

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93 677

NOME: RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., húngara, industrial e comercial, com sede em 19-21., Gyömrői ut., 1103 Budapest, Hungria

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIO-URACILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

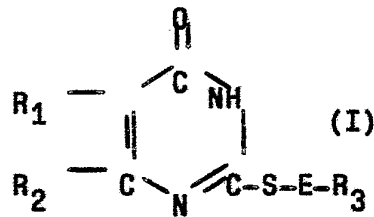
INVENTORES: GÁBOR ZÓLYMI, FERENC ANDRÁSI, PÁL BERZSENYI, ELEMÉR EZER, TIBOR HASKÓ, ERNÓ KOLTAI, ERZSÉBET FAIGLNÉ BIRKÁS, JUDIT MATUZ, LAJOS TOLDY, LÁSZLÓ SEBESTYÉN, ZSUZSANNA FITTLER, KATALIN SÁGHY, LÁSZLÓ SZPORNÝ e PÉTER ARÁNYI

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883. na Hungria em 06 de Abril de 1989, sob o Nº 1653/89

Wifama

R E S U M O

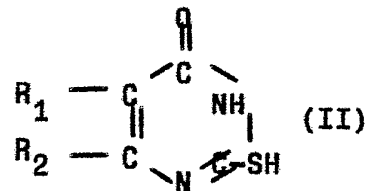
A invenção refere-se ao processo para a preparação de derivados de tio-uracilo de fórmula geral (I)



na qual

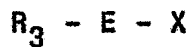
R₁, R₂, R₃ e E têm as significações indicadas nas reivindicações assim como dos seus sais de adição de ácido e formas tautoméricas que compreende

a) a reacção de um composto de fórmula geral (II)



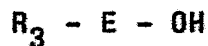
com um composto de fórmula geral (III)

(III)



ou com um dos seus sais de adição de ácido; ou

b) a reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (IIIa)



em meio ácido e

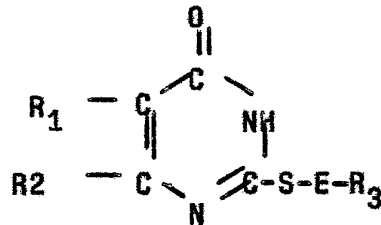
a transformação da base assim obtida num sal de adição de ácido ou um sal assim obtido na correspondente base.

Wifama

- 3 -

Os compostos de acordo com a invenção possuem uma acção de inibição da secreção do ácido gástrico e efeitos citoprotectores e são úteis no tratamento de úlceras do sistema gastrointestinal.

A presente invenção refere-se a novos compostos derivados de tio-uracilo de fórmula geral (I)



na qual

R_1 e R_2 representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogéneo, ou um grupo alquilo em C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo em C_1-C_4 , piridilo ou piridil-alquilo em C_1-C_4 ;

E significa uma cadeia hidrocarbonada saturada, linear ou ramificada, contendo 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo alcanoilamino em C_2-C_5 ; N-alcanoilo em C_2-C_5 -alquilo em C_1-C_4 -amino ou di-(alquilo em C_1-C_4)-amino e opcionalmente substituído ainda por halogéneo, alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 ou alcanoil-

Wifama - 4 -

oxi em C₂-C₅; ou um grupo piridilo opcionalmente monosubstituído ou polisubstituído por halogéneo, alquilo em C₁-C₄, alcoxi em C₁-C₄, alcanoiloxi em C₂-C₅ ou fenil-alcoxi em C₁-C₄, assim como aos seus sais de adição de ácido e as composições farmacêuticas que os contêm.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem propriedades farmacológicas valiosas, nomeadamente inibem a secreção de ácido gástrico e exercem um efeito citoprotector.

Num grupo preferido de compostos de fórmula geral (I), R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogéneo, um grupo metilo, etilo ou fenilo; R₃ representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um radical di-(alquilo em C₁-C₄)-amino, por exemplo dimetilamino ou dietilamino; e E representa um grupo metileno.

Num outro grupo preferido de compostos de fórmula geral (I) R₁ e R₂ representam independentemente um do outro, um átomo de hidrogéneo, um grupo metilo, etilo ou fenilo; e R₃ significa um grupo 2-piridilo não substituído ou substituído na posição orto, meta e/ou para por um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi.

Compostos particularmente preferidos de fórmula geral (I) são 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona, 2-(2-dimetilamino benzil)-tio-5-etil-6-metil-4(3H)-pirimidinona e 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-4(3H)-pirimidinona.

Sabe-se que substâncias que inibem a secreção de ácido gástrico apresentam a maior importância no tratamento de úlceras gastrointestinais.



Um tipo destes compostos é representado por fármacos que bloqueiam os receptores H-2 (histamina-2) (por exemplo, cimetidina ou ranitidina); um outro tipo envolve compostos que exercem o seu efeito através da inibição da enzima H^+/K^+ -ATP-ase. A maior parte das substâncias deste último tipo são derivados de benzimidazol. Tais compostos foram descritos por exemplo, nos Pedidos de Patentes Europeias Publicadas N^os 0.005.129 e 0.204.215 bem como nas Memórias Descritivas das Patentes Norte Americanas N^os 4.045.564, 4.359.465 e 4.472.409. Um destes compostos, nomeadamente Omeprazole (quimicamente 2-[[3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)-metil]-sulfinil]-5-metoxi-1H-benzimidazole) foi introduzido recentemente na terapia. Entre os compostos que apresentam um efeito semelhante foram descritos derivados de imidazol condensados com vários grupos heterocíclicos (por exemplo na Memória Descritiva das Patentes Europeias N^os 0.234.485 e 0.262.845) bem como derivados de oxazol, tiazol, e imidazol substituídos (na Memória Descritiva da Patente Europeia publicada com o N^o 0.262.845) bem como compostos de imidazol, triazol, e tetrazol (na Memória Descritiva do Pedido da Patente Japonesa publicada N^o 62-207270).

O objectivo da presente invenção é proporcionar novos compostos que atinjam ou ultrapassem o efeito das substâncias até agora conhecidas que inibem a secreção de suco gástrico sem induzirem efeitos secundários prejudiciais mas exercendo uma acção citoprotectiva significativa.

No decorrer das investigações efectuadas pela Requerente, descobriu-se que os novos derivados de tio-uracilo de fórmula geral (I) de acordo com a invenção que contêm uma estrutura química diferente da dos compostos conhecidos, inibem excelentemente a secreção de ácido gástrico tanto provocada como espontânea em ensaios com animais e alguns deles apresentam

Vifama

- 6 -

também um efeito citoprotector, enquanto os valores de toxicidade são mais vantajosos.

