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto no qual R^2 é mercapto ou alquiltio C_{1-4}.

9 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 8, caracterizado por se preparar um composto no qual R^3 é hidrogénio.

10 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 8, caracterizado por se preparar um composto no qual R^3 é nitro, ciano, $CONR^4R^5$ ou $SO_2NR^4R^5$.

11 - Processo de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 8, caracterizado por se preparar um composto no qual R^3 é halo, alcanoilamino C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} ou alquilo C_{1-4}.

12 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser:

2-(2-⌈2,2,2-trifluoroetoxi⌋fenil)purina-6-ona,

2-(2-ciclopropilmetoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-ciclopropilmetoxifenil)purina-6,8-di-ona,

2-(2-benziloxifenil)purina-6,8-di-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-trifluorometilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-fenilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-metilpurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-mercaptopurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-metiltiopurina-6-ona,

2-(2-propoxifenil)-8-aminopurina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-nitrofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-aminofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-acetamidofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-metoxifenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-clorofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-fluorofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-dimetilsulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-metilsulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-sulfamoilfenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-4-metiltiofenil)purina-6-ona,

2-(2-propoxi-5-cianofenil)purina-6-ona, ou

2-(2-propoxi-5-carbamoilfenil)purina-6-ona,

ou o seu sal farmaceuticamente aceitável.

13 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por compreender a associação de um composto de acordo com quaisquer reivindicações de 1 a 12, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

14 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por L, no composto de fórmula R^7COL, ser seleccionado de entre hidroxi, alcoxi C_{1-4}, halo, amino, alquilamino C_{1-4} ou $OCOR^7$.

15 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de carbonilação ser seleccionado de entre ureia, carbonato de di-(alquilo C_{1-4}), cloroformato de alquilo C_{1-4}, fosgénio, cloroformato de triclorometilo ou di-imidazolo de carbonilo.

Lisboa, 20.JUL.1989

Por SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED
- O AGENTE OFICIAL -