

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 634

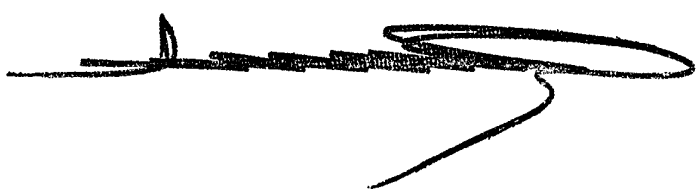
REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com
sede em D 6230 Frankfurt am Main 80,
República Federal Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
PIRIMIDINA SUBSTITUIDOS"

INVENTORES: Dr. Karl Geisen, Dr. Roland Utz, Dr.
Hildegard Nimmesgern e Dr. Hans-Jochen Lang

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

República Federal Alemã, 10 de Agosto de 1990, sob o N.º
P 40 25 387.2.



Descrição da patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Karl Geisen, Dr. Roland Utz, Dr. Hildegard Nimmesgern e Dr. Hans-Jochen Lang, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA SUBSTITUÍDOS"

Descrição

Nos organismos de pacientes diabéticos (animais, homens), acabam por aparecer elevadas concentrações intracelulares de sorbite. A sorbite é formada pela enzima aldose-redutase em presença de elevadas concentrações de glucose no sangue. A acumulação de sorbite pode ser atenuada por inibidores de aldose-redutase.

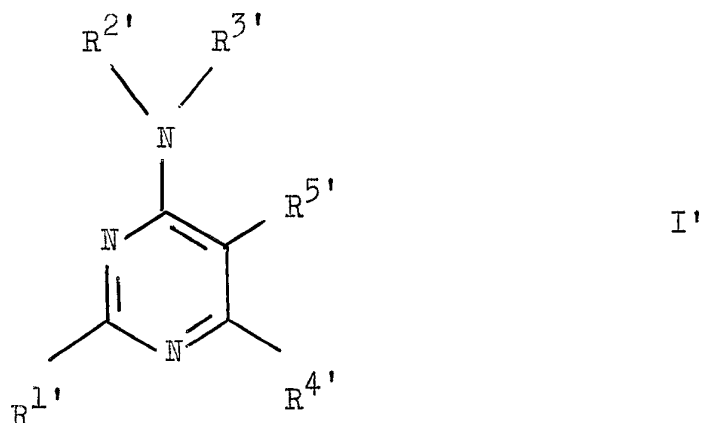
A escolha dos inibidores de aldose-redutase (ARI) realiza-se em ratas que sofrem de diabetes provocada por estreptozotocina. Uma a duas semanas depois de se provocar a diabetes com 60 mg de sulfato de estreptozotocina por quilograma de peso corporal/rata,

utilizam-se os animais no ensaio de escolha de ARI. Como medida da actividade de inibidor de aldose-redutase, serve a diminuição do teor de sorbite elevado obtido em eritrócitos, em nervos e cristais cinco a seis horas depois do tratamento com os ARI a ensaiar.

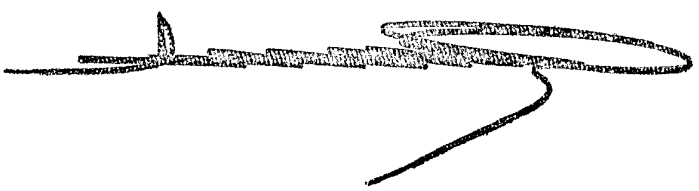
A estreptozotocina é um agente cancerígeno. A aplicação de estreptozotocina e a alimentação dos animais depois da aplicação (dois a três dias) devem realizar-se, portanto, sob condições de bioperigo. A urina segregada durante os dois primeiros dias depois da administração de estreptozotocina deve ser especialmente evacuada e as caixas contaminadas devem ser especialmente desinfetadas. Mas a estreptozotocina não actua apenas cancerogenicamente mas também toxicamente sobre as células beta do pâncreas e provoca também lesões no fígado e nos rins.

Por consequência, escolhem-se os animais só dez a catorze dias depois da aplicação para a realização do ensaio de escolha de ARI.

A utilização de derivados de pirimidina de fórmula geral I'



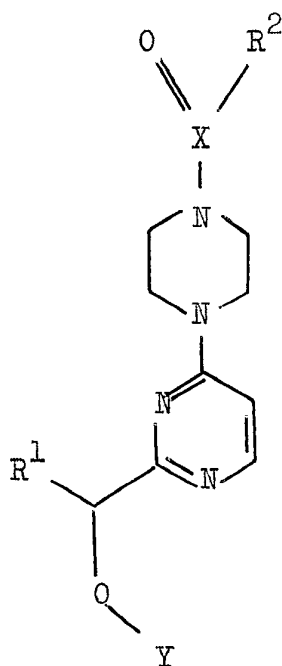
na qual


 $R^{1'}$, $R^{4'}$ e $R^{5'}$ são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluormetilo, alquilo em C_1-C_6 , hidroxialquilo em C_1-C_6 , alcoxi em C_1-C_6 , alquilo em C_6-C_{12} ou amino;

