



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91895 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D473/00 A

A61K031/52 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.10.04	(73) <i>Titular(es):</i> CIBA-GEIGY AG. KLYBECKSTRASSE 141 4002 BALE CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.10.06 CH 3731/88	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.04.30	(72) <i>Inventor(es):</i> HANS ALLGEIER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 11/94 1994.11.21	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 9H-PURINAS SUBSTITUÍDAS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

CIBA-GEIGY AG

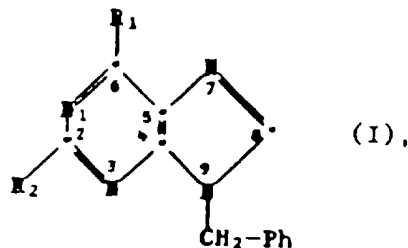
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 9H-PURINAS SUBSTITUIDAS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

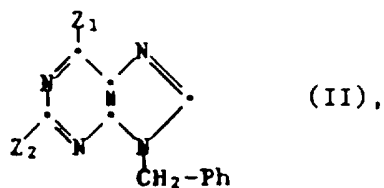
Resumo

O invento diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados 9H-purina, em especial a um processo para a preparação de novos substituídos 9-benzil-9H-purinas de fórmula geral



na qual Ph é um radical fenilo substituído por halogéneo, R_1 é por exemplo hidrogénio um grupo amino cicloalifaticamente e R_2 é por exemplo halogénio, alcoxi inferior, alquilo inferior, um grupo amino livre, com a condição de que R_2 é outro além de halogéneo quando Ph é um radical da fórmula $-N(R_{11})(R_{12})$ (Ia) na qual ou R_{11} é por exemplo hidrogénio, metilo ou etilo e R_{12} é por exemplo hidrogénio.

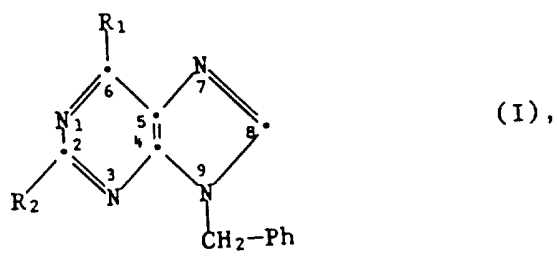
Estes compostos e os seus sais que podem ser usados como ingredientes farmacêuticos activos são preparados por exemplo através de um composto de fórmula II




na qual Z_1 é um grupo de libertação nucleofugo X_1 e Z_2 é um grupo de libertação nucleofugo X_2 ou um radical R_2 , ou na qual Z_1 é um radical R_1 e Z_2 é um grupo de libertação nucleofugo X_2 , ou num tautómero e/ou seu sal, nos quais se converte Z_1 em R_1 e/ou Z_2 em R_2 .

[Handwritten signature]

O invento diz respeito a um processo de preparação de novos derivados 9H-purina, em especial a um processo para a preparação de novos substituídos 9-benzil-9H-purinas de fórmula geral



na qual Ph é um radical fenilo substituído por halogéneo, R_1 é hidrogénio ou um grupo amino livre ou um grupo amino que é alifaticamente, cicloalifaticamente, cicloalifaticamente-alifaticamente substituído e/ou por acilo, e R_2 é halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior, um grupo amino livre que é alifaticamente, cicloalifaticamente, cicloalifaticamente-alifaticamente substituído e/ou por acilo, com a condição de que R_2 é outro além de halogéneo quando Ph é um radical da fórmula $-N(R_{11})(R_{12})$ (Ia) na qual ou R_{11} é hidrogénio, metilo ou etilo e R_{12} é hidrogénio, metilo, hidroximetilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclopropilmetilo, ou R_{11} é hidrogénio e R_{12} é metoximetilo, e com a condição adicional de que R_2 é outro além do cloro quando Ph é outro é 3-clorofenilo, 4-clorofenilo ou 3,4-diclorofenilo e R_1 é N,N-dimetilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N-metilamino ou N,N-dimetilamino e R_2 é cloro, e os seus sais em cada caso, a um processo para a preparação de preparações farmacêuticas contendo tais compostos ou seus sais, e ao uso de tais compostos e seus sais.



O radical fenil Ph pode ter até 3 inclusive, mas de preferencia 1 ou 2, substituintes halogénio e onde é polisubstituido os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Cada um dos substituintes é ligado de preferencia na posição orto ou, menos preferivelmente, na posição meta, mas pode também ser ligado na posição para. Podemos mencionar como exemplos os seguintes: 2-halofenilo, também 3- e 4-halofenilo, 2,6-dihalofenilo, também 2,3- e 2,5-dihalofenilo bem como 2,3,6- e 2,5,6-trihalofenilo. 2-Halofenilo e 2,6-dihalofenilo são especialmente preferidos.

Os grupos amino R_1 e R_2 que são alifaticamente, cicloalifaticamente, cicloalifaticamente-alifaticamente substituidos e/ou por acilo são por exemplo, grupos amino monosubstituidos por um radical alifatico, cicloalifatico ou cicloalifatico-alifatico ou por acilo, ou grupos amino disubstituidos por radicais alifatico, cicloalifatico ou cicloalifatico-alifatico, ou por um radical alifatico bem como um radical cicloalifatico ou acilo. Radicais alifaticos apropriados são, por exemplo: alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior e hidroxil-alquilo inferior; um radical cicloalifatico apropriado é, por exemplo, cicloalquilo; um radical cicloalifatico-alifatico apropriado é, por exemplo, cicloalquilo-alquilo inferior, e um radical acilo apropriado é, por exemplo, alcancóil inferior. Os seguintes podem ser mencionados como exemplos de radicais R_1 e R_2 : amino, N-mono- e N,N-di-alquilamino inferior, N-(alcoxi inferior-alquil inferior)-amino, N-(hidroxil-alquil inferior)amino, N-(hidroxil-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-mono- e N,N-di-cicloalquil-amino, N-cicloalquil-N-alquilamino inferior, N-mono- e N,N-di-(cicloalquil-alquil inferior)amino, N-(cicloalquil-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-alcancóil inferior amino e N-alcancóil inferior-N-alquilamino inferior.

Antes e a seguir, a menos que de outro modo definido os grupos orgânicos e compostos referidos como "inferior" contêm de preferência até 7 inclusive, em especial até 4 inclusive, átomos de carbono (átomos C).

Halogênio é, por exemplo, halogênio tendo um número atômico até 35 inclusive, tal como fluor, cloro ou, menos preferivelmente, bromo.

Alquilo inferior é, por exemplo, C_1-C_4 alquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou n-butilo, ou também butilo secundário, isobutilo ou butilo terciário, mas pode ser também um grupo C_5-C_7 alquilo, i.e., um grupo pentilo, hexilo ou heptilo.

Alcoxi inferior é, por exemplo, C_1-C_4 alcoxi, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi ou n-butoxi, ou também butoxi secundário, isobutoxi ou butoxi terciário, mas pode também ser um grupo C_5-C_7 alcoxi, i. e. um grupo pentiloxi, hexiloxi ou heptiloxi.

N-Mono-alquilamino inferior é, por exemplo, N- C_1-C_7 alquilamino, em especial N- C_1-C_4 alquilamino, tal como N-metilamino ou N-etilamino.

N,N-di-alquilamino inferior é por exemplo, N,N-di- C_1-C_7 alquilamino, em especial N,N-di- C_1-C_4 alquilamino, em cada um dos quais os dois grupos N-alquil podem ser os mesmos ou diferentes, tal como N,N-dimetil-, N,N-dietyl-, N,N-diisopropil- ou N-butil-N-metil-amino.

N-(alcoxi inferior-alquil inferior)amino é, por exemplo, N-(C_1-C_4 alcoxi-, tal como metoxi- ou etoxi-, C_1-C_7

N,N-di(cicloalquil-alquil inferior)amino é, por exemplo, N,N-di-(C₃-C₈ cicloalquil-C₁-C₇alquil)amino, em especial N,N-di-(C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄alquil)amino, em cada um dos quais os dois grupos N-(cicloalquilalquil) podem ser os mesmos ou diferentes, tal como N,N-di(ciclopropilmetil)amino ou N-(ciclopropilmetil)-N-(1-ciclohexiletil)amino.

N-(cicloalquil-alquil inferior)-N-alquilamino inferior é, por exemplo, N-(C₃-C₈ cicloalquil-C₁-C₇alquil)-N-C₁-C₇alquilamino, em especial N-(C₃-C₆ cicloalquil-C₁-C₄alquil)-N-C₁-C₄alquilamino, tal como N-(ciclopropilmetil)-N-etilamino ou N-(1-ciclohexiletil)-N-metilamino.

Alcanoil inferior é, por exemplo, C₂-C₅ alcanoil, tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo ou pivaloilo.

N-alcanoilamino inferior é, por exemplo, N-C₂-C₅ alcanoilamino, tal como N-acetil-, N-propionil-, N-butilil- ou N-pivaloil-amino.

N-alcanoilamino inferior-N-alquilamino inferior é, por exemplo, N-C₂-C₅ alcanoil-N-C₁-C₇alquilamino, em especial N-C₂-C₅alcanoil-N-C₁-C₄alquilamino, tal como N-acetil-N-propil-amino ou N-butilil-N-metilamino.

Os compostos I são capazes de formar sais através dos seus centros básicos. Os sais dos compostos I são poeranto em especial correspondentes aos sais ácidos de adição, de preferencia os sais ácidos de adição farmacologicamente aceitaveis. Estes são formados, por exemplo, com ácidos protéicos inorganicos fortes, tal como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfurico, um ácido fosfórico ou um ácido halogênio, com ácidos carboxilicos organicos fortes, tal como ácidos alcanocarboxilicos inferiores,



por exemplo ácido acético, opcionalmente ácidos dicarboxílicos insaturados, por exemplo ácido malónico, maleico ou fumárico, ou ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo ácido tartárico ou cítrico, ou com ácidos sulfónicos, tal como ácidos alcanosulfónicos inferior ou benzenosulfónico não substituídos ou substituídos, por exemplo ácido metanosulfónico ou *p*-toluenosulfónico.

Também incluídos são sais que não são próprios para usos farmacêuticos, uma vez que estes podem ser usados por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livres I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os novos compostos I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis tem propriedades farmacológicas valiosas, em especial uma actividade anticonvulsiva pronunciada, a qual pode ser demonstrada, por exemplo, por meio de um antagonismo metrazol marcado quando administrado em ratos numa gama de dosagem de aproximadamente 10mg/Kg p.o., e por meio de uma acção protectora pronunciada contra convulsões induzidas por choque eléctrico quando administrado a ratos e ratazanas numa gama de dosagem de aproximadamente 5mg/Kg p.o.