De acordo com um outro aspecto da invenção, proporciona-se um processo para a preparação de novos compostos de fórmula geral (I)

na qual

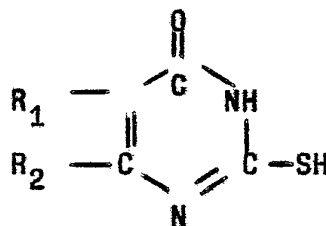
R_1 e R_2 representam independentemente ou do outro um átomo de hidrogéneo, um grupo alquilo em C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo em C_1-C_4 , piridilo ou piridil-alquilo em C_1-C_4 ;

E representa uma cadeia hidrocarbonada saturada linear ou ramificada que contém 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo alcanoilo em C_2-C_5 -amino, N-alcanoil- C_2-C_5 -N-alquilamino em C_1-C_4 ou di-(alquilo em C_1-C_4)-amino e opcionalmente ainda substituído por um halogéneo, um grupo alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 ou um grupo piridilo opcionalmente monossubstituído ou polissubstituído por um átomo de halogéneo, um grupo alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 , alcanoiloxi em C_2-C_5 , ou fenil-alcoxi em C_1-C_4

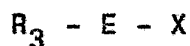
bem como dos seus sais de adição de ácido, que compreende:

a) fazer-se reagir um composto de fórmula geral (II)



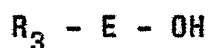
W. J. ... - 7 -

na qual R_1 e R_2 são como acima se definiu, com um composto de fórmula geral (III)



na qual R_3 e E estão como se definiu acima e X significa um grupo de fácil eliminação, ou com um dos seus sais de adição de ácido; ou

- b) fazer-se reagir um composto de fórmula geral (II), na qual R_1 e R_2 são como se definiu acima com um composto de fórmula geral (IIIa)



na qual R_3 e E são como se definiu acima, num meio ácido

e, se desejado, transformar-se uma base assim obtida no seu sal de adição de ácido mediante reacção com um ácido ou, inversamente, transformar-se um sal assim obtido na base correspondente.

A expressão "grupo facilmente eliminável" (grupo X) pretende-se que inclua grupos que, de acordo com a definição aceite na literatura (T.A. Geissman : Principles of Organic Chemistry, 3ª Edição, W.H. Freeman, Londres, 1968) são relativamente fáceis de eliminar sob a acção de um agente nucleofílico. Tais grupos facilmente elimináveis são por exemplo: halogéneos, principalmente cloro, bromo e iodo; bem como grupos sulfoniloxi tais como grupos alcanossulfoniloxi de baixo peso molecular e opcionalmente grupos de benzenossulfoniloxi substituídos. Assim, de preferência, X significa cloro, o grupo metanossulfoniloxi ou 4-toluenossulfoniloxi.

De acordo com uma forma de realização preferida do processo a) de acordo com a invenção, um sal de adição de ácido do composto de fórmula geral (III) é dissolvido num solvente aprótico polar, de preferência, em N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo ou acetonitrilo e os reagentes reagem numa solução homogênea, opcionalmente, em presença de um agente de ligação de ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo, carbonato de potássio, piridina ou acetato de sódio. Pelo que respeita ao isolamento do produto, deve considerar-se que se forma 1 mole de ácido durante a reacção que é adequadamente neutralizada quando não se usa agente ligante ácido. O produto final é separado a partir da mistura reaccional de uma forma conhecida per se e, se desejado, purificado por recristalização.

De acordo com uma outra forma de realização preferida do processo a) da invenção prepara-se o sal de um metal alcalino, adequadamente o sal de sódio ou de potássio do composto de fórmula geral (II), adicionando 1 equivalente molar de um hidróxido, carbonato ou alcóxido de metal alcalino, convenientemente hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, ou etóxido de sódio. Neste caso, podem ser usados como solventes água, alcanóis de baixo peso molecular, por exemplo, etanol, metanol ou suas misturas com água. Após adicionar o composto de fórmula geral (III) à solução assim obtida, a mistura reaccional é aquecida até ao ponto de ebulição da solução. É adequado adicionar-se à solução o composto de fórmula geral (III) sob a forma de um sal. Neste caso, são usados de preferência 2 equivalentes molares de um hidróxido, carbonato ou alcóxido de metal alcalino, de que 1 equivalente molar é necessário para transformar o composto de fórmula geral (III) in situ na base livre. Não obstante a reacção procede em presença de 1 equivalente molar alcalino, para, no entanto neste caso o tempo reaccional ser superior devido



Wifaria - 9 -

a dificuldades de solubilização . O composto de fórmula geral (III) pode ser também usado de tal forma que seja previamente libertado a partir do seu sal e adicionado como uma base à mistura reaccional.

Como alternativa, o processo a) de acordo com a invenção pode também ser levado a cabo dissolvendo ou suspendendo, respectivamente os compostos de fórmulas gerais (II) e (III) ou um sal deste último, respectivamente num solvente adequado, de preferência, etanol, benzeno, acetato de etilo, cloreto de metileno ou acetonitrilo e adicionando então pelo menos 1 equivalente molar, de preferência, 2 equivalentes molar de um hidróxido, carbonato ou alcóxido de metal alcalino. A reacção também prossegue sem se adicionar um agente alcalino ; neste caso, o produto final forma-se como um sal a partir do qual se pode libertar a base de uma forma conhecida, por exemplo, usando hidróxido de sódio.

De acordo com uma outra forma de realização preferida do processo a) da invenção, a reacção realiza-se num sistema heterogéneo, em presença de água e de um solvente imiscível em água tal como cloreto de metileno, dicloroetano ou clorofórmio, opcionalmente usando um catalizador de transferência de fase, adequadamente, cloreto de benziltriethylamónio ou cloreto de tetrabutylamónio. Neste caso, o composto de fórmula geral (II) é dissolvido em água adicionando pelo menos um equivalente molar, de preferência, 2 equivalentes molares, de um hidróxido ou carbonato de um metal alcalino; o catalizador de transferência de fase é adicionado e depois de se adicionar uma solução ou uma suspensão de um sal do composto de fórmula geral (III) num solvente imiscível com água o sistema de duas fases é agitado vigorosamente à temperatura ambiente. Depois de terminar a reacção, o produto desejado é separado de forma conhecida a partir de fase orgânica.



Em alternativa, pode preparar-se um composto de fórmula geral (III), na qual X representa um grupo metanossulfonilo ou toluenossulfonilo fazendo reagir cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de toluenossulfonilo com um composto de fórmula geral (IIIa), na qual R_3 e E são os acima definidos, num solvente apropriado tal como um hidrocarboneto clorado, por exemplo, cloreto de metileno ou clorofórmio ou um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano em presença de um agente de ligação de ácido, por exemplo, trietilamina; posteriormente sem que se isole o produto obtido, adiciona-se à mistura reaccional o catalizador de transferência de fase e o composto de fórmula geral (II) previamente dissolvido em água adicionando pelo menos 1 equivalente molar, de preferência, 2 equivalentes molares do hidróxido ou carbonato do metal alcalino. A mistura obtida é processada de forma conhecida.

A reacção do composto de fórmula geral (II) com o composto de fórmula geral (III) é levada a cabo entre 20°C e o ponto de ebulição de mistura reaccional. A temperatura reaccional óptima depende dos compostos de partida e do solvente usados.

Quando se usa um sistema de duas fases, os componentes reagem, de preferência, à temperatura ambiente. O tempo reaccional depende das condições e dura entre 30 minutos e 36 horas. Se se desejar, o produto final básico pode ser purificado por recristalização ou por cromatografia em coluna em gel de sílica.

De acordo com o processo b) da invenção, os compostos de fórmula geral (I) são de preferência preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral (II) com uma substância de fórmula geral (IIIa) num meio ácido contendo água ou num solvente miscível em água, por exemplo, álcool de baixo peso molecular, cetona, ácido carboxílico ou suas misturas com água.