$R^{2'}$ e $R^{3'}$ são iguais ou diferentes e significam hidrogénio alquilo em C_1-C_6 , arilo em C_6-C_{12} ou aralquilo em C_6-C_{12} com um a quatro átomos de carbono no grupo alquilo ou $R^{2'}$ e $R^{3'}$ formam, conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um grupo azetidina, pirrolidino, piperidino, piperazino ou morfolino ou um grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino ou morfolino substituído por grupos $R^{6'}$ e $R^{7'}$ iguais ou diferentes, em que $R^{6'}$ e $R^{7'}$ significam alquilo em C_1-C_6 , sulfamoílo, N-alquilo em C_1-C_4 -sulfamoílo, N,N-di-(alquilo em C_1-C_4)-sulfamoílo, alcoxi em C_1-C_6 -carbonilo, N,N-di-(alquilo em C_1-C_4)-carbamoílo, N-(alquilo em C_1-C_4)-carbamoílo, N-(arilo em C_6-C_{12})-carbamoílo, (arilo em C_6-C_{12})-carbamoílo substituído no radical arilo por alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 , halogéneo, NO_2 , NH_2 , CN ou CF_3 , carbamoílo, (alquilo em C_1-C_6)-carbonilo, (arilo em C_6-C_{12})-carbonilo, (arilo em C_6-C_{12})-carbonilo substituído no radical arilo por alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 , halogéneo, NO_2 , NH_2 , CN ou CF_3 , (alquilo em C_1-C_6)-sulfonilo, (alquilo em C_1-C_6)-sulfinilo, (arilo em C_6-C_{12})-sulfonilo, (arilo em C_6-C_{12})-sulfonilo substituído no radical arilo por alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 , halogéneo, NO_2 , NH_2 , CN ou CF_3 , hétero-aril-carbonilo ou hétero-aril-sulfonilo ou um dos substituintes $R^{6'}$ ou $R^{7'}$ é hidrogénio;

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis já foram reivindicados por Tool (veja-se a memória descritiva publicada para inspecção pública do Pedido de Patente de Invenção Alemã 39 05 364, que corresponde ao Pedido de Patente de Invenção Europeia EP-A-0 384 370 ou ao Pedido de Patente de Invenção Norte Americana Número 07/482053, correspondentemente às indicações fornecidas neste pedido de patente, os compostos aí descritos não possuem influência sobre o teor de glucose no sangue agudo e crônico, quando administrados por via oral ou parentérica a ratas normais não diabéticas não provocam um aumento de sorbite intracelular que pode ser evitado por simultâneo tratamento com inibidores de aldose-redutase.

A Requerente descobriu agora surpreendentemente que os derivados de piridina não mencionados expressamente na memória descritiva para inspecção pública da Patente de Invenção Alemã 39 05 364 de fórmula geral I



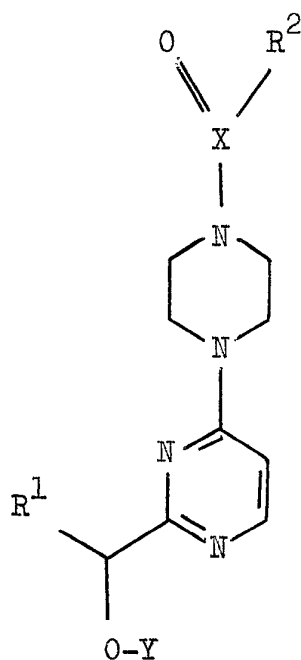
I



e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades essencialmente mais favoráveis. Eles provocam um aumento do teor de sorbite intracelular quando são administrados oral ou parentericamente sem ter influência sobre o teor de glucose do sangue agudo e crónico. O aumento da sorbite provocado pelos derivados de pirimidina de fórmula geral I é evitado por tratamento simultaneo com inibidores de aldose-redutase. Os derivados de pirimidina de fórmula geral I que acumulam sorbite são portanto apropriados para nova escolha aguda simplificada e menos dispendiosa e que demora menos tempo dos inibidores de aldose-redutase em ratazanas normais não diabéticas.

Ao contrário dos exemplos mencionados no pedido de patente alemã, os compostos de fórmula geral I acima referidos demonstram, in vivo, além de uma acção de acumulação de sorbite nas ratazanas também em outras espécies. Uma vantagem especialmente saliente que não era de esperar consiste no facto de os compostos de fórmula geral I provocarem, não só in vivo mas especialmente também in vitro, por exemplo, uma elevação do teor de sobitol em eritrócitos e, por consequência, um modelo de ensaio realizável ainda mais favorável do ponto de vista de custos e mais simples para o ensaio por exemplo dos inibidores de aldose-redutase.

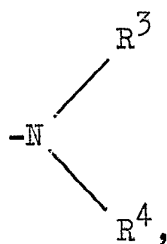
A presente invenção refere-se, por conseguinte, a derivados de pirimidina de fórmula geral I



na qual

R^1 é hidrogénio ou metilo;

R^2 é alquilo em C_1-C_6 , ciclo-alquilo em C_5-C_7 , fenilo não substituído, fenilo mono-substituído ou di-substituído por metilo, cloro, flúor, trifluormetilo, metoxi, CH_3-SO_n , em que n é igual a 0, 1 ou 2 ou $-SO_2-NH_2$, em que, no caso de di-substituição, os substituintes são iguais ou diferentes,



em que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e significam hidrogénio ou alquilo em C_1-C_6 ou piridilo ou, se X for um átomo de C, representa também hidrogénio;

X é um átomo de carbono ou um grupo SO ;



Y é hidrogénio, alquilo em C_1-C_6 , benzilo, acetilo ou benzoílo;

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os radicais alquilo representados por símbolos Y e R^2 na fórmula geral I podem ser de cadeia linear ou ramificada.