Os compostos I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis são por consequência especialmente apropriados para o tratamento de convulsões de várias origens, por exemplo para o tratamento de epilepsia. Eles podem por conseguinte ser usados como anti-convulsivos, por exemplo anti-epiléticos, ingredientes activos em medicamentos. A produção industrial das substancias activas pode também ser incluída.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é um radical fenilo substituído

por halogénio, R_1 é hidrogénio, amino, N-mono- ou N,N-di-alkuil-amino inferior, N-(alcoxi inferior-alkuil inferior)amino, N-(hidroxi-alkuil inferior)amino, N-(hidroxi-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-cicloalquilamino, N-cicloalquil-N-alkuilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-(cicloalquil-alkuil inferior)amino, N-(cicloalquil-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior, N-alcanoilamino inferior ou N-alcanoil inferior-N-alkuilamino inferior, e R_2 é halogénio, alcoxi inferior, alquil inferior, amino, N-mono- ou N,N-di-alkuilamino inferior, N-(alcoxi inferior-alkuil inferior)amino, N-(hidroxi-alkuil inferior)amino, N-(hidroxi-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-cicloalquilamino, N-cicloalquil-N-alkuilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-(cicloalquil-alkuil inferior)amino, N-(cicloalquil-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior, N-alcanoilamino inferior ou N-alcanoil inferior-N-alkuilamino inferior, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R_2 é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-, 3- ou 4-halofenilo, tal como 2-fluoro-, 3-fluoro-, 4-fluoro- ou 2-cloro-fenilo, 2,3-, 2,5- ou 2,6-dihalofenilo, tal como 2,3-, 2,5- ou 2,6-difluorofenilo ou 6-cloro-2-fluorofenilo, ou 2,3,6- ou 2,5,6-trihalofenilo, tal como 2,3,6-trifluorofenilo ou 5-cloro-2,6-difluorofenilo, em que o halogénio pode em cada caso ser halogénio tendo um número atómico até 35 inclusive, R_1 é hidrogénio, amino, N- C_1 - C_4 -alkuil-amino, tal como N-metilamino ou N-etilamino, N,N-di- C_1 - C_4 -alkuil-amino, tal como N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino ou N-butil-N-metilamino, N- C_3 - C_6 cicloalquilamino, tal como N-ciclopropilamino ou N-ciclohexilamino, ou N-alcanoilamino inferior, tal como N-acetilamino, e R_2 é halogénio tendo um número atómico até 35

inclusive, tal como cloro ou bromo, C_1-C_4 alcoxi, tal como metoxi ou etoxi, C_1-C_4 alquilo, tal como metilo ou etilo, amino, N,N -di- C_1-C_4 -alquilamino, $N-C_1-C_4$ -alquilamino, tal como N -metilamino ou N -etilamino, N,N -di- C_1-C_4 -alquilamino, tal como N,N -dimetilamino, N,N -dietilamino ou N -butil- N -metilamino, $N-C_3-C_6$ cicloalquilamino, tal como N -ciclopropilamino ou N -ciclohexilamino, ou N -alcanoilamino inferior, tal como N -acetilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N -metilamino ou N,N -dimetilamino, e R_2 é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-halofenilo, tal como 2-clorofenilo ou 2-fluorofenilo, ou 2,6-dihalofenilo, tal como 2,6-difluorofenilo, em que o halogénio pode em cada caso ser halogénio tendo um número atómico até 35 inclusive, R_1 é hidrogénio, amino, $N-C_1-C_4$ -alquilamino, tal como N -metilamino ou N -etilamino, N,N -di- C_1-C_4 -alquilamino, tal como N,N -dimetilamino, N,N -dietilamino ou N -butil- N -metilamino, ou N -ciclohexilamino, ou N -alcanoilamino inferior, tal como N -acetilamino, e R_2 é halogénio tendo um número atómico até 35 inclusive, tal como cloro ou bromo, $N-C_1-C_4$ alquilamino, tal como N -metilamino ou N -etilamino, N,N -di- C_1-C_4 -alquilamino, tal como N,N -dimetilamino, N,N -dietilamino ou N -butil- N -metilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N -metilamino ou N,N -dimetilamino, e R_2 é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é hidrogénio, amino, $N-C_1-C_4$ -alquilamino, tal como N -metilamino ou N -etilamino, ou

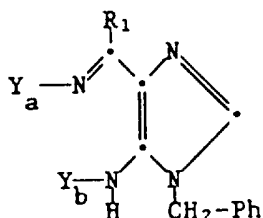
N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, tal como N,N-dimetilamino, e R₂ é halogénio tendo um numero atómico até 35 inclusive, tal como cloro, amino, N-C₁-C₄ alquilamino, tal como N-metilamino ou N-etilamino, ou N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, tal como N,N-dimetilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R₂ é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-C₁-C₄-alquilamino, tal como N-metilamino ou N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, tal como N,N-dimetilamino, e R₂ é halogénio tendo um numero atómico até 35 inclusive, tal como cloro, amino, N-C₁-C₄ alquilamino, tal como N-metilamino ou N-etilamino, ou N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, tal como N,N-dimetilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R₂ é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-fluorofenilo, R₁ é N-C₁-C₄-alquilamino, tal como N-dimetilamino ou R₂ é halogénio tendo um numero atómico até 35 inclusive, tal como cloro, amino ou N-C₁-C₄ alquilamino, tal como N-metilamino ou N-etilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R₂ é cloro, e os seus sais em cada caso.

O invento diz em especial respeito à preparação de compostos de fórmula I nos quais, tomando em consideração as condições acima mencionadas, Ph é 2-fluorofenilo, R₁ é

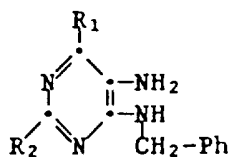
c) para a preparação de um composto I no qual R₂ é amino, ou um seu sal, ciclização de um composto de fórmula



(IV),

na qual um dos radicais Y_a e Y_b é ciano e outro é hidrogénio, ou um tautómero e/ou um seu sal, ou

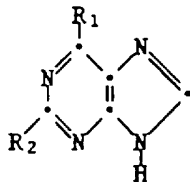
d) reacção de um composto de fórmula



(V)

ou um seu sal com ácido fórmico ou um seu derivado activo, ou

e) reacção de um composto de fórmula

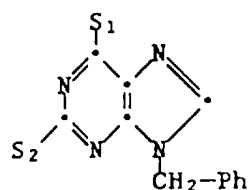


(VI)

ou um seu sal com um composto de fórmula X₁-CH₂-Ph (VII), na qual

X_1 é um grupo de libertação nucleofugo, ou

f) para a preparação de um composto I no qual pelo menos um dos radicais R_1 e R_2 é amino, ou um seu sal, num composto de fórmula



(VIII)

na qual S_1 é um grupo de protecção amino e S_2 é um grupo de protecção amino ou um radical R_2 , ou S_1 é um radical R_1 e S_2 é um grupo de protecção amino, ou um seu sal, convertendo S_1 em R_1 e/ou S_2 em R_2 , e, se o desejarmos, separando em cada caso uma mistura isomérica que pode ser obtida de acordo com o processo nos seus componentes e isolamento do isómero de fórmula I, convertendo um composto I obtenível de acordo com o processo ou por outro método num composto I diferente, convertendo um composto livre I obtenível de acordo com o processo num sal ou num sal de um composto de fórmula I obtenível de acordo com o processo no composto livre I ou num sal diferente do composto I, e/ou separação de uma mistura estereoisomérica que pode ser obtida de acordo com o processo nos estereoisómeros e isolamento do estereoisómero desejado.

As reacções do processo que foram descritas antes e a seguir, e também a preparação de novos materiais de partida e intermediários, são efectuadas de uma maneira conhecida per se. Mesmo que isto não seja expressamente mencionado, as reacções são efectuadas, analogamente aos métodos de reacção e formação de materiais de partida conhecidos e intermediários, sob as

condições de reação usuais em cada caso, por exemplo como necessário com arrefecimento, à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo na gama de temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente $+250^{\circ}\text{C}$, de preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente 200°C , usando os adjuvantes que são usuais em cada caso, tal como catalizadores, agentes de condensação e agentes de solvólise, na ausencia ou, vulgarmente, na presença de um solvente ou diluente apropriado ou uma sua mistura, opcionalmente num vaso fechado, numa atmosfera de gás inerte e/ou sob condições anidras.

Cada um dos materiais de partida de fórmulas II, III, V, VI, VII e VIII indicados antes e a seguir que são usados para a preparação de compostos I e seus sais ou é conhecido ou pode ser produzido por métodos que são conhecidos per se; o mesmo se aplica a todos os outros materiais de partida e intermediarios mencionados dentro do ambito da presente descrição.

Os materiais de partida com centros básicos, por exemplo os compostos II, III, IV, V e VIII e, onde aplicavel, os seus tautómeros, podem também estar na forma de sais, tal como sais ácidos de adição, de preferencia com ácidos inorganicos ou organicos fortes, por exemplo análogos aos mencionados antes para os sais ácidos de adição dos compostos I. O mesmo se aplica também a todos os outros materiais de partida e intermediarios com centros básicos mencionados mencionados dentro do ambito da presente descrição.

Os tautómeros dos compostos II, ou seus sais, podem ocorrer, por exemplo, quando os grupos Z_1 e/ou Z_2 são hidroxil ou mercapto. Por consequencia, por exemplo, os compostos II ou seus sais tendo estruturas enol e/ou entiol parcial podem também estar na forma protomérica, isto é na forma dos tautómeros

correspondentes oxo e/ou tioxo, e/ou podem estar em equilibrio dinamico com aqueles tautomeros. O mesmo se aplica tambem a todos os outros tautomeros dos materiais de partida e intermediarios e seus sais mencionados dentro do ambito da presente descricao e, em adicao, estruturas enamina parcial que podem estar presentes podem tambem estar na forma tautomerica imino.

Os grupos de libertação nucleofugos X_1 e X_2 nos materiais de partida II usados de acordo com a variante processual a) são, por exemplo, grupos hidroxí ou mercapto opcionalmente esterificados ou esterificados, grupos sulfinilo e sulfonilo, ou grupos sulfonium. Hidroxí esterificado é, por exemplo, fenil-alcoxi inferior não substituído ou substituído, tal como benziloxi não substituído ou substituído. Hidroxí esterificado é em especial hidroxí esterificado por um ácido sulfônico orgânico, tal como alcanosulfoniloxi inferior não substituído ou halo-substituído, por exemplo metanosulfoniloxi ou trifluorometanosulfoniloxi, cicloalcanosulfoniloxi, por exemplo ciclohexanosulfoniloxi, ou benzenesulfoniloxi que é não substituído ou substituído por alquilo inferior ou por halogéneo, por exemplo benzenesulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi ou p-toluenosulfoniloxi, ou alcanciloxi inferior, por exemplo acetoxi. Mercapto esterificado é, por exemplo, alquiltio inferior, tal como metiltio, ariltio não substituído ou substituído, tal como feniltio ou naftiltio não substituído ou substituído, por exemplo feniltio, p-toliltio ou naftiltio, ou aril-alquiltio inferior não substituído ou substituído, tal como benzil- ou naftil-metiltio não substituído ou substituído, por exemplo benzilmetiltio, p-bromobenzilmetiltio ou naftilmetiltio. Os grupos mercapto esterificados são, por exemplo, grupos alcanciltio inferior, tal como acetiltio. Os grupos sulfinilo são, por exemplo, grupos alcanosulfinilo inferior, tal como metanosulfinilo, grupos arilsulfinilo não substituídos ou substituídos, tal como benzene- ou naftil-sulfinilo não

substituídos ou substituídos, por exemplo *p*-tolueno- ou naftil-sulfonilo, ou benzilsulfonilo não substituído ou substituído, tal como benzil- ou *p*-clorobenzil-sulfonil. Os grupos sulfonilo são, por exemplo, grupos alcanosulfonilo inferior, tal como metanosulfonilo, grupos arilsulfonilo não substituídos ou substituídos, tal como benzene- ou naftil-sulfonilo não substituídos ou substituídos, por exemplo benzene- ou naftil-sulfonilo, ou benzilsulfonilo não substituídos ou substituídos, tal como benzil- ou *p*-metilbenzil-sulfonilo. Grupos sulfônio são, por exemplo, grupos alquilsulfônio di-inferior, tal como dimetilsulfônio. Grupos de libertação nucleofugos X_1 são vantajosamente também grupos hidroxí eterificados por um álcool inferior, tal como metoxi ou etoxi, ou grupos hidroxí esterificados por um ácido mineral, em especial halogéneo, tal como cloro, bromo ou iodo.

A conversão de X_1 e/ou X_2 nos compostos II, seus tautómeros e seus respectivos sais em radicais R_1 e/ou R_2 é efectuada por reacção com compostos de fórmula $H-R_1$ (IIb) e/ou $H-R_2$ (IIj), ou se o desejarmos com um sal de qualquer um, com a reacção de compostos X_1-H e/ou X_2-H , sendo as reacções efectuadas da maneira usual, por exemplo com arrefecimento, à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo numa gama de temperaturas de aproximadamente -20 a aproximadamente $+250$ °C, de preferência de aproximadamente -10 a aproximadamente $+200$ °C, opcionalmente na presença de um solvente ou diluente inerte ou uma sua mistura, opcionalmente na presença de um agente de ligação à água, opcionalmente na presença de um agente básico e/ou sob um gás inerte, tal como azoto.