Wifans

- 11 -

Neste caso podem ser usados como ácidos haletos de hidrogéneo ácido sulfúrico ou fosfórico e de preferência ácido clorídrico .

De acordo com uma forma de realização particularmente preferida desta reacção, 1 equivalente molar do composto de fórmula geral (II) reage com um equivalente molar de fórmula geral (IIIa) numa solução de ácido clorídrico concentrado a uma temperatura compreendida no intervalo entre 20°C e 30°C, ou numa solução aquosa de ácido clorídrico correspondente à mistura azeotrópica no ponto de ebulição da mistura. No decorrer desta reacção, forma-se normalmente uma mistura reaccional heterogénea visto que a precipitação do produto final se inicia antes da dissolução total da quantidade final do derivado de tio-uracilo. O produto é obtido sob a forma de um sal que pode ser separado por filtração e posteriormente purificado. Quando se desejar obter o produto final sob a forma de uma base, então, depois da reacção terminar a mistura é alcalinizada, a base é extraída e, após a evaporação do solvente, é recristalizada. Se desejado, pode ser purificada por cromatografia ou opcionalmente transformada num sal.

As bases de fórmula geral (I), obtidas por utilização de qualquer dos processos de acordo com a invenção, podem ser transformadas nos seus sais de adição de ácido correspondentes usando para esse efeito um ácido orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, ácido maleico ou ácido fumárico. Esta formação de sal realiza-se de forma conhecida, por exemplo, dissolvendo a base num solvente orgânico adequado e adicionando o ácido correspondente ou uma solução deste no solvente orgânico. O sal obtido é separado por filtração ou evaporação do solvente sob pressão reduzida e, se desejado, purificado por recristalização.



Uma parte dos compostos de fórmulas gerais (II), (III) e (IIIa) usados como compostos de partida no processo de acordo com a invenção são conhecidos; os compostos novos podem ser preparados usando os processos descritos para os compostos conhecidos ou por meio de processos análogos aos conhecidos.

É óbvio para os peritos no assunto que os compostos de fórmula geral (I) podem existir em formas tautoméricas. A proporção dos tautómeros individuais depende dos substituintes da molécula bem como do seu estado cristalino ou dissolvido. Provou-se por meio do espectro de infravermelho que, por exemplo, o composto do exemplo 6 se apresenta sob a forma de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-6-fenil-4(3H)-pirimidinona quando está cristalizado; no entanto, de acordo com o espectro de ressonância magnética protônica apresenta-se como 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-4-fenil-6-hidroxipirimidina quando se encontra presente como solução. Assim, a invenção não se restringe a um dos possíveis tautómeros mas em cada caso, todas as estruturas tautoméricas estão incluídas quando uma delas é nomeada.

Tal como se menciona na introdução, os compostos de acordo com a invenção possuem uma actividade inibidora de secreção do suco gástrico e efeitos cito protectivos significativos em conjunto com valores de toxicidade vantajosos. A acção de inibição da secreção do suco gástrico dos compostos de fórmula geral (I) foi avaliada usando para tal métodos de ensaio in vivo discutidos mais abaixo na presente memória. Como fármacos de referência utilizaram-se 2-[(2-dimetilaminobenzil)-sulfonil]-1H-benzimidazol [Drugs of the Future 13, 188 (1988)] a partir daqui denominado composto NC-1300 e omeprazole Pedido de Patente Europeia publicado No. 0.005.129).

I. Efeito de inibição da secreção de ácido gástrico

1. Investigação do efeito de inibição da secreção de ácido gástrico usando o método de Shay

Ratazanas OFA do sexo feminino pesando entre 130 g a 160 g, após terem sido submetidas a jejum durante 24 horas, foram tratadas oralmente com os compostos a ensaiar. (Foram usados 15 animais por cada dose). Uma hora depois realizou-se a laparotomia e a ligadura do piloro sob anestesia com éter de acordo com Shay [Gastroenterology 5, 43 (1945)]. Cinco horas depois, os animais foram mortos com uma dose excessiva de éter, os seus estômagos foram excisados e determinou-se o teor de ácido e o volume do suco gástrico. O ácido foi medido por titulação com NaOH 0,1N, usando para tal o indicador de Töpfer. Os resultados são apresentados na Tabela 1.

É óbvio a partir dos dados da Tabela 1, que reúne o efeito inibidor dos novos derivados de tio-uracilo de acordo com a invenção sobre a secreção de ácido gástrico que, no ensaio anterior, os compostos dos Exemplos 1 e 10 são tão activos como o fármaco de referência NC- 1300 enquanto o composto do Exemplo 5 se revelou mais activo qualquer dos fármacos de referência.

2. Inibição da secreção de ácido gástrico provocada em ratazanas .

Método

Ratazanas OFA do sexo masculino pesando entre 250 e 320 g foram anestesiadas com uretano a 40% (0,5ml/100g) após terem sido submetidos a jejum durante 24 horas. Posteriormente, a traqueia e a veia jugular foram canuladas (utilizaram-se 10 animais para cada dose). Foi inserida uma cânula de vidro no estômago em direcção ao piloro. O estômago foi lavado com água tépida e purificado através de uma corrente de ar. A secreção do ácido gástrico foi provocada por uma infusão de histamina

Wifama

(5mg/Kg/h) ou pentagastrina (0,05mg/Kg/h) ou carbacol (0,01/
/Kg/h) respectivamente. Os compostos a ser ensaiados foram
administrados por via intraperitoneal (i.p.) trinta minutos
antes do início da experiência durante 5 horas. Os resulta-
dos são apresentados nas Tabelas 2 a 4.

Wilfano

15

Tabela 1
Efeito de inibição da secreção de ácido gástrico de acordo com o método de Shay

Composto do Exemplo Nº	Dose p.o. mg/kg	Suco gástrico (ml)		Acido gástrico (ml)		DE ₅₀ p.o. mg/kg
		Controlo tratados	%	Controlo tratados	%	
1.	10	7,56	-10,6	3,41	-28,2	15 (12,1-18,6)
	20	7,6	-12,9	3,35	-65,1	
	40	6,87	-34,4	2,90	-92,4	
5.	5	6,98	-17,3	2,81	-24,9	8,1 (6,4 - 10,2)
	10	6,86	-19,6	2,79	-62,0	
	20	6,88	-37,1	2,71	-86,3	
	40	6,34	+ 6,8	3,26	-94,5	
10	10	6,06	-13,7	2,80	-32,5	1,5 (12,4-19,4)
	20	6,38	-18,0	3,10	-60,3	
	40	7,17	-24,8	3,53	-87,3	

Tabela 1
(continuação)

Composto do Exemplo Nº	Dose p.o. mg/kg	Suco gástrico (ml)		Acido gástrico (ml)		DE ₅₀ p.o. mg/kg
		Controlo	Alteração %	Controlo	Alteração %	
NC-1300 (Farmaco de referência)	10	7,30	-16,3	4,15	2,74	-34,0
	20	5,61	-17,5	3,25	1,36	-58,2
	50	5,90	-23,7	3,43	0,41	-88,1
(11,9 - 21,4)						
Omeprazole (Farmaco de referência)	5	6,83	-21,5	2,71	1,75	-35,4
	10	6,88	-20,5	2,71	1,70	-37,3
	20	6,98	-38,4	2,81	0,71	-74,7
(7,8-14,1)						