São preferidos os derivados de pirimidina de fórmula geral I em que

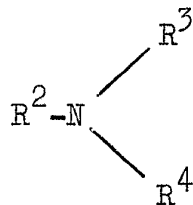
a) R^1 é hidrogénio;

R^2 é alquilo em C_1-C_3 , fenilo não substituído ou fenilo mono-substituído ou di-substituído em que os substituintes tem as significações acima referidas; e

X e Y tem as significações acima mencionadas;

b) R^1 é hidrogénio;

R^2 representa um grupo de fórmula



em que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e significam metilo ou etilo;

X significa SO; e

Y tem as significações acima mencionadas;

c) R^1 é hidrogénio;

R^2 significa piridilo;

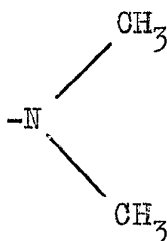
X significa um átomo de carbono;

Y tem a significação acima mencionada;

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

De preferência, R^1 , R^2 e X tem as significações mencionadas em a), b) ou c) e Y significa um átomo de hidrogénio.

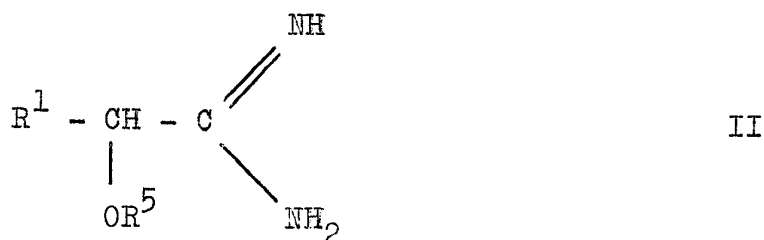
É muito especialmente preferido o derivado de pirimidina de fórmula geral I, na qual R^1 significa hidrogénio, R^2 o radical de fórmula



X significa SO e Y significa hidrogénio, assim como os sais fisiologicamente aceitáveis deste composto.

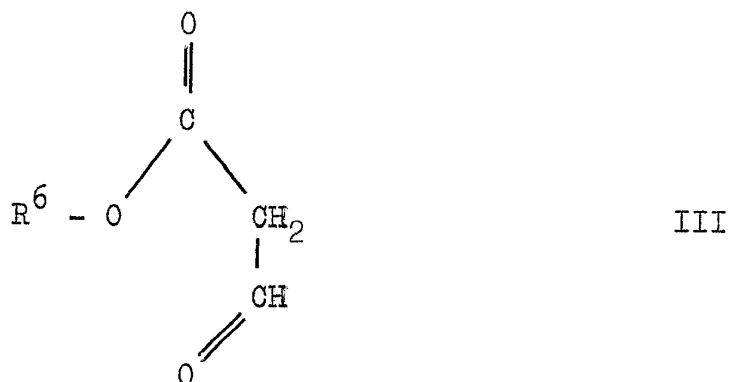
A presente invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, que se caracteriza pelo facto de

a) se fazer reagir um composto de fórmula geral II



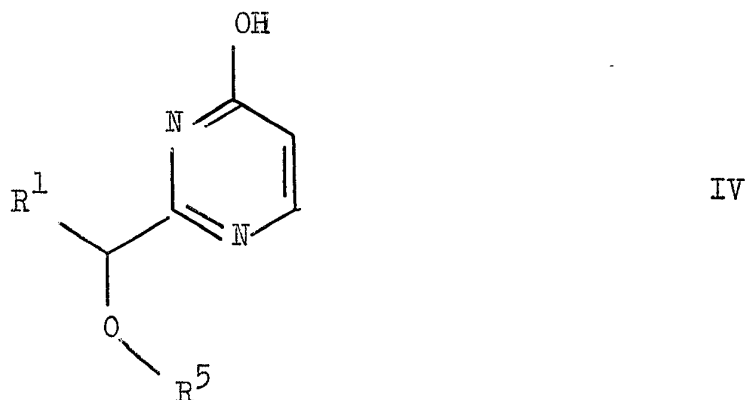
na qual R^1 tem as significações mencionadas para a fórmula geral I e R^5 significa um grupo de protecção de éter apropriado, tal como metilo ou benzilo ou um seu sal de adição de ácido,

com um composto de fórmula geral III



na qual R^6 significa metilo ou etilo ou com um seu sal de metal alcalino,

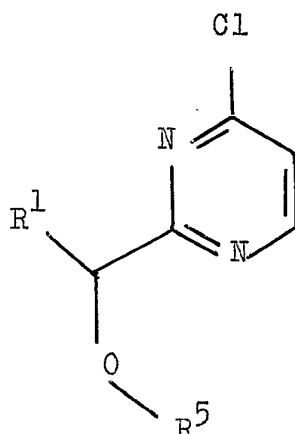
de maneira a obter-se um composto de fórmula geral IV



na qual R^1 tem as significações mencionadas para a fórmula geral I e R^5 tem as significações mencionadas para a fórmula

geral II,

e se transformar um composto de fórmula geral IV assim obtido com um cloreto de ácido orgânico, como, por exemplo, com oxiclureto de fósforo, num derivado de pirimidina de fórmula geral V

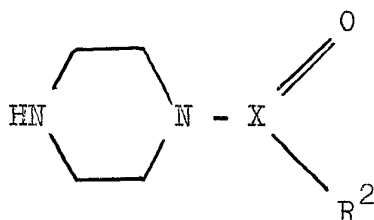


V

na qual os radicais R¹ possuem as significações mencionadas para a fórmula geral I e R⁵ possui as significações indicadas para a fórmula geral II,

e, em seguida,

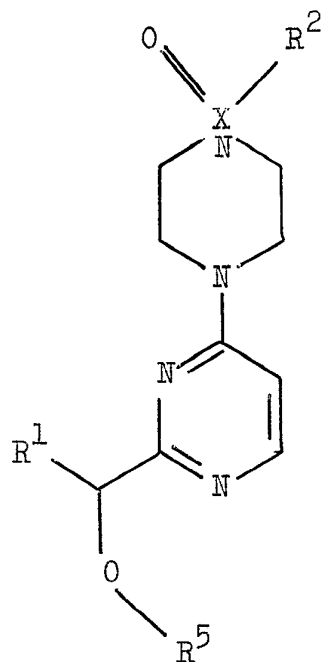
α) se fazer reagir um composto de fórmula geral V assim obtido com um derivado de piperazina de fórmula geral VI