Solventes ou diluentes inertes apropriados são, por exemplo, água, éteres cíclicos, hidrocarbonetos aromáticos, amidas de *N,N*-di-álcool inferior-ácido alcanóico inferior,

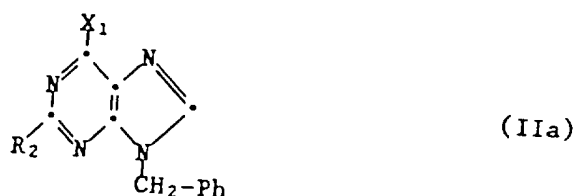
alquilamidas inferiores de ácido fosfórico, sulfóxidos di-alquil inferior, aminas cíclicas e, em especial, opcionalmente na forma de misturas com água, alcanóis inferiores, tal como tetrahidrofurano, dioxano, benzeno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformida, triamida de ácido hexametilfosfórico, dimetil sulfóxido, N-metil-morfolina e, em especial, opcionalmente na forma de misturas com água, metanol e etanol. é também possível para o preparação de compostos I nos quais pelo menos um dos radicais R_1 e R_2 é um grupo amino que é não substituído ou substituído como indicado, ou seus sais, por amónia ou aminas $H-R_1$ correspondentes (IIb; R_1 = amino substituído como indicado), e/ou $H-R_2$ (IIj; R_2 = amino substituído como indicado), para ser usado em excesso e empregado como solventes ou diluentes e/ou co-solventes, opcionalmente também na forma dissolvida, por exemplo na forma de soluções aquosas. Analogamente é também possível usar os alcanóis $H-R_2$ inferiores correspondentes (IIj; R_2 = alcoxi inferior) em excesso se somente os radicais X_2 são para serem convertidos no alcoxi R_2 inferior.

Os agentes de ligação à água são, por exemplo, óxidos de fósforo, tal como pentóxido de fósforo, sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino terrosos, tal como sulfato de sódio ou cálcio, halogenetos de metais alcalino terrosos, tal como cloreto de cálcio, ou carbodiimidas, tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

Os agentes básicos são, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, hidretos, amidas, alcanolatos inferior, carbonatos, di-alquilamidas inferior ou alquilsililamidas inferior, alquilaminas inferior, opcionalmente N-cicloalquilaminas alquiladas inferior, heterociclos básicos, hidróxidos de amónio e também aminas carbocíclicas. Podem mencionar-se os exemplos seguintes: hidróxido de sódio, hidreto, amida,

metanolato e etanolato, terc.-butanolato de potássio, carbonato de potássio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, hidreto de cálcio, trietilamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, piridina, hidróxido de benziltrimetilamónio e 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU). Para a preparação de compostos I nos quais pelo menos um dos radicais R_1 e R_2 é um grupo amino que é não substituído ou substituído como indicado, ou seus sais, pode ser usado de preferência em vez de um agente amónia básico adicional ou as aminas correspondentes $H-R_1$ (IIb; R_1 = amino substituído como indicado), os quais em tais casos são vantajosamente empregados em excesso.

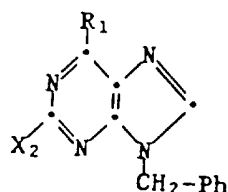
Numa forma preferida da variante processual a), para a preparação de compostos I nos quais R_1 é outro além do hidrogénio, ou seus sais, um composto de fórmula



na qual X_1 é um grupo de libertação nucleofugo, de preferência hidróxi ou halogénio, tal como cloro ou bromo, ou em especial para a preparação de compostos I ou seus sais nos quais R_1 é N,N-di-alkilamino inferior, um grupo sulfonilo, ou um tautómero, por exemplo um composto 1H-6-oxo correspondente, e/ou um seu sal reagiu com amónia ou uma amina de fórmula $H-R_1$ (IIb; R_1 = amino substituído como indicado) ou um seu sal para remover um composto X_1-H , sendo a reacção efectuada da maneira usual, por exemplo à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo numa gama de temperaturas de aproximadamente 20 a aproximadamente 250 °C, opcionalmente na presença de um solvente ou diluente inerte, por

exemplo da especie acima indicada, ou uma sua mistura, opcionalmente na presença de um agente básico, por exemplo da especie acima indicada, opcionalmente na presença de um agente de ligação à água, por exemplo da especie acima indicada, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto.

Noutra forma preferida da variante processual a), um composto de fórmula



(IIc),

na qual X₂ é um grupo de libertação nucleofugo, de preferencia hidroxil ou, em especial para a preparação de compostos I ou seus sais nos quais R₂ é N,N-di-alkilamino inferior, um grupo sulfonilo, ou um tautomero e/ou um seu sal, reagiu com um composto de fórmula H-R₂ (IIj), ou um seu sal, para remover um composto X₂-H.

A conversão de X₂ em compostos IIc, seus tautómeros e seus respectivos sais em R₂ (remoção de X₂-H) é efectuada da maneira usual, por exemplo como antes descrito para a conversão de compostos IIa, seus tautómeros e seus respectivos sais nos compostos I ou seus sais.

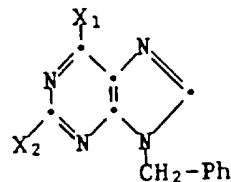
Noutra forma ainda preferida da variante processual a), para a preparação de compostos I nos quais R₁ é hidrogénio, ou seus sais, um composto IIa no qual X₁ é um grupo de libertação nucleofugo, de preferencia halogéneo, tal como cloro ou bromo, ou opcionalmente mercapto eterificado, tal como alquiltio inferior,



por exemplo metiltio, ou um seu tautomero e/ou seu sal, é reduzido.

Agentes de redução apropriados são, por exemplo, níquel Raney (em especial para a conversão de mercapto X_1 opcionalmente esterificado em hidrogénio R_1) e hidrogénio. A redução com níquel Raney é efectuada da maneira usual, por exemplo por reacção com um metal num álcool inferior, tal como metanol, com aquecimento, por exemplo numa gama de temperaturas de aproximadamente 20 a aproximadamente 140°C, de preferência de aproximadamente 50 a aproximadamente 100°C. A redução com hidrogénio é com vantagem efectuada na presença de um catalizador de hidrogenação. Catalizadores de hidrogenação apropriados são, por exemplo, elementos do sub-grupo VIII da Tabela Periódica de Elementos ou seus derivados, tal como paládio, platina, óxido de platina, ruténio, ródio, um halogeneto tris(trifenilfosfano)-ródio (I), por exemplo cloreto, como níquel Raney, sendo o catalizador opcionalmente suportado num suporte, tal como carvão activado, um carbonato ou sulfato de metal alcalino ou uma sílica gel. A hidrogenação catalítica é de preferência efectuada num solvente ou diluente polar, em especial num álcool inferior, tal como metanol, ou num ácido inorgânico forte, tal como um ácido halogenado, por exemplo ácido clorídrico, ou um ácido orgânico carboxílico forte, em especial ácido acético aquoso ou ácido acético glacial, com arrefecimento ou aquecimento, de preferência numa gama de temperaturas de aproximadamente -10 a aproximadamente +120°C, em especial à temperatura ambiente. A conversão mercapto X_1 opcionalmente esterificado em hidrogénio R_1 pode também ser efectuada por uma reacção, efectuada da maneira convencional, de um composto IIa correspondente com um fosfito tri-álcool inferior, por exemplo fosfito trietílico.

Noutra forma preferida da variante processual a),
partindo de um composto de fórmula



(IIId),

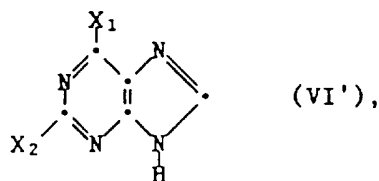
na qual cada um de X₁ e X₂ é um grupo de libertação nucleofugo da espécie acima descrita, de preferencia hidroxil ou, em especial para o preparação de compostos I ou seus sais nos quais R₁ e/ou R₂ são N,N-di-alquilamino inferior, um grupo sulfonilo ou, em especial para o preparação de compostos I ou seus sais nos quais R₁ é hidrogénio, um grupo mercapto opcionalmente eterificado ou, no caso de X₁ também halogénio, tal como cloro ou bromo, ou a partir de um seu tautomero e/ou um seu sal, em sucessão o grupo X₁ pode ser substituído por um radical R₁ e o grupo X₂ pode ser substituído por um radical R₂. Assim, por exemplo, de preferencia um composto IIId ou um seu tautomero e/ou seu sal pode em primeiro lugar reagir com amónia ou uma amina de fórmula H-R₁ (IIb; R₁ = amino substituído como indicado) ou um seu sal, ou, por exemplo, reduzido pela acção de níquel Raney ou por hidrogenação catalítica da espécie antes descrita, e o intermediário resultante IIc ou um tautomero e/ou seu sal podem ser convertidos num composto de fórmula I ou num seu sal, por reacção com um composto H-R₂ (IIj) ou um seu sal.

A conversão de X₁ e X₂ em compostos IIId, seus tautome-
ros e seus respectivos sais em R₁ e R₂, respectivamente, é
efectuada da maneira usual, por exemplo como antes descrito para
a conversão correspondente de compostos IIa e IIc, seus tautome-
ros e seus respectivos sais nos compostos I ou seus sais; o

intermediario IIc o qual é obtido no inicio a partir de IID não precisa de ser isolado mas reagiu ainda vantajosamente in situ, sem purificação adicional, para formar um composto I ou um seu sal.

Os compostos I Ib e IIj e seus respectivos sais são conhecidos.

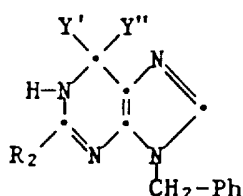
Os compostos IID nos quais X_1 e X_2 são hidroxí, tautomeros e/ou seus sais são também conhecidos ou podem ser analogamente fabricados por métodos conhecidos, por exemplo de acordo com a variante processual e) por reacção de um composto de fórmula



de qual X_1 e X_2 são hidroxí, ou um tautomero e/ou seu sal com um composto VII.

Os compostos IID nos quais X_1 e/ou X_2 são grupos de libertação nucleofugos além de hidroxí, ou tautomeros e/ou seus sais, podem ser obtidos por reacção, efectuada da maneira convencional, de um composto IID ($X_1=X_2$ =hidroxí) ou um tautomero e/ou seu sal com um composto de fórmula X_1-H e/ou X_2-H nos quais X_1 e X_2 são cada um um grupo de libertação nucleofugo além de hidroxí, por exemplo no caso de X_1 de preferencia halogénio ou mercapto opcionalmente eterificado, sendo também possível que os grupos de libertação halogénios sejam introduzidos da maneira análoga à acima descrita por reacção com um agente halogenante.

Os compostos IIa nos quais X_1 é halogénio, ou tautómeros e/ou seus sais, pode ser analogamente fabricados por métodos conhecidos, por exemplo de acordo com a reacção de um composto de fórmula



(IIe)

na qual Y' e Y'' são opcionalmente oxi X_3 funcionalmente modificado, ou um tautómero e/ou seu sal com um agente halogenante.

Opcionalmente oxi X_3 funcionalmente modificado em compostos IIe, seus tautómeros e seus respectivos sais é, por exemplo, tioxi ou imino não substituído ou substituído, mas de preferência oxi. Imino não substituído ou substituído é, por exemplo, um grupo $=N-R_1$, tal como imino, N-alquilamino inferior, N-dialquilimino ou N-alcancilimino inferior.

Os agentes halogenantes são, por exemplo, halogenetos de fósforo ou enxofre, tal como trihalogenetos de fósforo, pentahalogenetos de fósforo, oxitrihalogenetos de fósforo, halogenetos de tionilo ou halogenetos de sulfurilo, por exemplo tricloreto fosforoso, tribrometo fosforoso, pentacloreto fosforoso, oxitricloreto fosforoso, cloreto de tionilo ou cloreto de sulfurilo, mas podem também ser, por exemplo, ácidos halogenados, tal como cloretos ácidos, de ácido carbónico, por exemplo fosgénio.