Wifama

Wifama

Tabela 2
Inibição da secreção de ácido gástrico provocado por histamina em ratasanas

Composto do Exemplo Nº	Dose i.p. mg/kg	Suco gástrico (ml) Alteração	%	Acido gástrico (ml) Tratados	%	DE ₅₀ i.p. mg/kg
	6,25	3,80	-44	5,90	-42	
1.	12,5	3,80	-64	5,90	-68	6,8
	25	3,80	-87	5,90	-89	(5,2-8,9)
NC-1300	5	2,32	-45	3,46	-43	
(Fármaco de referência)	10	2,30	-79	3,42	-77	6,0
	20	2,30	-78	3,42	-82	(5,3-6,8)

Wifama

Tabela 3
Inibição da secreção de ácido gástrico provocado por pentagastrina em ratos

Composto do Exemplo Nº	Dose i.p. mg/kg	Suco gástrico (ml) Controle	Alteração %	Ácido gástrico (ml) Controle	Alteração %	DE ₅₀ i.p. mg/kg
1.	6,25	1,83	-31	2,70	-34	9,5
	12,5	1,83	-51	2,70	-55	(6,9-13,0)
	25	1,83	-78	2,70	-81	
NC-1300	5	1,25	-26	1,86	-23	
(Fármaco de referência)	10	1,16	-70	1,78	-74	7,9
	20	1,16	-77	1,78	-82	(6,3-9,9)

Wifama

Tabela 4
Inibição da secreção de ácido gástrico por cobacol em ratos

cc	Dose i.p. mg/kg	Suca gástrico (ml) Tratados	Alteração %	Ácido gástrico (ml) Tratados	Alteração %	DE ₅₀ i.p. mg/kg
—	12,5	2,06	1,65	2,74	2,14	-22
1.	20	2,06	0,71	2,74	0,90	-67
	25	2,06	0,34	2,74	0,37	-87
						(14,6-18,6)
NC-1300	6,25	2,06	1,55	2,74	1,89	-31
(Fármaco de referência)	9	2,06	1,57	2,74	1,86	-32
	12,5	2,06	0,87	2,74	0,72	-74
						(8,2-11,0)

Wifama

- 20 -

A partir dos dados das Tabelas 2 a 4, pode concluir-se que os compostos inibiram a secreção de ácido gástrico provocada pelos vários agentes empregados de uma maneira dependente de dosagem; a sua acção foi igual à do fármaco de referência nos dois primeiros casos e aproximada da desse fármaco no terceiro caso.

3. Inibição da secreção de ácido gástrico provocada em cães

Método

Cães Beagle de ambos os sexos pesando entre 6,3 a 11,9 Kg. foram anestesiados com pentobarbital de sódio (30mg/Kg, i.v.) após terem sido submetidos a jejum durante 24 horas. Canularam-se as veias femural e a traqueia. Após a laparotomia o piloro foi ligado, colocou-se uma cânula de vidro na zona anterior do estômago e fixou-se por meio de linha de sutura a parede do estômago, à parede abdominal e à pele abdominal. Uma borracha ensaio foi introduzida no estômago através da boca. O animal assim preparado foi colocado numa cerca de Pavlov's. O estado de adormecimento foi assegurado por meio de uma infusão de pentobarbital de sódio (5mg/Kg/h). O estômago foi lavado com água tépida e esvaziado. Os agentes de indução da secreção (histamina, pentagastrina, carbacol) foram administrados com um caudal de 12/h durante 2 horas nas dosagens que se seguem

	mg/kg/hora
Histamina	0,1
Pentagastrina	0,03
Carbacol	0,02

Duas horas depois da infusão ter terminado, mediu-se o volume

Wifano

de suco gástrico produzido e o seu teor de ácido foi determinado por meio de titulação com NaOH 0,1N usando para tal o indicador de tópfers. O composto do Exemplo 1 foi administrado com uma dose de 25 mg/kg i.p. aos animais antes do início da infusão

T A B E L A 5

Inibição de secreção de ácido gástrico
provocado por histamina em cães

Composto do Exemplo	Nº de Animais	Suco gástrico		Ácido gástrico	
		Volume ml/kg/2h	Alteração %	Volume ml/kg/2h	Alteração %
Histamina 0,1 mg/kg/h	5	12,53±1,04		15,64±1,57	
1. 25 mg/kg i.p. +	5	3,85±1,55	-69	3,90±1,67	-75
Histamina 0,1 mg/kg/h					

Wifan 22 -

TABELA 6
Inibição da secreção de ácido gástrico
provocada por pentagastrina em cães

Composto do Exemplo Nº	Nº de Animais	Suco gástrico		Acido gástrico	
		Volume ml/kg/2h	Alteração %	Volume ml/kg/2h	Alteração %
Pentagastrina 0,03 mg/kg/h	5	6,27 \pm 0,98		5,93 \pm 1,36	
1. 25 mg/kg/i.p. + Pentagastrina 0,03 mg/kg/h	5	2,90 \pm 0,48	-54	1,43 \pm 0,77	-76

TABELA 7
Inibição da secreção de ácido gástrico
provocada por carbacol em cães

Composto do Exemplo nº	Nº de animais	Suco gástrico		Acido gástrico	
		Volume ml/kg/2h	Alteração %	Volume ml/kg/2h	Alteração %
Carbacol 0,02 mg/kg/h	4	8,31 \pm 1,30		9,28 \pm 2,31	
1. 25 mg/kg i.p. + Carbacol 0,02 mg/kg/h	5	2,55 \pm 0,79	-69	1,84 \pm 0,74	-80

Wifama

Pode afirmar-se que o composto do Exemplo 1 inibe a secreção de ácido gástrico provocada por qualquer dos três agentes (secretogénicos) que provocam a secreção, com a mesma eficácia tanto em ratazanas como cães.

II. Efeito citoprotector

Método

Utilizou-se o ensaio de Robert [Gastroenterology 17, 761 (1979)], modificado. O agente de necrotização (100ml de etanol absoluto contendo 2 ml de ácido clorídrico concentrado) foi administrado oralmente num volume 0,5ml/100g, 30 minutos após a administração do composto a ensaiar (foram usados 12 animais para cada dose). Uma hora depois os animais foram mortos com éter e foram avaliadas as hemorragias da parte glandular do seu estômago. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

T A B E L A 8
Efeito citoprotector

Composto do Exemplo nº	dose p.o. mg/kg	Hemorragias (mm)		DE ₅₀ p.o. Alteração	mg/kg
		Controlo	Tratado		
1.	10	101,2	62,0	-38,7	14,5
	20	97,6	42,1	-53,9	(10,9-19,3)
	40	102,35	10,9	-89,6	

TABELA 8
(continuação)

Composto do Exemplo Nº	Dose p.o. mg/kg	Hemorragias		DE ₅₀ p.o. mg/kg	
		Controle	Tratado	Alteração	
5	5	99,7	73,5	-26,3	
	10	99,7	47,6	-52,3	
	20	85,3	24,3	-81,7	(6,9-14,3)
NC-1300	5	107,75	84,4	-21,7	
Fármaco de referência	10	107,75	42,25	-60,8	8,6
	20	88,0	11,65	-86,0	(6,8-10,9)
	5	84,8	61,8	-27,1	
Omeprazole	10	84,8	46,0	-45,8	19,0
	20	87,9	14,2	-83,8	(7,7-13,9)

A partir dos dados da Tabela 8 pode concluir-se que o composto da presente invenção é capaz de proteger da necrose provocada pelo etanol que contém ácido clorídrico logo: possui um efeito citoprotectivo substancial.