VI

na qual R² e X possuem as significações mencionadas para a fórmula geral I,

de maneira a obter-se um composto de fórmula geral VII

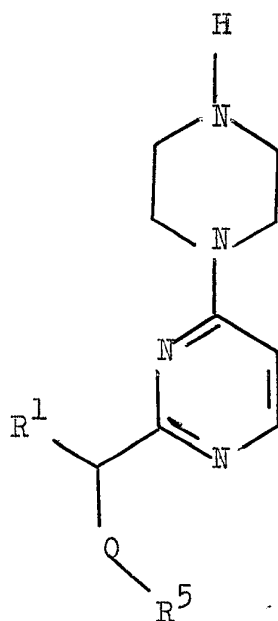


VII

na qual R^1 , R^2 e X possuem as significações referidas para a fórmula geral I e R^5 possui as significações mencionadas para a fórmula geral II, ou

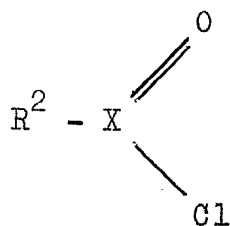
β)

se transformar um composto de fórmula geral V assim obtido com uma piperazina não substituída num composto de fórmula geral VIII



VIII

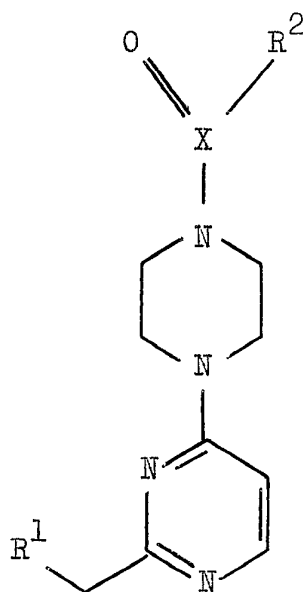
na qual R^1 possui as significações mencionadas para a fórmula geral I e R^5 possui as significações referidas para a fórmula geral II, e se transformar o composto de fórmula geral VIII assim obtido por reacção com um cloreto de ácido de fórmula geral IX



na qual R^2 e X tem as significações citadas para a fórmula geral I,

num composto de fórmula geral VII com as significações dos substituintes referidos e se transformar o composto de fórmula geral VII obtido de acordo com α) ou com β) eventualmente de acordo com uma maneira de proceder conhecida por meio de um reagente que elimina éter, por exemplo, com BBr_3 , iodeto de trimetil sililo ou por hidrogenação catalítica se R^5 tiver a significação de ben-zilo, num composto de fórmula geral II;

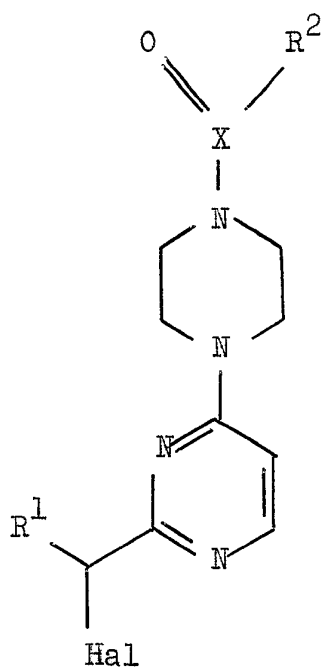
b) se transformar um composto de fórmula geral X



X

na qual R^1 , R^2 e X tem as significações mencionadas para a fórmula geral I,

com um agente halogenante, como cloro, bromo, N-bromo-succinimida, cloreto de sulfurilo ou com ácido tricloro-isociânico, de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida, num composto de fórmula geral XI



XI

na qual os substituintes R^1 , R^2 e X possuem as significações mencionadas para a fórmula geral I e Hal significa Cl ou Br,

e se transformar um composto de fórmula geralXI assim obtido, por hidrólise directa ou por reacção com um sal de metal alcalino do ácido acético ou do ácido benzóico, por exemplo, acetato de sódio ou benzoato de sódio ou com um sal de metal alcalino de álcool benzílico ou com um sal de metal alcalino de um álcool alquílico em C_1-C_6 , num composto de fórmula geral I, em que R^1 , R^2 , X e Y possuem as significações acima referidas e eventualmente um composto de fórmula geral I obtido de acordo com o processo a) ou b) em que Y é diferente de hidrogénio, ser transformado procedendo de acordo com uma maneira de proceder conhecida por hidrólise ácido ou alcalina num composto de fórmula geral I em que Y é igual a hidrogénio e eventualmente um composto de fórmula geral I em que Y é diferente de hidrogénio assim obtido ser transformado, procedendo de maneira em si conhecida, num composto de fórmula geral I em que Y é igual a alquilo em C_1-C_6 , benzilo, acetilo, ou benzoílo e eventualmente se transformar um composto de fórmula geral I assim obtido num sal fisiologicamente aceitável.

Se, nos compostos de fórmula geral VII, R^5 for metilo ou benzilo, estes compostos originam produtos finais de fórmula geral I em que Y é igual a metilo ou benzilo. Estes compostos são eventualmente submetidos às outras reacções.