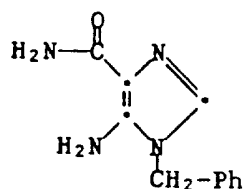
A reacção de um composto IIe ou um tautómero e/ou seu sal com um agente halogenante é efectuada sob as condições usuais

de reacção, por exemplo com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 200°C, e num solvente inerte, tal como um halo-alcano inferior, por exemplo tetraclorometano, mas de preferencia usando uma solução ou suspensão de composto IIe ou um tautomero e/ou seu sal num excesso do agente halogenante.

Os compostos IIa nos quais X_1 é um grupo de libertação nucleofugo além do halogénio, ou tautomeros e/ou seus sais, podem ser fabricados da maneira usual por reacção adicional de um composto IIa (X_1 = halogénio) ou um tautomero e/ou seu sal com um composto X_1-H no qual X_1 é um grupo de libertação nucleofugo além do halogénio, de preferencia mercapto opcionalmente eterificado.

Os compostos IIc ou tautomeros e/ou seus sais podem ser analogamente fabricados por métodos conhecidos a partir de compostos IId ou tautomeros e/ou seus sais por conversão de X_1 em R_1 , por exemplo na maneira acima descrita.

Um composto IIe no qual Y' e Y'' em conjunto são um grupo X_2 , de preferencia oxo, ou um tautomero e/ou seu sal podem ser obtidos, por exemplo, por reacção de um composto de fórmula



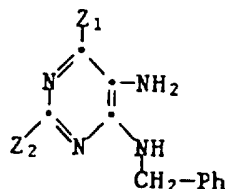
(IIf)

ou um seu sal com um composto de fórmula R_2-X (IIg), na qual X é o grupo funcional de um ácido carboxílico ou de um seu derivado funcional, por exemplo um grupo carboxi ou um grupo

alcoxicarbonilo inferior de fórmula $-C(=O)-O-Alq$ na qual Alq é alquilo inferior, tal como metilo, mas em especial um grupo halocarbonilo de fórmula $-C(=O)-Hal$ na qual Hal é halogénio, tal como cloro ou bromo, ou no qual X é um grupo amida de fórmula $-C(=O)-Am$, na qual Am é amino não substituído ou substituído, por exemplo amino, N-alquilamino inferior, tal como N-metilamino, ou N,N-di-alquilamino inferior, tal como N,N-dimetil- ou N,N-diisopropil-amino, ou um grupo ortoéster de fórmula $-C(O-Alq)_3$, na qual Alq é alquilo inferior, tal como etilo, ou opcionalmente com um seu sal, sob as condições de reacção usuais, por exemplo na presença de um agente de condensação, tal como um agente básico, e/ou com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 200°C.

é também possível, em compostos IIa, IIc e II d, por exemplo, antes de mais efectuar uma substituição para converter grupos de libertação menos bem apropriados em grupos de libertação mais bem apropriados, por exemplo para oxidar alquiltio inferior X_1 ou X_2 em alcanosulfonilo inferior, ou para eterificar mercapto X_1 ou X_2 em alquiltioinferior, e a seguir efectuar a reacção com os compostos IIb ou IIj respectivamente.

Os compostos IIa, IIc e II d, seus tautómeros e seus respectivos sais podem também ser vantajosamente ser produzidos de maneira análoga à acima descrita sob a variante processual d) por reacção de um composto correspondente de fórmula



(V'),

na qual Z₁ é um grupo de libertação nucleofugo X₁, e Z₂ é um grupo de libertação nucleofugo X₂ ou um radical R₂, ou na qual Z₁ é um radical R₁ e Z₂ é um grupo de libertação nucleofugo X₂, ou um seu sal com ácido fórmico ou um seu derivado reactivo de uma maneira análoga à descrita na variante processual d).

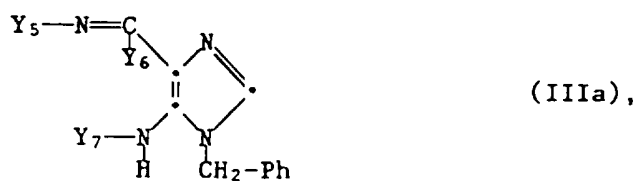
Amino Y não substituído ou alifaticamente substituído nos compostos de partida III, seus tautómeros e seus respectivos sais usados de acordo com a variante processual b) é, por exemplo, um dos grupos amino indicados antes na definição dos radicais R₁ e R₂, mas pode ser um grupo amino diferente, tal como anilino.

A eliminação do composto Y-H dos compostos III, seus tautómeros e seus respectivos sais é efectuada da maneira usual, por exemplo num solvente ou diluente inerte, por exemplo da espécie mencionada sob a variante processual a), por aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 250°C, de preferencia de aproximadamente 80 a aproximadamente 200°C, e/ou por tratamento com um ácido. Ácidos próprios para tal fim são, por exemplo, ácidos minerais ou anidridos ou seus sais acidicos, por exemplo ácidos halogenados, ácido sulfurico, hidrogeno sulfato de metal alcalino, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, pentóxido fosforoso, tricloreto fosforoso ou oxitricloreto fosforoso, ácidos ulfénocos organicos,

tal como ácido metanosulfónico ou ácido p-toluenosulfónico, ou ácidos carboxílicos ou seus anidridos ou halogenetos, tal como ácidos alcanóicos inferiores e seus anidridos ou halogenetos, por exemplo ácido acético, anidrido acético ou cloreto de acetilo, e também soluções ácidas tamponadas, por exemplo tampões fosfato ou acetato, ou hidrohaleto de bases azotadas, por exemplo cloreto de amónio ou de piridínio.

Numa forma preferida da variante processual b), por exemplo um composto III no qual Y é hidroxil, ou um tautómero e/ou seu sal, é convertido num composto I ou um seu sal por aquecimento de 100 a 200°C num solvente inerte, por exemplo uma amida de ácido alcanóico inferior, tal como acetamida, com a eliminação de um equivalente de água.

Devido ao facto de que os compostos III correspondentes estão prontamente disponíveis, a variante processual b) é em especial indicada para a preparação de compostos I nos quais R₁ é amino, ou os seus sais. Assim, os compostos de partida III desta estirpe, seus tautómeros e seus respectivos sais podem ser obtidos analogamente por métodos conhecidos e são de preferência fabricados in situ, por exemplo por ciclização de um composto de fórmula



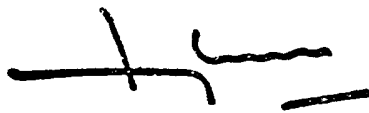
na qual quer Y₅ quer Y₇ são hidrogénio e Y₆ é um grupo de fórmula R₂-C(=X₃)-NH- (IIIb), ou Y₅ e Y₆ em conjunto são uma ligação adicional e Y₇ é um grupo de fórmula R₂-C(Y)(NH₂)- (IIIc), ou um

tautómero e/ou seu sal, o composto III ou um tautómero e/ou seu sal formado como intermediário e em geral reagindo ainda de acordo com o invento sem ser isolado.

Nos grupos de fórmula IIIb X_3 é opcionalmente oxo funcionalmente modificado, tal como oxo, tioxo, ou imino não substituído ou substituído, tal como imino, N-alquilimino inferior, N-cicloalquilimino ou N-alcanoilimino inferior, ou também N-benzoilimino não substituído ou substituído, N-alcanosulfonilimino inferior ou N-arilimino.

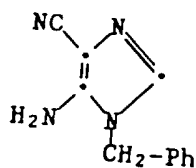
A ciclização dos compostos IIIa, seus tautómeros, e seus respectivos sais e opcionalmente a subsequente eliminação in situ de Y-H dos compostos resultantes III ou tautómeros e/ou seus sais é efectuada da maneira usual, por exemplo sob condições neutras, acidicas ou básicas, se necessário na presença de um agente ácido ou base, na presença de um solvente ou diluente inerte, à temperatura ambiente ou, de preferência, com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 250°C, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto. Os ácidos, agentes básicos e solventes ou diluentes inertes usados podem ser, por exemplo, os correspondentes agentes mencionados sob a variante processual a). Numa maneira especialmente vantajosa, no entanto, o solvente ou diluente inerte pode alternativamente ser um amido ácido alcanóico inferior, tal como acetamida.

Numa forma especialmente preferida do processo, por exemplo um composto IIIa no qual Y_5 quer Y_7 são hidrogénio e Y_6 é um grupo de fórmula $R_2-C(=O)-NH-$ (IIIb), ou Y_5 e Y_6 em conjunto são uma ligação adicional e Y_7 é um grupo de fórmula $R_2-C(OH)(NH_2)-$ (IIIc), ou um tautómero e/ou seu sal, é ciclizado por aquecimento durante várias horas, por exemplo numa gama de temperaturas de aproximadamente 80 a aproximadamente 200°C, num amido ácido



alcanóico inferior, tal como acetamida, e uma reacção adicional do composto III resultante no qual Y é hidroxil, ou um tautómero e/ou seu sal, ocorre sob condições de reacção in situ para obtermos o produto final desejado de fórmula I ou um seu sal. Numa maneira análoga os compostos IIIa correspondentes tendo grupos IIIb nos quais X_3 é imino, ou grupos IIIc nos quais Y é amino, ou tautómeros e/ou seus sais, podem ser ciclizados num solvente inerte, tal como haloalcano, por exemplo tetraclorometano, e reagem a seguir para formar compostos I ou seus sais.

Os compostos IIIa, seus tautómeros e seus respectivos sais são obtidos a partir de compostos de fórmula



(IIId)

ou seus sais por reacção com um composto de fórmula $R_2-C(=X_3)-NH_2$ (IIIe), no qual X_3 é opcionalmente oxo funcionalmente modificado, por exemplo da espécie descrita para o grupo IIIb, ou seus sais, sendo a operação efectuada analogamente a processos conhecidos, por exemplo à temperatura ambiente ou de preferéncia com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 250°C, sob condições neutrais, ácidas ou básicas, se necessário na presença de um agente ácido ou básico, por exemplo da espécie acima mencionada, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto. O solvente ou diluente inerte usado pode ser em especial um amido ácido alcanóico inferior, tal como uma acetamida.

Numa forma especialmente preferida do processo um composto IIIId ou um seu sal reagiu com um grande excesso de um composto IIIe (X_3 = opcionalmente oxo funcionalmente modificado, de preferencia oxo), por exemplo em acetamida (X_3 = oxo, R_2 = metilo), com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 200°C, para formar um composto IIIa ou um tautomero e/ou seu sal, actuando o reagente IIIe em simultaneo como solvente ou diluente.

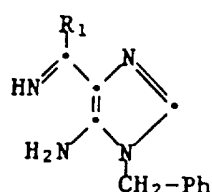
Vantajosamente, no entanto, os compostos IIIa, seus tautomeros e seus respectivos sais são também produzidos in situ e reagem ainda, sem isolamento, para formar compostos III ou tautomeros e/ou seus sais, os quais por sua vez reagem a seguir, da maneira acima descrita, em geral também in situ, para formar compostos I ou seus sais.

Assim, atraves da reacção num vaso, um composto IIIId ou um seu sal pode reagir, com aquecimento, com um grande excesso de um composto IIIe (X_3 = oxo opcionalmente funcionalmente modificado, de preferencia oxo), por exemplo em acetamida (X_3 = oxo, R_2 = metilo), e durante a reacção formar-se primeiro um composto IIIa ou um tautomero e/ou seu sal, após o que se efectua a ciclização para formar um composto III ou um tautomero e/ou seu sal in situ com a applicação continua de calor, e isto por sua vez é seguido por uma eliminacção in situ de um composto Y-H (Y = hidroxil) para obtermos um composto I (R_1 = amino, R_2 é, por exemplo, metilo) ou um seu sal.