III. Efeito de inibição de úlcera gástrica

1. Efeito de inibição de úlcera gástrica em ratas operadas de acordo com o método Shay

Método

W. J. J. J.

Usaram-se ratas OFA do sexo feminino pesando entre 150 a 160g após terem sido submetidas a jejum durante 24 horas. (Permitiu-se que os animais bebesssem água ad libitum). Os animais foram tratados por via oral com a substância a ensaiar e uma hora depois realizou-se a laparotomia e a ligação do píloro de acordo com o método de Shay [Gastroenterology 5, 43 (1945)] sob anestesia com éter.

Dezoito horas depois foram examinados ao microscópio o tamanho e o número de úlceras formadas na parte membranosa do estômago. A avaliação foi feita em relação ao grupo de controle e determinaram-se os valores de DE_{50} . Os tamanhos das úlceras foram expressos como valores de uma classificação que vão de 95 a 32.

Os valores de DE_{50} relativos ao número de úlceras são os seguintes :

	<u>DE_{50} p.o. mg/kg</u>
Composto de Exemplo 1	3,3
NC-1300 (fármaco de referência)	7,4
Omeprazole (fármaco de referência)	9,2

Os valores de DE_{50} relativos à gravidade das úlceras são:

	<u>DE_{50} p.o. mg/kg</u>
Composto do Exemplo 1	3,7
NC-1300 (fármaco de referência)	5,7
Omeprazole (fármaco de referência)	11,0

Wifama

Os valores de DE_{50} relativos à ocorrência de úlceras são:

	<u>DE_{50} p.o. mg/kg</u>
Composto do Exemplo 1	9,0
NC-1300 (fármaco de referência)	14,5
Omeprazole (fármaco de referência)	17,0

2. Inibição da úlcera gástrica provocada pela reserpina

Método

Após terem sido submetidas a 24 horas de jejum, ratas das OFA do sexo feminino foram tratadas oralmente com os compostos e ensaios administrando-se 1 hora depois por via subcutânea (s.c.) 5 mg/kg de reserpina. dezoito horas depois, os animais foram mortos e o seu estômago foi observado ao microscópio. A avaliação foi realizada de forma análoga à descrita no parágrafo 1.

Os valores de DE_{50} relativos ao número de úlceras são :

	<u>DE_{50} p.o. mg/kg</u>
Composto do Exemplo 1	16
NC-1300 (droga referência)	8
Omeprazole (droga referência)	17

Os valores de DE_{50} relativos à gravidade das úlceras são

	<u>DE_{50} p.o. mg/kg</u>
Composto do Exemplo 1	15

Wiflora

	DE ₅₀ p.o. mg/kg
NC-1300 (droga referência)	6
Omeprazole (droga referência)	205

Os valores de DE₅₀ relativos à ocorrência das úlceras são:

	DE ₅₀ p.o. mg/kg
Composto do Exemplo 1	18
NC-1300 (fármaco de referência)	13
Omeprazole (fármaco de referência)	24

3. Inibição da úlcera gástrica provocada por indometacina

Método

Após terem sido submetidas a 24 horas de jejum, ratasanas RG-Wistar de sexo feminino foram tratadas oralmente com os compostos a ensaiar e trinta minutos depois administrou-se indometacina com a dose de 20mg/kg. A avaliação foi levada a cabo em relação com o grupo de controle e os valores de DE₅₀ foram determinados

	DE ₅₀ p.o. mg/kg
Composto do Exemplo 1	8,2 (5,9 - 11,4)
NC-1300 (fármaco de referência)	8,4 (5,7 - 12,3)

4. Inibição da úlcera gástrica provocada por Aspirina associada com "stress"

Método

Após terem sido submetidas a jejum durante 24 horas, ratasanas

Wistar

RG-Wistar do sexo feminino pesando entre 120 a 160g foram tratadas por via oral com o composto a ensaiar e posteriormente com Aspirina por via oral. Os animais foram sensibilizados com um pré-tratamento com Aspirina e foi provocada uma forte úlceração na parte glandular do estômago dos animais por uma "stress" subsequente (flutuação em água a 22°C com sujeição a aperto). A úlceração foi avaliada de acordo com uma pontuação entre 0 e 2.

	<u>DE₅₀ p.o. mg/kg</u>
Composto do Exemplo 1	7,3
NC-1300 (fármaco de referência)	11,9

5. Efeito influenciador da recuperação de úlcera crônica provocada por ácido acético

Método

Após anestesia com éter e laparotomia, foram injectados 50 ul de ácido acético a 20% na parede do estômago de ratas Wistar do sexo feminino. Cinco dias depois, os animais foram tratados oralmente com os compostos a ensaiar duas vezes por dia durante 15 dias. No 16º dia os animais foram mortos com éter e foram medidos os tamanhos das úlceras que apareceram no estômago. O grau de recuperação foi definido comparativamente com o grupo de controlo.

De acordo com as nossas investigações, um tratamento levado a cabo tal como se descreveu acima, com 15mg/kg de dose oral do composto 1., resultou num aumento de 45% de recuperação, enquanto se alcançou um aumento de 37% de recuperação com um tratamento com 15mg/kg de dose oral de fármaco de referência

Wifama

- 29 -

NC-1300.

Torna-se evidente a partir dos resultados apresentados nos parágrafos 1 a 4 que o desenvolvimento das várias úlceras experimentais é inibido de forma significativamente mais intensa com o composto do Exemplo 1 do que com os fármacos de referência. De acordo com o parágrafo 5 foram alcançados melhores resultados na recuperação do desenvolvimento de úlceras gástricas usando o composto do Exemplo 1 do que usando o fármaco de referência.

IV. Estudo sobre a toxicidade aguda

Método

Estas investigações foram realizadas com ratos de sexo OFA e ratos OFI após terem sido mantidos em jejum durante 24 horas.

Wifarm

T A B E L A U

Toxicidade aguda

Composto do Exemplo1	Via de Administração	Rato		Retazanas	
		Macho	Fêmea	Macho	Fêmea
1.	i.p.	360 (298-436)	305 (312-427)	450 (402-504)	430 (384-481)
NC-1300	i.p.	410	415	270	245
Fármaco de referência		(360-467)	(355-406)	(241-302)	(227-264)
1.*	p.o.	1000	1000	3000	2400
NC-1300	p.o.	1000	1000	1300	1400
(Fármaco de referência)					

* Nota: A determinação dos valores de DL₅₀ por via oral dos compostos de acordo com a invenção e do fármaco de referência foram restringidos pelas propriedades de solubilidade dos compostos.

Foram usados dez animais por cada dose. O numero de doses foi 3 ou 4. Os resultados são apresentados na Tabela 9.