Os compostos de fórmula geral VIII podem também ser obtidos de acordo com maneiras de proceder conhecidas por hidrólise ácida ou alcalina dos compostos de fórmula geral VII.



A transformação de compostos de fórmula geral I em que Y é igual a hidrogénio em compostos em que Y é diferente de hidrogénio realiza-se, por exemplo, por acilação directa ou por reacção com cloreto de tionilo sobre os compostos de fórmula geral XI.

O processo a) de acordo com a presente invenção realiza-se de maneira análoga ao processo descrito na literatura (veja-se, por exemplo, D. J. Brown, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines Supl. I (1970), Supl. II (1985), Wiley Interscience, Nova Iorque e a literatura aí citada).

A cloração da cadeia lateral do processo b) de acordo com a presente invenção realiza-se, de preferência, com ácido triclorocianúrico procedendo de maneira análoga às indicações de G. E. Jeromin e col.; e as clorações das cadeias laterais de N-heterociclos realiza-se, de preferência, com ácido triclorocianúrico (TCC) como se descreve em Chem. Ber. 120, 649-651 (1987).

Os compostos de fórmula geral I podem transformar-se nos seus sais fisiologicamente aceitáveis por reacção com ácidos.

Até agora, para o ensaio de compostos com acção sobre lesões diabéticas, por exemplo, de inibidores de aldose-redutase, utilizam-se animais diabéticos. Nestes animais tinha de provocar-se uma doença diabética artificial por destruição das células beta que fornecem a insulina com compostos tóxicos como estreptozotocina, aloxano, etc. Os animais atacados irreversivelmente que - como já se descreveu - desenvolvem um elevado nível de glucose no sangue e de sorbite intracelular, em consequência da sua doença diabética, só são conservados com medidas de tratamento dispendiosas e de custos intensivos e por causa da sua debilidade só dificilmente se podem manter livres de doenças secundárias que influenciam também

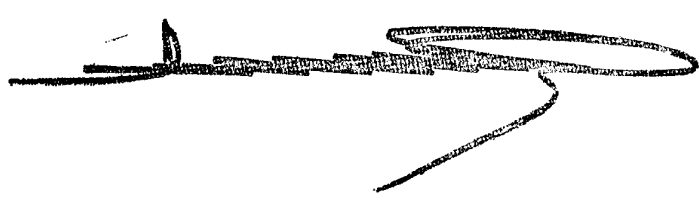
a sua possibilidade de utilização.

Foi agora surpreendentemente descoberto que os compostos de acordo com a presente invenção que se caracterizam por boa compatibilidade, originam em animais saudáveis por uma acupulação de poliol intracelular sintomas funcionais no sentido de uma neuropatia diabética sem o estabelecimento de antemão do metabolismo diabético.

Em virtude dessa possibilidade de provocarem uma acupulação de sorbite, os compostos de acordo com a presente invenção são apropriados de maneira vantajosa como reagentes para o ensaio de agentes inibidores de aldose- redutase no modelo farmacológico em animais saudáveis. Além disso, os compostos de fórmula geral I são também apropriados como reagentes in vitro para os agentes inibidores de aldose-redutase. A invenção refere-se também, portanto, a esta utilização dos derivados de pirimidina de fórmula geral I e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Administrados oralmente a ratas em doses de 5 a 50 mg/kg, os compostos de acordo com a presente invenção originaram um aumento da concentração de sorbite no nervo "Ichidiacus" dependente da dose e nos eritrócitos de ratas normais e diabéticas provocadas por estreptozotocina durante quatro a cinco horas.

Depois da administração por via oral de 25 mg/kg a ratas, o composto de acordo com o Exemplo 1 ou 2 provoca, ao fim de quatro a cinco horas, a ratas normais uma concentração de sorbite nos tecidos mencionados que corresponde à que ratas diabéticas por ação de estreptozotocina possuem depois de oito dias. Por conseguinte o tratamento simultâneo por via oral com o ARI espiro-2,7-difluór-9H-fluoren-9,4-imidazolidino-2,5-diona (=HOE 843), evita-se o aumento do teor de sorbite de uma

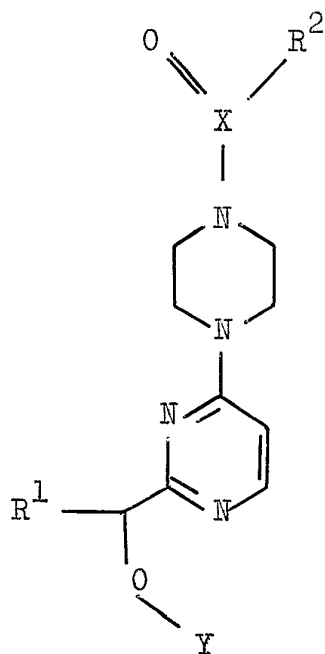


maneira que depende da dose.

Além dos compostos referidos nos Exemplos, podem preparar-se os compostos de fórmula geral I ou os seus sais indicados na seguinte Tabela.

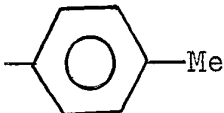
Abreviaturas Utilizadas

Metilo (Me), etilo (Et), propilo (prop), butilo (Bu), hexilo (Hex), acetilo (Ac), fenilo (Ph), benzoílo (Bz), iso (i) e ciclo (c).