A ciclização dos materiais de partida IV usados na variante processual c), seus tautomeros e seus respectivos sais em compostos I nos quais R_2 é amino, ou seus sais, é efectuada sob as condições de ciclização usuais, por exemplo da maneira

análoga à descrita na variante processual b) para a ciclização de compostos IIIa nos compostos III.

Os materiais de partida IV, seus tautómeros e seus respectivos sais podem ser obtidos analogamente a métodos conhecidos, por exemplo por reacção de um composto de fórmula



(IVa)

ou um tautómero e/ou seu sal com um composto de fórmula X₁-C≡N (IVb), na qual X₁ é um grupo de libertação nucleofugo, por exemplo da espécie descrita na variante processual a) para os grupos X₁, de preferéncia halogénio, tal como cloro ou bromo, ou amino livre, ou amino substituído como indicado para os radicais R₁ e R₂, sendo a reacção efectuada sob as condições usuais de reacção, por exemplo à temperatura ambiente ou com aquecimento, num solvente ou diluente inerte, por exemplo da espécie acima mencionada, opcionalmente na presença de um agente de condensação, por exemplo um agente básico, por exemplo da espécie acima mencionada, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto.

Numa forma preferida do processo os compostos IV ou tautómeros e/ou seus sais não são isolados mas são produzidos in situ e ciclizados de acordo com o invento, sem isolamento ou purificação adicional, para formar compostos I ou seus sais.

Os compostos IVa, seus tautómeros e seus respectivos sais podem ser produzidos analogamente a métodos conhecidos, por exemplo por reacção de um composto IIId ou um seu sal com um

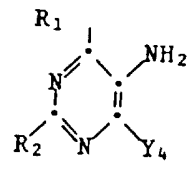
composto de fórmula $H-R_1$ (Iib) ou um seu sal sob as condições de reacção usuais.

Os derivados reactivos de ácido fórmico que podem ser usados como materiais de partida de acordo com a variante processual d) são, por exemplo, compostos de fórmula $HC(Y_1)(Y_2)(Y_3)$ (Va), na qual Y_1 e Y_2 em conjunto são oxo opcionalmente funcionalmente modificado, por exemplo oxo, tioxo ou imino não substituído ou substituído, tal como imino, N-alquilimino inferior, N-cicloalquilimino, N-alcanoilimino inferior, N-benzoilimino não substituído ou substituído, N-alcansulfínimino inferior ou N-arilimino, e Y_3 é alcoxi inferior, tal como metoxi, alquiltio inferior, tal como metiltio, mercapto, halogénio, tal como cloro ou bromo, ou amino não substituído ou substituído, tal como amino, N-alquilamino inferior ou N,N-di-alquilamino inferior, ou no qual Y_1 , Y_2 e Y_3 são cada um alcoxi, tal como metoxi ou etoxi, ou alquiltio inferior, tal como metiltio, compostos Va nos quais Y_1 , Y_2 e Y_3 são cada um metoxi ou etoxi, isto é sendo em especial preferido trimetilo e trietil ortoformato.

A reacção de um composto V ou um seu sal com ácido fórmico ou um seu derivado reactivo é efectuada analogamente a processos conhecidos sob as condições usuais de reacção, por exemplo num solvente ou diluente inerte ou numa sua mistura, à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente +20 a aproximadamente +150°C, de preferencia de aproximadamente +20 a aproximadamente +100°C, opcionalmente na presença de um agente acidico, por exemplo um dos ácidos indicados sob a avariante processual b), em especial um ácido organico sulfénico, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto.

Solventes e diluantes inertes apropriados são em especial os indicados na variante processual a), mas pode também ser vantajoso efectuar a reacção num excesso do componente ácido fórmico, por exemplo num excesso de trimetilo e trietil ortoformato.

Os materiais de partida V e seus sais são conhecidos ou podem ser obtidos analogamente a métodos conhecidos, por exemplo por reacção de um composto de fórmula



(Vb),

na qual Y₄ é um grupo de libertação nucleofugo, por exemplo um grupo da variante processual a), tal como halogénio, ou um seu sal com um composto de fórmula Ph-CH₂-NH₂ ou um seu sal, sendo a reacção efectuada sob as condições usualmente empregadas, por exemplo como indicado na variante processual a).

Os derivados Va e os compostos Vb e seus sais são conhecidos ou podem ser fabricados analogamente a métodos conhecidos.

Os sais dos materiais de partida VI usados nas variantes processuais e) são em especial sais metálicos, tal como sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de metal de transição, por exemplo sais de metal de transição farmacologicamente aceitáveis, por exemplo seus sais de zinco ou cobre.

Os grupos de libertação nucleofugos X_1 nos compostos VII são, por exemplo, os da espécie indicada na variante processual a) para os grupos X_1 .

A reacção de um composto VI com um composto VII é efectuada da maneira usual, por exemplo na presença de um agente de condensação básico ou, vantajosamente, pelo uso do componente de fórmula VI na forma de um dos seus sais metálicos, à temperatura ambiente ou, de preferencia, com aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 200°C, em especial de aproximadamente 50 a aproximadamente 150°C, num solvente ou diluente inerte, por exemplo da espécie mencionada antes, opcionalmente na presença de um catalizador de transferência de fase, por exemplo um sal de amónio quaternário, tal como brometo de tetrabutílamónio ou cloreto de benziltrimetilamónio, ou um sal fosfónio quaternário, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto. Agentes de condensação básicos apropriados são em especial agentes de condensação que formam sais com o componente VI, por exemplo os agentes básicos mencionados sob a variante processual a). Como mencionado, a conversão do componente VI num dos seus sais é com vantagem efectuada antecipadamente, por exemplo, por reacção com um dos agentes básicos mencionados. Especialmente apropriados são os materiais de partida VI e seus sais nos quais R_1 e R_2 são outros além do amino ou outros além do amino monossubstituído como indicado.

Os materiais de partida VI são conhecidos ou podem ser produzidos analogamente a métodos conhecidos, por exemplo analogamente à variante processual a) partindo dos compostos II correspondentes ou tautómeros e/ou seus sais que tem um átomo de hidrogénio na posição 9 em vez do substituinte $Ph-CH_2$. Os materiais de partida VII são conhecidos ou podem ser obtidos analogamente a métodos conhecidos.

Os grupos amino de protecção apropriados S_1 e S_2 num composto VIII usado como material de partida de acordo com a variante processual f) ou num seu sal, e métodos para a sua introdução e remoção são conhecidos do Estado da Ciência, o qual foi elaborado em detalhe, em especial como métodos gerais para a síntese de peptídeos [cf. por exemplo, Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, 4th Edition, Vol. 15/I e II, E. Wunsch (editor): Synthese von Peptiden (Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974)]. Especialmente apropriados são grupos de protecção amino do tipo benziloxicarbonilo nos quais o grupo benziloxicarbonilo pode ser substituído na metade aromática por halogénio, alcoxi inferior e/ou por alquilo inferior e em especial por nitro, tal como o grupo *p*-cloro- e *p*-bromobenziloxicarbonilo, *g*-metoxibenziloxicarbonilo, *g*-metilbenziloxicarbonilo e em especial o grupo *g*-nitrobenziloxicarbonil, ou alternativamente o grupo isonicotiniloxicarbonil, e além disso os grupos etoxicarbonilo que contem na posição β um grupo silil substituído por tres radicais hidrocarbono, tal como trifenilsilil, dimetil-terc.-butilsilil ou, especialmente, trimetilsilil, por exemplo um grupo β -(tri-alquilsilil inferior)etoxicarbonil, tal como β -(trimetilsilil)etoxicarbonil, e também grupos terc.-butoxicarbonilo e grupos análogos, e também os do tipo aralquilo, tal como benzidrido, di-(4-metoxi)benzidrido e trifenilmetil (tritilo), ou certos grupos aralcoxicarbonilo do tipo 2-(*g*-bifenilil)-2-propoxicarbonilo, os quais são descritos em CH-PS 509 266.

A conversão de S_1 em R_1 e/ou S_2 em R_2 , que equivale a dizer a remoção dos grupos de protecção amino S_1 e/ou S_2 , é efectuada da maneira usual, por exemplo da maneira tratada em detalhe na literatura mencionada, por exemplo por solvolise, tal como hidrolise suave, por exemplo tratamento com água sob condições neutras ou fracamente acidicas, por exemplo pela acção de ácidos minerais aquosos diluídos ou carboxílicos, por exemplo

ácido clorídrico diluído ou acético, pela acção de iões fluoreto, por exemplo por meio de um fluoreto de metal alcalino, ou por redução, por exemplo de acordo com as condições de redução indicadas na variante processual a).

Os compostos VIII e seus sais podem ser obtidos, por exemplo, analogamente às variantes processuais a) a e) partindo dos materiais de partida II, IIb, IIj, III, V e VI obteníveis da maneira usual os quais, em vez dos grupos amino R_1 e R_2 , tem um grupo de protecção amino S_1 ou S_2 .

Se necessário, quando efectuamos as reacções do processo de acordo com as variantes processuais a) a e), os grupos amino R_1 e/ou R_2 podem estar também na forma temporariamente protegida, por exemplo na forma dos grupos de protecção amino S_1 e/ou S_2 . A introdução e remoção de tais grupos S_1 e/ou S_2 é efectuada, por exemplo, de acordo com as condições indicadas na variante processual f).

Se o desejarmos, uma reacção de acordo com o processo pode também ser combinada com a remoção dos grupos de protecção amino S_1 e/ou S_2 , por exemplo a conversão do grupo X_1 mercapto opcionalmente eterificado em hidrogénio R_1 de acordo com a variante processual a) pode ser combinada com a remoção dos grupos de protecção S_2 de acordo com a variante processual f).

Os compostos de fórmula I obteníveis de acordo com o processo ou por algum outro método podem ser convertidos em compostos diferentes dos de fórmula I por conversão de uma ou mais variáveis de fórmula geral I noutras variáveis.

Por exemplo, os amino R_1 e/ou R_2 não substituídos nos compostos I podem ser convertidos em N-mono- ou

N,N-di-alkuilamino inferior, e N-mono-alkuilamino inferior R_1 e/ou R_2 podem ser convertidos em N,N-di-alkuilamino inferior, por exemplo pelo tratamento com um ester reactivo de um alcanol inferior, tal como um halogeneto de alquilo inferior, por exemplo um brometo ou iodeto de alquilo inferior, um alcansulfonato inferior, por exemplo metanosulfonato, um arilsulfonato não substituído ou substituído, tal como benzenesulfonato ou p-toluenosulfonato, ou um di-alkuil sulfato inferior, por exemplo dimetil sulfato, de preferéncia sob condições básicas, tal como na presença de solução de hidreto de sódio ou de uma solução de hidróxido de potássio e vantajosamente na presença de um catalizador de transferencia de fase, tal como brometo de tetrabutílamónio ou cloreto de benziltrimetilamónio. Com tal conversão é possível ou introduzir somente um grupo N-alkuil inferior ou, alternativamente, numa reacção de uma só etapa, para introduzir vários grupos N-alkuil inferior, em especial de 2 a 4 inclusive. É também possível numa reacção de etapas sucessivas com selecção apropriada dos componentes alquíl inferior introduzir diferentes grupos N-alkuil inferior em amino não substituído ou N-mono-alkuilamino inferior R_1 e/ou R_2 . De acordo com este método de N-alkuílação, em cada caso obtemos os compostos I nos quais os grupos N-alkuil inferior introduzidos na mesma etapa da reacção são todos os mesmos.

De maneira análoga é também possível um grupo N-alkuil inferior ser introduzido em N-(hidróxi-alkuil inferior)amino, N-monocicloalquilamino, N-mono(cicloalquil-alkuil inferior)amino e N-alcanoilamino inferior R_1 e/ou R_2 , origemem N-(hidróxi-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior, N-cicloalquil-N-alkuilamino inferior, N-(cicloalquil-alkuil inferior)-N-alkuilamino inferior e N-alcanoil inferior-N-alkuilamino inferior R_1 e/ou R_2 .