Não foram provocadas alterações de comportamento em nenhuma espécie de animais pela administração do composto de acordo com a invenção numa dosagem oral de até 1500mg/kg e não ocorreu a morte (0/10) de qualquer deles; no entanto, observou-se ptose, perda de reflexo de posicionamento direito e dispneia após tratamento por via oral com o fármaco de referência (além dos sintomas anteriores, 1 de 10 ratos morreu após a administração oral de 1000mg/kg). A toxicidade aguda do composto administrado i.p. de acordo com a invenção foi essencialmente a mesma em ratos mas inferior em ratasanas do que o fármaco de referência .

Torna-se óbvio a partir do que anteriormente se disse que a secreção de ácido gástrico é inibida de uma forma significativamente mais forte e que é exercido um efeito de citoprotecção superior pe administração do composto de fórmula geral (I), que representa cerca de uma centésima parte da dose tóxica; assim, o seu índice terapêutico (de segurança) é mais vantajoso. Consequentemente, pode ser útil para o tratamento de úlceras gastrointestinais (gástricas e duodenais).

Para uso terapêutico, os compostos activos de acordo com a invenção são adequadamente transformados em composições farmacêuticas misturando-os com substâncias veiculares e/ou aditivos não tóxicos, inertes sólidos ou líquidos correntemente usados para administração por via parentérica ou entérica.

Substâncias veiculares adequadas são por exemplo, água, gelatina lactose, amido, pectina, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco e óleos vegetais.

Wifama

- 32 -

Como ingredientes auxiliares (aditivos), podem-se usar por exemplo agentes estabilizantes e molhantes (agentes tensio-activos) bem como agentes emulsionantes ou dispersantes também ou substâncias apaladantes.

Usando as substâncias veiculares e aditivos acima mencionados, os compostos activos de acordo com a invenção podem ser formulados sob a forma de composições farmacêuticas habituais, por exemplo, em forma sólida (tal como comprimidos, cápsulas, drageias ou supositórios), formas líquidas (tais como soluções aquosas ou oleosas, suspensões ou emulsões) ou soluções, suspensões ou emulsões injectáveis. Uma dose diária adequada dos compostos de acordo com a invenção é 1 ou 2 comprimido(s), cápsula(s) ou drageia(s) que compreendem 20mg do ingrediente activo cada.

A invenção é ilustrada em detalhe pelos Exemplos não limitativos que se seguem. As estruturas dos novos compostos foram analisados por espectrometria infravermelha (IV) e $^1\text{H-NMR}$ ou, em vários casos, por NMR-C^{13} .

Exemplo 1

Preparação de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-6-metil-4-(3H)-pirimidinona

Após dissolução de 0,71g (5 milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo | Ann. 236, (1936) | e 1,03g (5mmoles) de cloreto de (2-clorometil-fenil)-dimetilamónio (J.Chem. Soc. 1954, 4127) em 10ml de sulfóxido de dimetilo, a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e vertida sobre 60ml de água. Após se ajustar o valor de pH da mistura para 6 - 8 por adição de uma solução aquosa de hidróxido

W. J. ...

de sódio 1N o precipitado é filtrado e a base impura (1,3g) é recristalizada a partir de benzeno para se obter 1,03g (73,4%) do composto indicado em título; p.f. : 152-154°C (cristais brancos).

Exemplo 2

Preparação de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-5-metil-
-4-(3H)-pirimidinona

355mg (2,5 milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo são dissolvidos numa solução de etóxido de sódio preparada a partir de 110mg (5,05milimoles) de sódio metálico e 15ml de etanol anidro. A mistura foi suavemente aquecida para dissolver o tio-uracilo, sendo posteriormente adicionados 315mg (2,5 milimoles) de cloreto de (2-clorometil-fenil)-dimetilamônio e a mistura reaccional é submetida a refluxo sob agitação durante 1 hora. O cloreto de sódio precipita imediatamente na solução. Após evaporação sob pressão reduzida, o resíduo é retornado em água, extraído 3 vezes com 20ml de cloroformio de cada vez; posteriormente a fase orgânica é lavada com 20 ml de água, seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo oleoso amarelado pálido é triturado com uma mistura 1:1 de benzeno e éter de petróleo para se obter 237mg (47,7%) do composto indicado em título sob a forma de um produto cristalino branco, p.f. 151-153°C.

Exemplo 3

Preparação de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-5-metil-
-4(3H)-pirimidinona

4,0g (0,1 mole) de hidróxido de sódio são dissolvidos em 100ml de água e posteriormente na solução assim obtida dissolveu-se 7,1g, (0,05 mole) de 6-metil-tio-uracilo. Após se ter adicionado 0,5g de cloreto de benzil-trimetilamônio e a solução de 10,3g (0,05 mole) de cloreto de 2-(cloro-metil-fenil)-dimetilamônio em 100ml de cloroformio, o sistema bifásico

é vigorosamente agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. Entretanto, quando necessário, o valor de pH da fase aquosa é ajustado para 9 - 10 adicionando para tal uma solução de carbonato de sódio a 10%. Após terminar a reacção, as fases são separadas; a fase orgânica é lavada com uma solução de carbonato de sódio a 10% e então com uma solução saturada de cloreto de sódio; é seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Desta forma, são obtidos 13,1g de produto bruto sob a forma de cristais amarelados que são recristalizados com cerca de 70ml de etanol para obter o composto em título obtendo-se um rendimento de 10,6g (77%) de cristais brancos, p.f.: 152-154°C.

100mg do produto assim obtido são dissolvidos em 5ml de etanol quente é então adicionada uma solução de ácido pícrico a 65% em 2ml de etanol e então a mistura é aquecida até ao ponto de ebulição. Após arrefecimento, os cristais precipitados são filtrados e recristalizados a partir de etanol para se obter o picrato do composto indicado em título sob a forma de cristais amarelos; p.f.: 119-122°C. Com base na análise elementar, a fórmula do picrato é $C_{14}H_{17}N_3OS \cdot C_3H_3H_3O_7 \cdot C_2H_5OH$. (A forma solvatada foi demonstrada por RMN-¹H do composto.

300mg do composto em título são dissolvidos em 30ml de etanol anidro e é introduzido cloreto de hidrogénio gasoso seco na solução arrefecida. O precipitado cristalino é filtrado, lavado com etanol e seco num exsiccador sob pressão reduzida para se obter o di-hidrogenocloreto do composto indicado em título sob a forma de um produto cristalino branco; p.f.: 130-132°C. Com base na análise elementar, a fórmula do di-hidrogenocloreto é $C_{14}H_{17}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 2C_2H_5OH$.

Exemplos 4 a 10

Usando o processo descrito no Exemplo 3 foram preparados os compostos de fórmula geral (I) apresentados na Tabela 10. Os significados dos

Wifama

símbolos, rendimentos e pontos de fusão são os indicados na Tabela 13.

Exemplo 11

Preparação de 2-(2-dimetil-aminobenzil)-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Uma mistura que contém 0,71g (5milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo, 0,76g (5milimoles) de álcool 2-dimetilaminobenzílico (J.Chem. Soc. 1954, 4127) e 5ml de ácido clorídrico concentrado foi agitada a 60°C durante 3 horas; posteriormente foi arrefecida e alcalinizada por adição de uma solução de hidróxido de sódio 5N sob arrefecimento com gelo. A mistura é extraída 3 vezes com 200 ml de clorofórmio de cada vez. Após a combinação das fases orgânicas, a fase orgânica total é lavada com uma solução de carbonato de sódio e então com uma solução de cloreto de sódio saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo é recristalizado duas vezes a partir de acetato de etila para se obter 0,50g (43%) do composto indicado em título; p.f.: 151-153°C.