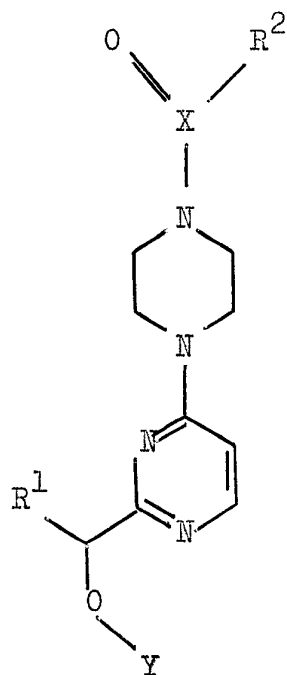


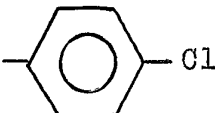
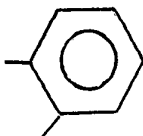
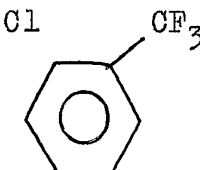
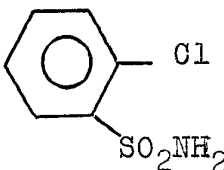
R^1	R^2	X	Y
Me	NMe ₂	SO	H
Me	Ph	C	H
H	NMe ₂	SO	Ac
H	NMe ₂	SO	Bz
H	NMe ₂	SO	Ph-CH ₂
H	NEt ₂	SO	H
H	NEt ₂	SO	Me
H	NEt ₂	SO	Ac
H	NBu ₂	SO	H
H	NH ₂	SO	H
H	NH ₂	SO	Ac
H	Me	SO	H
H	Me	SO	Ac
H	Me	SO	Me
H	Et	SO	H

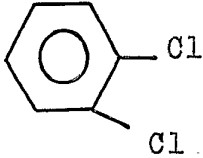
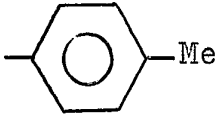
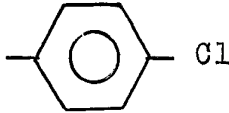
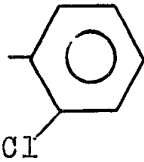


R^1	R^2	X	Y
H	Prop	SO	H
H	iProp	SO	H
H	Ph	SO	H
H		SO	H

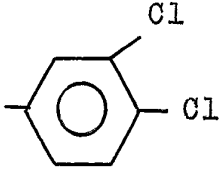
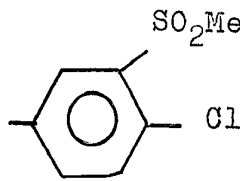
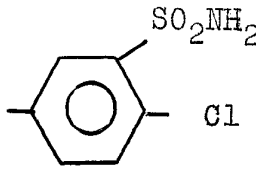
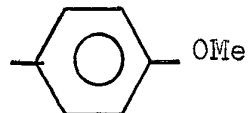
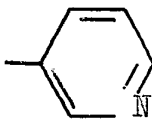
Tabela



R^1	R^2	X	Y
H		SO	H
H		SO	H
H		SO	H
H		SO	H

R^1	R^2	X	Y
H		SO	H
H	H	C	H
H	Me	C	H
H	Me	C	Me
H	Me	C	Ac
H	Prop	C	H
H	nHex	C	H
H	Ph	C	H
H		C	H
H		C	H
H		C	H

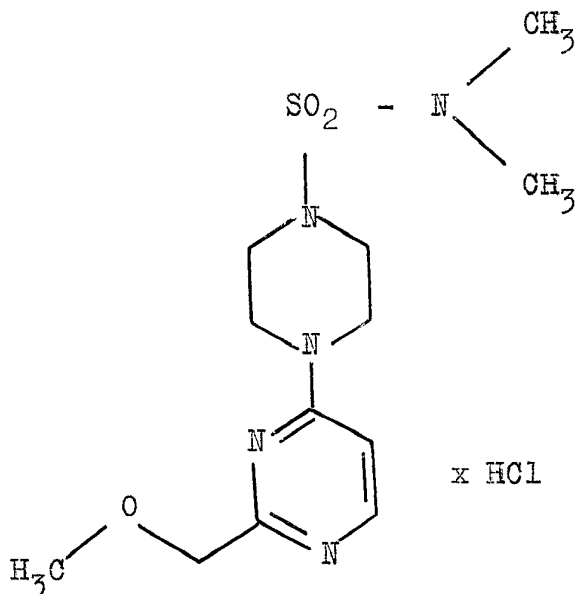
Continuação da Tabela

R^1	R^2	X	Y
H		C	H
H		C	H
H		C	C
H		C	H
H		C	H

EXEMPLOS

Exemplo 1

Cloridrato de 4-(4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-piperazino 7-
-2-metil-metiloxi-metil-pirimidina



a) 4-Hidroxi-2-metiloxi-metil-pirimidina

Sob uma atmosfera de árgon, suspendem-se 31,5 gramas (0.72 mole) de hidreto de sódio em 690 ml de éter di-isopropílico e, à temperatura ambiente, adiciona-se gota a gota uma mistura de 84,5 ml de formiato de etilo e 63,4 ml de acetato de etilo. Aquece-se cuidadosamente a 40 - 44°C. Depois de terminada a intensa libertação de hidrogénio que assim se realiza, agita-se ainda durante mais cinco horas sob exclusão de humidade. Separa-se por filtração sob sucção o sólido (96 gramas), dissolve-se o sal de sódio bruto do ácido fenil-acético em 350 ml de água e mistura-se com 96 gramas (770 milimoles) de cloridrato de metoxi-acetamidina (veja-se Chem. Abstr. 66, 37942 x (1967)) dissolvido em 350 ml de água. Depois de se deixar repousar à temperatura ambiente durante cinco dias, neutraliza-se com ácido clorídrico, evapora-se a mis-

tura reaccional em vácuo até à secura e aqueceu-se à ebulição por várias vezes com acetato de etilo. Depois de se evaporar o dissolvente, obtem-se 62,5 gramas de produto, que se faz reagir sem se submeter a qualquer purificação.