Analogamente, com a modificação apropriada correspondente dos componentes de alquilação é também possível converter amino R_1 e/ou R_2 não substituído em N-(alcoxi inferior-alkil inferior)amino R_1 e/ou R_2 pela introdução de um grupo N-(alcoxi inferior-alkil inferior), em N-(hidroxi-alkil inferior)amino R_1 e/ou R_2 pela introdução de um grupo N-(hidroxi-alkil inferior), em N-mono- ou N,N-di-cicloalkilamino R_1 e/ou R_2 pela introdução de um ou mais, em especial de 2 a 4 inclusive, grupo(s) N-cicloalkilo, ou em N-mono- ou N,N-di-(cicloalkil-alkil inferior)amino R_1 e/ou R_2 pela introdução de um ou mais, em especial de 2 a 4 inclusive, grupo(s) N-(cicloalkil-alkil inferior), e também para converter N-alkilamino inferior R_1 e/ou R_2 em N-(hidroxi-alkil inferior)-N-alkilamino inferior R_1 e/ou R_2 pela introdução de um grupo N-(hidroxi-alkil inferior), em N-cicloalkil-N-alkilamino inferior R_1 e/ou R_2 pela introdução de um grupo N-(cicloalkil-alkil inferior), e além disso para converter N-monocicloalkilamino R_1 e/ou R_2 em N,N-dicicloalkilamino R_1 e/ou R_2 por introdução de um grupo N-cicloalkilo bem como para converter N-mono(cicloalkil-alkil inferior)amino R_1 e/ou R_2 em N,N-di(cicloalkil-alkil inferior)amino R_1 e/ou R_2 pela introdução de um grupo N-(cicloalkil-alkil inferior).

Além disso, amino não substituído R_1 e/ou R_2 pode ser N-acilado, por exemplo convertido em N-alcanoilamino inferior R_1 e/ou R_2 por reacção com um ácido alcânico inferior, tal como ácido fórmico, acético ou propiónico, ou um derivado reactivo de um ácido, tal como um ácido halogenado, tal como cloreto ácido, um ester ou, em especial, um anidrido, por exemplo cloreto de acetilo ou anidrido acético. Analogamente, N-alkilamino inferior R_1 e/ou R_2 pode ser convertido em N-alcanoil inferior-N-alkilamino inferior R_1 e/ou R_2 . Nestas conversões é de novo possível ou introduzir somente um grupo N-acilo, ou N-acilar ambos amino ou N-alkilamino inferior R_1 e amino ou N-alkilamino inferior R_2 .

numa reacção de uma só etapa. É também possível por selecção apropriada dos agentes de acilação introduzir diferentes grupos N-acilo em amino não substituído ou N-alquilamino inferior R_1 e R_2 em reacção de etapas sucessivas. Em cada caso obtemos os compostos I nos quais os grupos N-acilo que são introduzidos na mesma etapa da reacção são todos os mesmos.

Também, N-alcanoilamino inferior R_1 e/ou R_2 pode ser convertido em amino não substituído R_1 e/ou R_2 , por exemplo por redução, que é permuta do(s) grupo(s) acilo por hidrogénio, para cujo fim os sistemas de redução usuais e as condições de reacção são apropriadas, por exemplo diborano, hidreto de alumínio lítio em tetrahydrofurano, éter dietílico ou dioxano, borohidreto de sódio/cloreto de cobalto (II), borohidreto de sódio/ácido trifluoroacético ou trihalossilanos, tal como triclorossilano. Além disso, N-alcanoilamino inferior R_1 e/ou R_2 podem também ser convertidos por hidrólise em amino não substituído R_1 e/ou R_2 , sendo a hidrólise efectuada sob condições de reacção usuais, por exemplo em solução aquosa, na presença de um agente básico, em especial, por exemplo, na presença de um hidróxido de metal alcalino ou alcanolato inferior, tal como hidróxido de sódio ou de potássio ou metanolato de sódio, de preferéncia num solvente ou diluente orgânico ou co-solvente e/ou com aquecimento, de preferéncia numa gama de temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C, em especial de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C. Nestes processos é possível, dependendo do numero de equivalentes de agente de redução ou do agente básico usado, para reduzir ou hidrolizar, respectivamente, somente um ou, se presente, ambos, grupo(s) acilo em amino não substituído R_1 ou R_2 , conforme o caso.

Além disso, N-mono-alquilamino inferior R_1 e/ou R_2 pode ser convertido em amino não substituído R_1 e/ou R_2 primeiro por

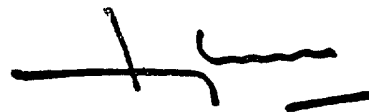
oxidação do grupo N-alquil inferior da maneira convencional no grupo N-alcanoil inferior e a seguir conversão do último da maneira indicada no grupo amino não substituído.

Halogênio ou alcoxi inferior R_2 pode ser convertido em radicais R_2 diferentes da maneira análoga à descrita na variante processual a) para a conversão dos radicais Z_1 e Z_2 em R_1 e R_2 respectivamente. Analogamente, o halogênio R_2 pode também ser permutado por alcoxi inferior R_2 .

Dependendo do número de átomos de carbono assimétricos, os novos compostos de fórmula I e seus sais podem formar estereoisômeros, por exemplo diastereômeros ou enantiômeros. Átomos de carbono assimétricos podem ocorrer, por exemplo em compostos I ou seus sais, nos radicais correspondentes alquil inferior R_2 .

As misturas de isômeros resultantes e misturas de diastereômeros podem ser separadas nos seus componentes com base nas suas diferentes propriedades físicas por métodos de separação físicos usuais, por exemplo por destilação, cristalização e/ou cromatografia.

As misturas resultantes de enantiômeros, por exemplo racematos, podem ser decompostas de acordo com métodos conhecidos nos enantiômeros, por exemplo por recristalização a partir de um solvente opticamente activo, cromatografia sobre adsorventes quiral, com a ajuda de microorganismos apropriados, por clivagem com enzimas específicos imobilizados, por meio da formação de compostos de inclusão, por exemplo usando éteres coroa quiral, em cujo processo é complexado somente um enantiômero, ou por conversão em sais diastereoisoméricos, por exemplo por reacção de um produto final racemato básico com um ácido opticamente activo, tal como ácido carboxílico, por exemplo ácido tartárico ou



maleico, ou ácido sulfônico, por exemplo ácido canforsulfônico, e separação da mistura diastereomérica obtida deste modo, por exemplo com base nas diferentes solubilidades, nos diastereoisômeros a partir dos quais pode ser libertado o enantiômero desejado pela ação dos agentes apropriados. Vantajosamente, o estereoisômero mais activo é isolado em cada caso.

Além disso, os compostos livre resultantes de fórmula I tendo centros básicos podem ser convertidos numa maneira conhecida per se em sais ácidos de adição, por exemplo por reacção de uma solução do composto livre num solvente ou mistura de solventes apropriados com um dos ácidos acima mencionados ou com uma sua solução ou com um permutador iónico apropriado.

Os sais ácidos de adição resultantes de compostos de fórmula I podem ser convertidos numa maneira conhecida per se nos compostos livres, por exemplo por tratamento com uma base, tal como um hidróxido de metal alcalino, um carbonato ou hidrogenocarbonato metálico, ou amónia, ou com um permutador iónico apropriado.

Os sais ácidos de adição resultantes de compostos de fórmula I podem ser convertidos numa maneira conhecida per se em sais ácidos de adição diferentes, por exemplo por tratamento de um sal de um ácido orgânico com um sal de metal apropriado, tal como um sal de sódio, bário ou prata, de um ácido num solvente apropriado no qual o sal inorgânico a ser formado é insolúvel e separa-se assim da mistura reagente.

Os novos compostos de fórmula I e seus sais podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos e/ou incluir outros solventes, por exemplo solventes opcionalmente usados para a cristalização de substâncias presentes na forma sólida.

Dependendo do processo e condições de reacção, os novos compostos de fórmula I podem ser obtidos na forma livre ou na forma dos seus sais.

Devido à relação muito próxima entre os novos compostos de fórmula I na forma livre e na forma dos seus sais, as referências anteriores e a seguir aos compostos livres de fórmula I devem, onde apropriado, incluir também os compostos livres correspondentes de fórmula I.

O invento diz também respeito às formas do processo no qual um dos compostos obteneveis como intermediário em qualquer etapa do processo é usado como material de partida e as etapas restantes são efectuadas, ou um material de partida é usado na forma de um sal ou, em especial, forma-se sob as condições de reacção.

O invento diz também respeito à preparação dos novos materiais de partida que foram especificamente desenvolvidos para a preparação de novos compostos de fórmula I, em especial à preparação da selecção de materias de partida resultantes em compostos de fórmula I referidos como sendo os preferidos, e ao seu uso como intermediarios.

O invento diz do mesmo modo respeito ao uso de novos compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, especialmente como farmacos, substancias activas, em especial anticonvulsivamente efectivas. Eles podem ser usados, de preferencia na forma de preparações farmaceuticas, num método para o tratamento profilático e/ou terapeutico do corpo animal ou humano, em especial como anti-convulsionantes, por exemplo para o tratamento de epilepsia.

O invento diz também respeito a um processo para a preparação de preparações farmacêuticas que contem um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como ingrediente activo.

Estas preparações farmacêuticas são preparações que contem uma quantidade terapêuticamente efectiva da substancia activa, opcionalmente em conjunto com adjuvantes inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, farmacêuticamente aceitáveis, e que são próprios para administração enteral, por exemplo oral, a animais de sangue quente. Preparações farmacêuticas em formas de dosagem unitária, tal como drageias, pastilhas, cápsulas ou supositórios e também ampolas, que contem o ingrediente activo em conjunto com diluentes, por exemplo lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina, e/ou lubrificantes, por exemplo sílica, talco, ácido esteárico ou seus sais, tal como estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietileno glicol, são portanto de preferéncia usados. As pastilhas podem também conter ligantes, por exemplo silicato de magnésio alumínio, amidos, tal como amido de milho, trigo, arroz ou araruta, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona e, se o desejarmos, desintegradores, por exemplo amidos, agar, ácido alginico ou um seu sal, tal como alginato de sódio, e/ou misturas efervescentes, adsorventes, substancias corantes, fragrantes e/ou adoçadores. Também, os novos compostos de fórmula I podem ser usados na forma de preparações parenteralmente administráveis ou na forma de soluções infusão. Tais soluções são de preferéncia soluções ou suspensões aquosas isotónicas, sendo possível, por exemplo no caso de preparações liofilizadas que contem o ingrediente activo sozinho ou em combinação com um suporte, por exemplo manitol, para estes serem preparados antes do uso. As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem conter adjuvantes, por exemplo preservativos,

estabilizadores, agentes molhantes e/ou emulsionantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. As novas preparações farmacêuticas que, se o desejarmos, podem conter outras substâncias farmacologicamente activas, são produzidas numa maneira conhecida per se, por exemplo por meio de processos convencionais de agitação, granulação, confeccionação, dissolução ou liofilização, e conter de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 100%, em especial de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, e no caso de liofilisatos até 100%, de ingrediente activo.

A dosagem pode depender de vários factores, tal como do modo de administração, espécies de animal de sangue quente, idade e/ou condição individual. No caso de administração oral, a dose diária administrada vai normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/Kg, e no caso de animais de sangue quente pesando aproximadamente 70 Kg vai de preferência de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 mg/Kg, sendo também possível administrar a dose diária em várias doses parciais.

Os compostos conhecidos de fórmula I, que estão cobertos pelas restrições acima mencionadas, podem do mesmo modo ser usados, de maneira análoga à acima descrita, na forma livre ou na forma de sais farmacêuticamente aceitáveis como substâncias activas, fármacos, em especial anticonvulsivamente efectivas, por exemplo, de preferência na forma das preparações farmacêuticas acima descritas, em qualquer um dos métodos de tratamento acima descritos; o invento diz respeito também aos correspondentes usos, métodos de tratamento e processos para a preparação de preparações farmacêuticas.