Wifama

TABELA 10

Exemplo	R ₁	R ₂	E	R ₃	P. f. °C*	Rendimento
4	H	H	-CH ₂ -	2-Dimetilaminofenil	157-158 (etanol)	68
5	H	fenilo	-CH ₂ -	2-Dimetilaminofenil	222-223 (N,N-di- metilformamida)	73
6	etilo	metilo	-CH ₂ -	2-Dimetilaminofenil	150-154 (metanol aquo- so a 70%)	33
7	H	metilo	-CH ₂	2-Dietilamino fenil	146-149 (2-propanol)	56
8	H	propilo	-CH ₂ -	2-Dimetilaminofenil	108-110 (2-propanol)	75
9	H	metilo	-CH ₂ -	Dimetilamino-4,5-di- metoxifenil	154-156 (etanol)	28
10	H	metilo	-CH ₂ -	2-Etilmetilamino-fenil	138-140 (2-propano)	43

* Nota: O dissolvente de recristalização é indicado dentro de parêntesis.

Wifama

- 37 -

Exemplo 12

Preparação de 2-|(5-etil-4-metoxipiridin-2-il)-metil|-tio-6-metil-4H(3H)-pirimidona

0,71g (5milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo e 0,65g (11,7 milimoles) de hidróxido de potássio são dissolvidos em 10 ml de água. Simultaneamente, 1,22g (5,5 milimoles) de cloreto de 2-cloro-metil-5-etil-4-metoxipiridino (P.f. 123^oC - 125^oC) e 0,1g de cloreto de tetrabutílamônio são dissolvidos em 10ml de clorofórmio. Depois de se combinarem as duas soluções, a mistura reaccional é vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Depois de separadas as fases, a camada aquosa é extraída 3 vezes com 5ml de clorofórmio de cada vez, a fase orgânica total é lavada com uma solução de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada a pressão reduzida. O resíduo é prontamente triturado com acetato de etilo, filtrado e o produto bruto obtido é recristalizado a partir de etanol para se obter 0,68g (47%) do composto indicado em título sob a forma de cristais brancos, P.f. 167^o - 168^oC.

Exemplo 13

Preparação de 2-|(4-metilpiridin-2-il)-metil|-tio-6-metil-4(3H)-pirimidona

Uma mistura que compreende 1,23g (10 milimoles) de 2-hidroximetil-4-metil-pirimidina [Bull. Chem. Soc. Jap. 3, 413 (1955)], 2,1ml (15 milimoles) de trietilamina e 25 ml de clorofórmio é arrefecida a 0^oC e adicionam-se 0,85 ml (11,7 milimoles) de cloreto de metanossulfonilo sob agitação.

Após agitação durante 30 minutos, adicionam-se 0,2g de cloreto

Wifana

- 38 -

de benziltriethylamônio 1,42 g (10 milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo dissolvidos em 20 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1N e então a mistura reaccional é vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 10 horas e é processada de forma habitual. O produto bruto obtido é cristalizado através de trituração cuidadosa com éter di-isopropílico, P.f.: 157°C - 158°C. O produto obtido é posteriormente purificado por recristalização a partir da mistura de tolueno e acetato de etilo para se obter 1,19 g (48%) do composto indicado em título; P.f.: 161°C - 162°C.

Exemplo 14

Preparação de 2-|(4-metilpiridin-2-il)-metil|
-tio-5-etil-6-metil-4(3H)-pirimidinona

O composto indicado em título é preparado a partir de 5-etil-6-metil-2-tio-uracilo e 2-hidroximetilpiridina usando o processo descrito no Exemplo 13. Após recristalização do produto bruto (obtido com um rendimento de 61%) a partir de acetato de etilo, a substância pura funde a 130°C - 132°C.

Exemplo 15

Preparação de 2-|(5-etilpiridin-2-il)-metil|
-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona

O composto em título é preparado a partir de cloreto de 2-clorometil-5-etilpiridínio (P.f.: 126°C - 128°C) e 6-metil-2-tio-uracilo usando para tal o processo descrito no Exemplo 12. Após recristalização a partir de etanol, o composto indicado em título é obtido sob a forma de um produto cristalino branco com um rendimento de 51%, P.f.: 127°C - 128°C.

Wifera

Exemplo 16

Preparação de 6-metil-2-|(piridin-2-il)-metil|-tio-
-4(3H)-pirimidinona

O composto em título é preparado a partir de 6-metil-2-tio-uracilo e cloreto de 2-clorometilpiridínio, usando para tal o processo descrito no Exemplo 12. Após recristalização a partir de 2-propanol, é obtido o composto referido no título sob a forma de uma substância cristalina amarelada, com um rendimento de 45%; P.f.: 154-156°C.

Exemplo 17

Preparação de 2-(4-bromo-2-dimetilaminobenzil)-
-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona

1,0g (3,5 milimoles) de cloreto de (5-bromo-2-clorometil-fenil)-dimetilamônio (P.f.: 118-120°C) e 0,97g (7,0 milimoles) de carbonato de potássio anidro são adicionados à solução de 0,45g (3,2 milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo em 15ml de N,N-dimetilacetamina e a mistura reaccional é agitada num banho de óleo a 100°C durante 3 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, os sais orgânicos são filtrados e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo da evaporação é agitado com a mistura de 5ml de água e 5ml de clorofórmio e após separação da fase orgânica é extraída 4 vezes com 5ml de clorofórmio de cada vez. A fase orgânica depois de combinada é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando para tal uma mistura 4:1 de acetato/benzeno como eluente. As fracções puras são evaporadas sob pressão reduzida e o resíduo é recristalizado a partir de

etanol para se obter 0,56g (49,5%) do composto indicado em título sob a forma de um produto cristalino branco; P.f.: 163-164°C.

Exemplo 18

Preparação de 2-|(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)-metil|-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona

Após dissolução de 0,22 g (4,0 milimoles) de hidróxido de potássio na mistura de 15ml de etanol e 3ml de água, adiciona-se primeiramente 0,28g (2,0 milimoles) de 6-metil-2-tio-uracilo e então uma solução de 0,44g (2,0 milimoles) de cloreto de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxipiridínio (P.f.: 127-128°C) em 15ml de etanol. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, sendo então o etanol evaporado sob pressão reduzida, adicionam-se 10ml de água ao resíduo e o produto foi extraído 3 vezes com 5ml de clorofórmio cada vez. A fase orgânica combinada é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é recristalizado a partir de 2-propanol para se obter 0,21g (36%) do composto indicado em título sob a forma de um produto cristalino branco; P.f.: 231-233°C.