b) 4-Cloro-2-metiloxi-metil-pirimidina

Misturam-se 47 gramas (335,7 milimoles) de 4-hidroxi-2-metóxi-metil-pirimidina (proveniente da operação a) com 210 ml de oxiclureto de fósforo e agita-se a 70°C durante duas horas e seguidamente aquece-se à ebulição durante mais 2,5 horas. Destila-se em vácuo o excesso de oxiclureto de fósforo, hidrolisa-se o resíduo com gelo e adiciona-se hidrogeno-carboneto de potássio sólido para destruir o excesso de ácido. Extrai-se várias vezes com clureto de metileno e evapora-se a fase orgânica até à secura em vácuo. Filtra-se o resíduo de cor preta em gel de sílica (n-heptano/acetato de etilo, 1 : 1). Obtem-se 15,7 gramas de um óleo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protónica

(60 MHz/DMSO): δ = 8,82 (d, J = 5Hz, 1H);

7,67 (d, J = 5Hz, 1H); 4,57 (s, 2H);

3,38 (s, 1H).

c) Cloridrato de 4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-piperazino 7-2-metiloxi-metil-pirimidina

Aquecem-se a refluxo durante sete horas 3,70 gramas (23,3 milimoles) de 4-cloro-2-metiloxi-metil-pirimidina (proveniente da operação b), 4,75 gramas (24,6 milimoles) de N,N-dimetil-sulfamoil-pirimidina e 3,4 ml de trietilamina no seio de 15,4 ml de tetra-hidrofurano isento de água. Depois de se arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, separa-se por filtração sob sucção o cloridrato de trietilamónio que precipitou, lava-

-se com acetato de etilo e evapora-se o filtrado em vácuo. Cromatografa-se o produto bruto assim obtido através de gel de sílica (acetato de etilo/metanol, 9 ; 1). Obtem-se 5,9 gramas de produto oleoso.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protónica

(270 MHz/ CDCl_3) : δ = 8,28 (d, J = 6Hz, 1H); 6,41 (d, J = 6Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,75 (t, J = 5Hz, 4H); 3,33 (t, J = 5Hz, 4H); 2,86 (s, 6H).

Para a preparação do cloridrato, dissolvem-se 5,90 gramas do óleo em 25 ml de ácido clorídrico etanólico 2 normal e evapora-se o dissolvente em vacuo. Tritura-se o resíduo com acetona e separa-se por filtração o sólido, que se seca a 40°C em alto vácuo.

Obtem-se 4,1 gramas de cloridrato com o ponto de fusão igual a 174 - 175°C.

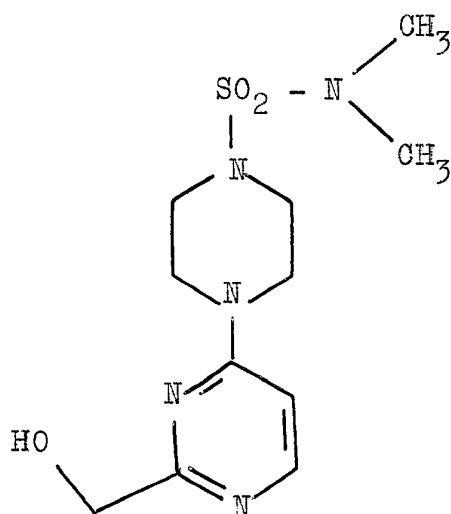
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (351,87)

Valores calculados : C 40,96; H 6,3; N 19,91

Valores determinados : C 41,1; H 6,2; N 20,0.

Exemplo 2

4-/4-(N,N-dimetil-sulfamoi)-piperazino 7-2-hidroxi-metil-pirimidina



Dissolvem-se 11,0 gramas (35 milimoles) de 4-4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-piperazino-2-metiloxi-metil-pirimidina (Exemplo 1) em 45 ml de cloreto de metileno isento de água. Sob uma atmosfera de árgon, adicionam-se lentamente, gota a gota, 13,2 gramas (52,5 milimoles) de brometo de boro, dissolvidos em 25 ml de cloreto de metileno, a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C. Agita-se durante 1,5 horas sob arrefecimento em banho de gelo e hidrolisa-se com lixívia de soda cáustica 2 normal fria. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa ainda três vezes com cloreto de metileno. Lavam-se com solução saturada de cloreto de amônio, com água e com solução saturada de cloreto de sódio as fases orgânicas depois de reunidas, seca-se sobre sulfato de sódio e elimina-se o dissolvente em vácuo. Depois da cristalização do resíduo em acetato de butilo, obtem-se 7,60 gramas do produto sólido, com o ponto de fusão igual a 148 - 149°C.

$C_{11}H_{19}N_5O_3S$ (301,38) :

Valores calculados : C 43,84; H 6,35; N 23,24

Valores determinados: C 43,70; H 6,40; N 21,10.