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar o invento acima descrito mas não pretendem de qualquer modo limitar o seu âmbito. As temperaturas são em graus Celsius.

Exemplo 1: Dissolvemos 3,31 g (16,8 mmol) de 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina em 60 ml de N,N-dimetilformamida. Juntamos à solução 4,16 g (30,2 mmol) de carbonato de potássio e 2,02 ml (16,8 mmol) de brometo de 2-fluorobenzilo. A mistura reagente é a seguir agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e a seguir juntamos água gelada e o conjunto é extraído três vezes com diclorometano. O conjunto das fases orgânicas é lavado duas vezes com água, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado por evaporação. O resíduo é cromatografado sobre sílica gel com tolueno/acetato de etilo (3:1) como eluente. O eluído é concentrado por evaporação e o resíduo obtido é recristalizado a partir de acetato de etilo/éter dietílico. Deste modo obtivemos 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina na forma de agulhas incolores tendo uma gama de fusão de 130 a 131°.

O 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina pode ser obtido, por exemplo, como se segue:

Convertemos xantina (2,6-dihidroxi-9H-purina) por reação com oxitricloreto fosforoso de acordo com G.B. Elion e G.H. Hitchings, *JU. Am. Chem. Soc.* 78, 3508 (1956) em 2,6-dicloro-9H-purina e o último reagiu com N,N-dimetilamina de acordo com J. A. Montgomery e L. B. Holum, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 404 (1958) para formar 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina.

Exemplo 2: Aquecemos 2,5 g (8,2 mmol) de 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina (Exemplo 1) e 10 ml de solução etanólica N-metilamina (16%) durante 120 horas de

80 a 85U numa autoclave. A mistura reagente é a seguir concentrada por evaporação sob pressão reduzida. O residuo é processado em diclorometano. A fase diclorometano é lavada duas vezes com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada por evaporação. O residuo é cromatografado sobre sílica gel com tolueno/acetato de etilo (10:1) como eluente. O eluido é concentrado por evaporação e o residuo obtido é recristalizado a partir de diclorometano/hexano. Deste modo obtivemos 6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina na forma de agulhas incolores tendo um ponto de fusão de 100 °.

Exemplo 3: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, usando amônia em vez de N-metilamina, obter a 2-amino-6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 197 a 198° (metanol/éter dietílico), sendo a mistura reagente aquecida durante 48 horas a 160°.

Exemplo 4: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, usando N-etilamina em vez de N-metilamina, obter a 2-(N-etilamino)-6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 76 a 77° (diclorometano/hexano), sendo a mistura reagente aquecida durante 160 horas de 90 a 95°.

Exemplo 5: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, usando N,N-dimetilamina em vez de N-metilamina, obter a 2,6-bis(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina, a qual tem um ponto de fusão de 127 ° (diclorometano/éter dietílico), sendo a mistura reagente aquecida durante 24 horas a 140°.

Exemplo 6: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 1 é também possível, usando 2-cloro-6-(N-metilamino)-9H-purina em vez de 2-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina, obter a 2-cloro-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 169 a 170° (metanol/éter dietílico).

O 2-cloro-6-(N-metilamino)-9H-purina pode ser obtido, por exemplo, por reação de 2,6-dicloro-9H-purina com N-metilamina de maneira análoga à descrita no Exemplo 1.

Exemplo 7: Dissolvemos 6,5 g (25,7 mmol) de 5-amino-2-cloro-4-[N-(2-fluorobenzil)amino]pirimidina à temperatura ambiente em 65 ml de trietil ortoformato. Juntamos 30 mg de ácido metanosulfônico à solução e a mistura reagente é a seguir agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. A mistura reagente é a seguir concentrada por evaporação e o resíduo é cromatografado sobre sílica gel com tolueno/acetato de etilo (3:1) como eluente. O eluído é concentrado por evaporação e o resíduo obtido é recristalizado a partir de diclorometano éter dietílico. Deste modo obtivemos 2-cloro-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina na forma de cristais incolores tendo uma gama de fusão de 103 a 104°.

O 5-amino-2-cloro-4-[N-(2-fluorobenzil)amino]pirimidina pode ser obtido, por exemplo, como se segue:

Uma mistura de 0,5 g (3,1 mmol) de 5-amino-2,4-dicloro-pirimidina [D. T. Hurst, Heterocycl. 22, 79 (1984)], 0,35 ml (3,1 mmol) de 2-fluorobenzilamina e 0,46 ml (3,4 mmol) de trietilamina em 8 ml de 1-butanol é aquecida sob refluxo durante 24 horas. A mistura reagente é a seguir arrefecida a 0°. A suspensão de cor bege resultante é filtrada com sucção e a pasta filtrada é lavada com ciclohexano e suspensa em água durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação. A suspensão é de novo filtrada com

sucção e a pasta filtrada é seca sob um vácuo elevado a 100° sobre decaóxido tetrafosfórico. Deste modo obtivemos 5-amino-2-cloro-4-[N-(2-fluorobenzil)amino]-pirimidina na forma de cristais de cor bege tendo uma gama de fusão de 224 a 225°.

Exemplo 8: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, por reacção de 2-cloro-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina (Exemplo 7) com N-metilamina obter a 9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de ponto de fusão de 184 a 185 ° (metanol/éter dietílico), sendo a mistura reagente aquecida durante 24 horas de 80 a 85°.

Exemplo 9: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, usando 2-cloro-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina (Exemplo 7) com N,N-dimetilamina, para obter a 2-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 112 a 113° (metanol/éter dietílico), sendo a mistura reagente aquecida durante 24 horas de 80 a 85°.

Exemplo 10: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, por reacção de 2-cloro-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina (Exemplo 6) com amónia, obter a 2-amino-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de ponto de fusão de 207 a 208 °.

Exemplo 11: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 10 é também possível, por reacção com N-metilamina em vez de amónia, para obter a 2,6-bis(N-metilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 170 a 171°.

Exemplo 12: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 10 é também possível, por reacção com N,N-dimetilamina em vez de amónia, obter a

2-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de ponto de fusão de 180 a 181 °.

Exemplo 13: Numa maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 12 é também possível obter a 2,6-diamino-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina.

Exemplo 14: Numa maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 12 é também possível obter a 6-amino-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina.

Exemplo 15: Numa maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 12 é também possível obter a 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina.

Exemplo 16: Numa maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 12 é também possível obter a 2-(N-etilamino)-6-amino-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina.

Exemplo 17: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 1 é também possível, por reacção de 2-cloro-6-(N-metilamino)-9H-purina (Exemplo 6) com brometo de 2,6-difluorobenzilo obter a 2-cloro-9-(2,6-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem um ponto de fusão de 194 a 195 ° (metanol/éter dietílico).

Exemplo 18: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 17 é também possível, por reacção de 2-cloro-6-(N-metilamino)-9H-purina (Exemplo 6) com cloreto de 2-benzilo, para obter a 2-cloro-9-(2-clorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 203 a 204 ° (N,N-dimetilformamida/éter dietílico).

Exemplo 19: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, por reação de 2-cloro-9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina (Exemplo 17) com N,N-dimetilamina, obter a 9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-6-(N-metilamino)-9H-purina, a qual tem uma gama de ponto de fusão de 196 a 199 ° (metanol), sendo a mistura reagente aquecida a 140° durante 24 horas.

Exemplo 20: Numa maneira análoga à descrita no Exemplo 2 é também possível, por reação de 2-cloro-9-(2-clorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina (Exemplo 18) com N-metilamina, para obter a 2,6-bis(N-metilamino)-9-(2-clorobenzil)-9H-purina, a qual tem uma gama de fusão de 151 a 152°, sendo a mistura reagente aquecida a 120° durante 20 horas.

Exemplo 21: é também possível obter os compostos seguintes de maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 20 usando os materiais de partida apropriados contendo 2-clorobenzilol:

2-cloro-9-(2-clorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina; 9-(2-clorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-2-(N-metilamino)-9H-purina;
2-amino-9-(2-clorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina; 2-(N-metilamino)-9-(2-clorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
9-(2-clorobenzil)-2-(N-dimetilamino)-9H-purina; 9-(2-clorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina; 2,6-bis-(N,N-dimetilamino)-9-(2-clorobenzil)-9H-purina; 2-amino-9-(2-clorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina; 9-(2-clorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-6-(N-metilamino)-9H-purina; 2,6-diamino-9-(2-clorobenzil)-9H-purina; 6-amino-9-(2-clorobenzil)-2-(N-dimetilamino)-9H-purina; 6-amino-9-(2-clorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-9H-purina; 2-(N-metilamino)-6-amino-9-(2-clorobenzil)-9H-purina e 2-cloro-9-(2-clorobenzil)-9H-purina.

Exemplo 22: é também possível obter os compostos seguintes de maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 20 usando os materiais de partida apropriados contendo 2,6-difluorobenzilo:

2-cloro-9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-2-(N-metilamino)-9H-purina;
2-amino-9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
2-(N-etilamino)-9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N-dimetilamino)-9H-purina;
9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
2,6-bis(N,N-dimetilamino)-9-(2,6-difluorobenzil)-9H-purina;
2-amino-9-(2,6-difluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina;
2,6-bis(N-metilamino)-9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-6-(N-metilamino)-9H-purina;
2,6-diamino-9-(2,6-difluorobenzil)-9H-purina;
6-amino-9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N-dimetilamino)-9H-purina;
6-amino-9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-9H-purina;
2-(N-etilamino)-6-amino-9-(2,6-difluorobenzil)-9H-purina e 2-cloro-9-(2,6-difluorobenzil)-9H-purina;

Exemplo 23: Os compostos seguintes podem ser obtidos de maneira análoga à descrita nos Exemplos 1 a 22:

6-(N-acetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina;
6-(N-acetilamino)-9-(2-clorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina e
6-(N-acetilamino)-9-(2,6-difluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina.

Exemplo 24: Pastilhas contendo cada uma 50 mg do ingrediente activo, por exemplo 6-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, podem ser produzidas como se segue:

Composição (para 10.000 pastilhas):

ingrediente activo	500,0 g
lactose	500,0 g
amido da batata	352,0 g
gelatina	8,0 g
talco	60,0 g
estearato de magnésio	10,0 g
dióxido de silício (altamente dispersado)	20,0 g
etanol	q.s.

O ingrediente activo é misturado com a lactose e 292 g de amido da batata, e a mistura é humedecida com uma solução alcoólica da gelatina e granulada através de um peneiro. Após o granulado ter sido seco, o resto do amido da batata, o talco, o estearato de magnésio e o dióxido de silício altamente dispersado são misturados e a mistura é comprimida para formar pastilhas pesando cada uma 145,0 mg e contendo 50,0 mg de ingrediente activo as quais, se desejado, podem ser fornecidas com xanifros de divisão para ajustamento apertado das doses.

Exemplo 25: Pastilhas revestidas por filme contendo cada uma 200 mg do ingrediente activo, por exemplo 6-(N,N-dimetil-amino)-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, podem ser produzidas como se segue:

Composição (para 500 pastilhas):

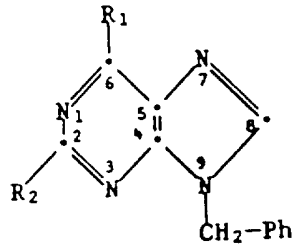
ingrediente activo	100,00 g
lactose	100,00 g
amido de milho	70,00 g
talco	8,50 g
estearato de cálcio	1,50 g
hidroxipropilmetilcelulose	1,18 g
goma laca	0,32 g
água	q.s.
diclorometano	q.s.