Exemplo 19

preparação de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-4(3H)-pirimidinona

Uma solução de 0,38g (3,0 milimoles) de 2-tio-uracilo |Am. Chem. J. 40, 550 (1908| em 6ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N é adicionada à solução de 0,62g (3,0 milimoles) de cloreto de (2-cloro-metilfelil)-dimetilamônio em 6ml

Wilson - 41 -

de clorofórmio à temperatura ambiente sob agitação vigorosa durante cerca de 30 minutos. Após terminar a adição, o valor de pH da solução aquosa é controlado, e, quando necessário, é ajustado para 9 adicionando para tal uma solução de carbonato de potássio a 20%. Posteriormente, a mistura reaccional é agitada durante 2 horas, as fases são separadas, a camada aquosa é extraída duas vezes com 5ml de clorofórmio de cada vez, a fase orgânica é lavada com 5ml de uma solução de hidróxido de sódio 1N e depois duas vezes com 5ml de água cada, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é cuidadosamente triturado com éter de petróleo, filtrado e recristalizado a partir de etanol para se obter 0,66g (84%) do composto indicado em título sob a forma de um produto cristalino branco, P.f.: 156-158°C.

Exemplos 20 a 24

Os compostos de fórmula geral (I) da lista abaixo indicada nos quais R_1 é hidrogéneo, E representa o grupo metileno e R_3 significa o grupo 2-dimetilaminofenilo, foram preparados a partir das substâncias de partida correspondentes usando o processo descrito no Exemplo 19. Os significados dos símbolos R_2 , rendimentos e pontos de fusão dos compostos obtidos são também apresentados na Tabela 11.

Tabela 11

Exemplo Nº	R_2	Rendimento %	P.f. °C
20	ciclopropilo	57	164 - 166
21	isopropilo	76	115 - 116

Wif

Tabela 11
(Continuação)

Exemplo Nº	R ₂	Rendimento %	P.f. °C
22	etilo	69	130 - 131
23	benzilo	52	173 - 174*
24	isobutilo	55	102 - 104

* Após recristalização com clorofórmio

Exemplo 25

Preparação de composições farmacêuticas

Comprimidos contendo cada um como ingrediente activo 20 mg de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-6-metil-4-(3H)-pirimidinona (Composto do Exemplo 1) ou 20 mg de 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-4(3H)-pirimidinona (Composto do exemplo 5) são preparados usando um processo correntemente conhecido na indústria farmacêutica. Cada comprimido contém os seguintes componentes:

<u>Componentes</u>	<u>mg</u>
Ingrediente Activo	20,0
Lactose	122,0
Amido de milho	20,5
Celulose microcristalina	10,0
Gelatina	3,5



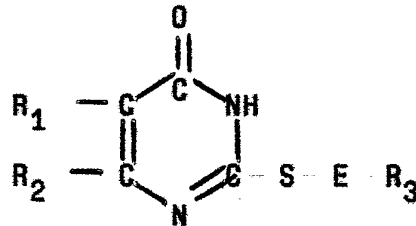
Talco	2,0
Estearina	1,0
Estearato de magnésio	1,0
	<hr/>
Total	180,0

Comprimidos contendo qualquer um dos outros compostos de fórmula (I) como ingrediente activo podem ser preparados usando os mesmos componentes acima mencionados.

Wifama

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de derivados de tio-uracilo de fórmula geral (I)



na qual

R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo em C₁-C₄, fenilo, fenil-alquilo em C₁-C₄, piridilo ou piridil-alquilo em C₁-C₄;

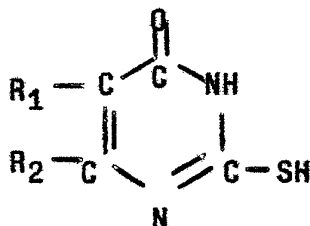
E significa uma cadeia hidrocarbonada saturada, linear ou ramificada, contendo 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo alcanoilamino em C₂-C₅, N-alcanoilo em C₂-C₅-N-alquilo em C₁-C₄-amino ou di-(alquilo em C₁-C₄)-amino e opcionalmente ainda substituído por halogéneo, alquilo em C₁-C₄, alcoxi em C₁-C₄ ou alcanoiloxi em C₂-C₅; ou um grupo piridilo opcionalmente monossubstituído ou polissubstituído por halogéneo, alquilo em C₁-C₄, alcoxi em C₁-C₄, alcanoiloxi em C₂-C₅ ou fenil-alcoxi em C₁-C₄; assim como dos seus sais de adição de ácido e das suas formas tautoméricas, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em

a) se fazer reagir um composto de forma geral (II)

Wifama

- 45 -



na qual R₁ e R₂ têm as definições acima indicadas, com um composto de fórmula geral (III)



na qual R₃ e E são como já se definiu acima e X significa um grupo de fácil eliminação; ou com um dos seus sais de adição de ácido; ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula geral (II), na qual R₁ e R₂ são como acima se definiu com um composto de fórmula geral (IIIa)



na qual R₃ e E têm os mesmos significados já indicados acima, em meio ácido,

e, se assim se desejar, se transformar uma base assim obtida por reacção com um ácido para se obter o seu sal de adição de ácido ou, inversamente, se transformar um sal assim obtido na correspondente base.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, variante de processo a), caracterizado pelo facto de compreender a realização da reacção por utilização de um composto de fórmula

Wifan

- 46 -

geral (III) preparado in situ.

3^a - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de compreender a utilização de um composto de fórmula geral (III), na qual R_3 e E são como acima se definiu e X representa cloro, ou um dos seus sais.

4^a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um dos seguintes compostos

a) 2-(2-dimetilaminobenzil)-tio-6-metil-4(3H)-pirimidinona ou os seus sais de adição de ácido;

b) 2-(2-dimetilamino benzil)-tio-4(3H)-pirimidinona ou os seus sais de adição de ácido.

5^a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, pelo menos, um derivado de tio-uracilo de fórmula geral (I),

na qual

R_1 e R_2 representam, independentemente um do outro hidrogénio alquilo em C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo em C_1-C_4 , piridilo ou um grupo piridil-alquilo em C_1-C_4 ;

Wifera

- 47 -

E significa uma cadeia de hidrocarbonetos saturados, linear ou ramificada, contendo 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ representa um agrupamento fenilo substituído na posição orto por um alcanoilamino em C₂-C₅, um N-alcanoil em C₂-C₅-N-alquilamino em C₁-C₄ ou um agrupamento di-(alquilo em C₁-C₄)amino e ainda opcionalmente substituído por halogéneo, alquilo em C₁-C₄, alcoxi em C₁-C₄ ou um agrupamento alcanoiloxi em C₂-C₅; ou um agrupamento piridilo opcionalmente mono- ou polissubstituído por halogéneo, alquilo em C₁-C₄, alcanoiloxi em C₂-C₅ ou um agrupamento fenil-alcoxi em C₁-C₄; ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, com os agentes veiculares e/ou aditivos correntemente empregados na industria farmacêutica e se transformar a mistura na forma de apresentação farmacêutica pretendida.

6ª - Processo para o tratamento de pacientes que sofrem de uma úlcera do sistema gastrointestinal, úlcera gástrica ou duodenal) ou de uma lesão gástrica provocada pelo ácido do suco gástrico, caracterizado pelo facto de se administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de tio-uracilo de fórmula geral (I) na qual R₁, R₂, R₃ e E têm as definições referidas na reivindicação 1, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, de preferência, numa dose diária fornecida por um ou dois comprimidos cápsula(s) ou drageia(s) contendo 20 miligramas de ingrediente activo cada uma.

Lisboa, 5. ABR. 90

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de L. Lemos

Ministério da Sãva Saúde
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Castanheira, 201-8. 2-1000 Lisboa
Telef. 65 1339-65 40 13