O ingrediente activo, a lactose e 40 g de amido de milho são misturados e humedecidos com uma pasta produzida a partir de 15 g de amido de milho e água (com aquecimento), e granulado. O granulado é seco, e o resto do amido de milho, o talco e o estearato de cálcio são adicionados e misturados com o granulado. A mistura é comprimida para formar pastilhas (peso 500 mg) e as pastilhas são revestidas por um filme com uma solução de hidroxipropilmetilcelulose e a goma laca em diclorometano; peso final da pastilha revestida a filme: 563 mg.

Exemplo 26: Numa maneira análoga à descrita nos Exemplos 24 e 25 é também possível produzir preparações farmacêuticas contendo um composto diferente de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo de acordo com os Exemplos 1 a 23.

Reivindicacões

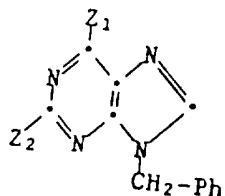
1ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula



(I),

na qual Ph é um radical fenilo substituído por halogéneo, R₁ é hidrogénio ou um grupo amino livre ou um grupo amino que é alifaticamente, cicloalifaticamente, cicloalifaticamente-alifaticamente substituído e/ou por acilo, e R₂ é halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior, um grupo amino livre que é alifaticamente, cicloalifaticamente, cicloalifaticamente-alifaticamente substituído e/ou por acilo, com a condição de que R₂ é outro além de halogéneo quando Ph é um radical da fórmula -N(R₁₁)(R₁₂) (Ia) na qual ou R₁₁ é hidrogénio, metilo ou etilo e R₁₂ é hidrogénio, metilo, hidroximetilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclopropilmetilo, ou R₁₁ é hidrogénio e R₁₂ é metoximetilo, e com a condição adicional de que R₂ é outro além do cloro quando Ph é outro e 3-clorofenilo, 4-clorofenilo ou 3,4-diclorofenilo e R₁ é N,N-dimetilamino, e os novos compostos de fórmula I nos quais Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-metilamino ou N,N-dimetilamino e R₂ é cloro, e os seus sais em cada caso; caracterizado por compreender:

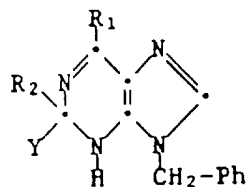
a) num composto de fórmula



(II),

na qual Z₁ é um grupo de libertação nucleofugo X₁ e Z₂ é um grupo de libertação nucleofugo X₂ ou um radical R₂, ou na qual Z₁ é um radical R₁ e Z₂ é um grupo de libertação nucleofugo X₂, ou num tautômero e/ou seu sal, convertendo Z₁ em R₁ e/ou Z₂ em R₂, ou

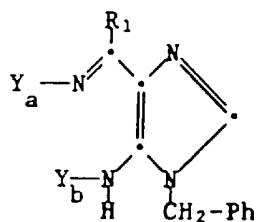
b) eliminação do composto Y-H a partir de um composto de fórmula



(III),

na qual Y é hidroxil, mercapto ou amino não substituído ou alifaticamente substituído, ou a partir de um tautômero e/ou seu sal, ou

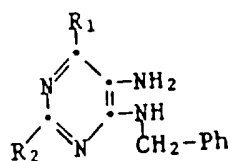
c) para a preparação de um composto de fórmula I no qual R₂ é amino, ou um seu sal, ciclização de um composto de fórmula



(IV),

na qual um dos radicais Y_a e Y_b é ciano e o outro é hidrogénio, ou um tautómero e/ou seu sal, ou

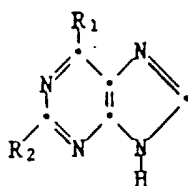
d) reacção de um composto de fórmula



(V)

ou um seu sal com ácido fórmico ou um seu derivado reactivo, ou

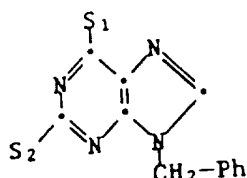
e) reacção de um composto de fórmula



(VI)

ou um seu sal com um composto de fórmula X_1-CH_2-Ph (VII), na qual X_1 é um grupo de libertação nucleofugo, ou

f) para o fabrico de um composto I no qual pelo menos um dos radicais R_1 e R_2 é amino, ou um seu sal, num composto de fórmula



(VIII).

na qual S_1 é um grupo amino de protecção e S_2 é um grupo amino de protecção ou um radical R_2 , ou S_1 é um radical R_1 e S_2 é um grupo amino de protecção, ou um seu sal, convertendo S_1 em R_1 e/ou S_2 em R_2 , e, se o desejarmos, em cada caso separação de uma mistura isomérica que pode ser obtida de acordo com o processo nos seus componentes e isolamento do isómero de fórmula I, convertendo um composto I obtível de acordo com o processo ou por outro método num diferente composto I, conversão de um composto livre I obtível de acordo com o processo num sal ou um sal de um composto I obtível de acordo com o processo num composto livre I ou num sal diferente do composto I, e/ou separação de uma mistura estereoisomérica que pode ser obtida de acordo com o processo nos estereoisómeros e isolamento do estereoisómero desejado.

28 - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é um radical fenilo substituído por halogéneo, R_1 é hidrogénio, amino, N-mono- ou N,N-di-alquilamino inferior, N-(alcoxi inferior-alquil inferior)amino, N-(hidroxi-alquil inferior)amino, N-(hidroxi-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-cicloalquilamino, N-cicloalquil-N-alquilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-(cicloalquil-alquil inferior)amino,

N-(ciclo-alquil-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-alcancilamino inferior ou N-alcancil inferior-N-alquilamino inferior, e R_2 é halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, N-mono- ou N,N-di-alquilamino inferior, N-(alcoxi inferior-alquil inferior)amino, N-(hidroxi-alquil inferior)amino, N-(hidroxi-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-cicloalquilamino, N-cicloalquil-N-alquilamino inferior, N-mono- ou N,N-di-(cicloalquil-alquil inferior)amino, N-(cicloalquil-alquil inferior)-N-alquilamino inferior, N-alcancilamino inferior ou N-alcancil inferior-N-alquilamino inferior, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R_2 é cloro, ou um seu sal em cada caso.

3a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é 2-, 3- ou 4-halofenilo, 2,3-, 2,5- ou 2,6-dihalofenilo, ou 2,3,6- ou 2,5,6-trihalofenilo, em que o halogéneo pode em cada caso ser halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, R_1 é hidrogénio, amino, N- C_1 - C_4 alquilamino, N,N-di- C_1 - C_4 alquilamino, N- C_3 - C_6 cicloalquilamino ou N-alcancilamino inferior, e R_2 é halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 alquil, amino, N- C_1 - C_4 alquilamino, N,N-di- C_1 - C_4 alquilamino, N- C_3 - C_6 cicloalquilamino ou N-alcancilamino inferior, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R_2 é cloro, ou um seu sal em cada caso.

4a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é 2-halofenilo ou 2,6-dihalofenilo, em que o halogéneo pode

em cada caso ser halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, R_1 é hidrogénio, amino, $N-C_1-C_4$ alquilamino, N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, ou N -alcancilamino inferior, e R_2 é halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, $N-C_1-C_4$ alquilamino ou N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N -metilamino ou N,N -dimetilamino, e R_2 é cloro, ou um seu sal em cada caso.

58 - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é hidrogénio, amino, $N-C_1-C_4$ alquilamino ou N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, e R_2 é halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, amino, $N-C_1-C_4$ alquilamino ou N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N -metilamino ou N,N -dimetilamino, e R_2 é cloro, ou um seu sal em cada caso.

68 - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é $N-C_1-C_4$ alquilamino ou N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, e R_2 é halogéneo tendo um número atômico até 35 inclusive, amino, $N-C_1-C_4$ alquilamino ou N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R_1 é N -metilamino ou N,N -dimetilamino, e R_2 é cloro, ou um seu sal em cada caso.

78 - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, tomando em consideração as condições mencionadas na Reivindicação 1, Ph é 2-fluorofenilo, R_1 é N,N -di- C_1-C_4 alquilamino, e R_2 é halogéneo

tendo um número atômico até 35 inclusive, amino, N-C₁-C₄ alquil-amino, ou um novo composto de fórmula I no qual Ph é 2-fluorofenilo ou 2,6-difluorofenilo, R₁ é N-metilamino ou N,N-dimetilamino, e R₂ é cloro, ou um seu sal em cada caso.

8a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I na qual, Ph é 2-fluoro-fenilo, R₁ é N,N-di-C₁-C₄ alquilamino, e R₂ é N-di-C₁-C₄ alquilamino, ou um seu sal.

9a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-cloro-6-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

10a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 6-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

11a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Amino-6-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)9H-purina ou um seu sal.

12a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(N-Etilamino)-6-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

13a - processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2,6-Bis(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

14a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Cloro-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

15a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Cloro-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

16a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

17a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

18a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Amino-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

19a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2,6-Bis(N-metilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

20a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(N,N-Dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

21a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2,6-Diamino-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

22a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Cloro-9-(2-fluorobenzil)-6-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

23a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 6-Amino-9-(2-fluorobenzil)-2-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

24a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-Cloro-9-(2-clorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

25a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 6-Amino-2-(N,N-dimetilamino)-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

26a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 9-(2,6-Difluorobenzil)-2-(N,N-dimetilamino)-6-(N-metilamino)-9H-purina ou um seu sal.

27a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2-(N-Etilamino)-6-amino-9-(2-fluorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

28a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar 2,6-Bis(N-metilamino)-9-(2-clorobenzil)-9H-purina ou um seu sal.

29a - Processo para a preparação de uma preparação farmacêutica, caracterizado por compreender o processamento de um composto obtível de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 28 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável numa preparação farmacêutica contendo desde 0,1 até 100 % inclusive de ingrediente activo, opcionalmente com a mistura de auxiliares farmacêuticos usuais.

30a - Processo para a preparação de uma preparação farmacéutica, caracterizado por compreender o processamento de um composto obténivel de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 e 7 a 28 ou um seu sal farmacéuticamente aceitável numa preparação farmacéutica contendo desde 0,1 até 100 % inclusive de ingrediente activo, opcionalmente com a mistura de auxiliares farmacéuticos usuais.

31a - Processo para a preparação de uma formulação farmacéutica, caracterizado por compreender o processamento de um composto obténivel de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 28 ou um seu sal farmacéuticamente aceitável numa preparação farmacéutica contendo desde 1 até 50 % inclusive de ingrediente activo, opcionalmente com a mistura de auxiliares farmacéuticos usuais.

32a - Processo para a preparação de uma formulação farmacéutica, caracterizado por compreender o processamento de um composto obténivel de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 e 7 a 28 ou um seu sal farmacéuticamente aceitável numa preparação farmacéutica contendo desde 1 até 50 % inclusive de ingrediente activo, opcionalmente com a mistura de auxiliares farmacéuticos usuais.

33a - Processo para a preparação de uma formulação farmacéutica anticonvulsivamente eficaz de acordo com qualquer uma das Reivindicações 29 a 32, caracterizado pelo facto de se escolher um ingrediente activo anticonvulsivamente eficaz.

34a - Processo para a preparação de uma formulação farmacéutica anticonvulsivamente eficaz de acordo com qualquer uma das Reivindicações 30 ou 32, caracterizado pelo facto de se escolher um ingrediente activo anticonvulsivamente eficaz.

35a - Método para o tratamento terapeutico do corpo humano, caracterizado pela administração de um composto obtenivel de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 28 ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou de uma formulação farmacologica mencionada em qualquer uma das Reivindicações 29 a 34, sendo a dose diária desde 70 mg até 2,1 g inclusive.

36a - Método para o tratamento terapeutico do corpo humano, caracterizado pela administração de um composto obtenivel de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 28 ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou de uma formulação farmacologica mencionada em qualquer uma das Reivindicações 29 a 34, sendo a dose diária desde 100 mg até 3,0 g inclusive.

37a - Método de acordo com a Reivindicação 36 ou 37 para o tratamento terapeutico de convulsões de várias origens, por exemplo epilepsia.

Lisboa, 4 de Outubro de 1980



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDEIRO, 10-A, 1.^o
1200 LISBOA