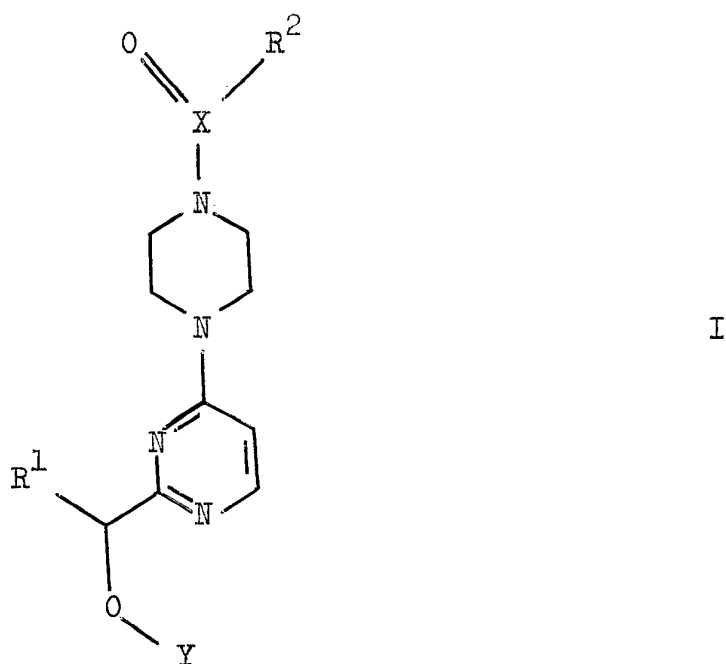
Espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protónica

(60 MHz/DMSO) : δ = 8,23 (d, J=6Hz, 1H); 6,75 (d, J = 6Hz, 1H); 4,82 (t, J = 5Hz. 1H); 3,73 (m, 4H); 3,27 (m, 4H); 2,78 (s, 6H).

REIVINDICAÇÕES

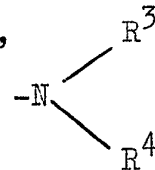
- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de pirimidina substituídos de fórmula geral (I)



na qual

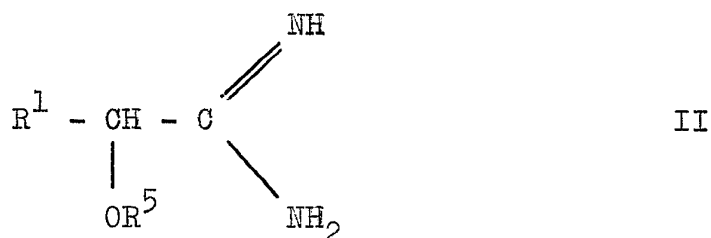
R^1 é hidrogénio ou metilo,
 R^2 é alquilo em C_1-C_6 , cicloalquilo em C_5-C_7 , fenilo não substituído, fenilo monossustituído ou dissustituído por metilo, e lóro, flúor, trifluormetilo, metoxi, CH_3-SO_n em que n é igual a zero, 1 ou 2 ou $-SO_2-NH_2$ podendo no caso da dissustituição os substituintes ser iguais ou diferentes,



em que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e significam hidrogénio ou alquilo em C_1-C_6 , ou significa piridilo ou, se X for um átomo de C, também significa hidrogénio;

X é um átomo de carbono ou um grupo SO e
 Y é hidrogénio, alquilo em C₁-C₆, benzilo, acetilo ou benzoílo, assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por

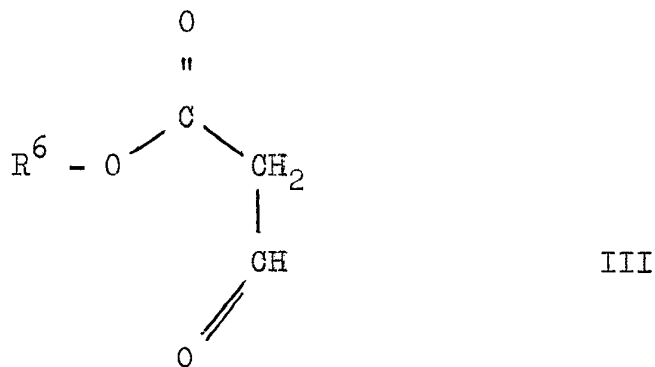
a) se fazer reagir um composto de fórmula II



na qual

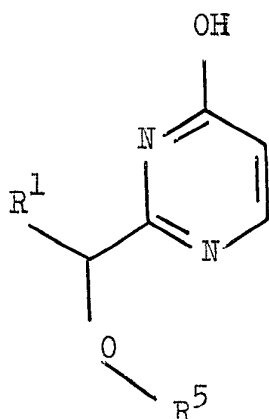
R¹ tem as significações referidas para a fórmula I e

R⁵ significa um grupo éter de protecção apropriada, ou um seu sal de adição de ácido, com um composto de fórmula III



na qual

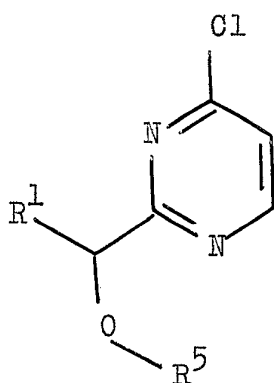
R⁶ significa metilo ou etilo, ou com um seu sal de metal alcalino, de maneira a obter-se um composto de fórmula IV



IV

na qual

R^1 tem as significações mencionadas para a fórmula I e R^5 tem as significações citadas para a fórmula II, se transformar um composto de fórmula IV assim obtido, por reacção com um cloreto de ácido inorgânico, num derivado de pirimidina de fórmula V

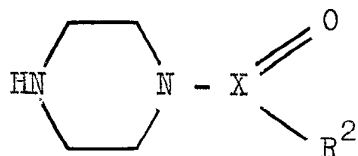


V

na qual os simbolos R^1 e R^5 tem respectivamente as significações referidas para a fórmula I e para a fórmula II,
e em seguida,

a)

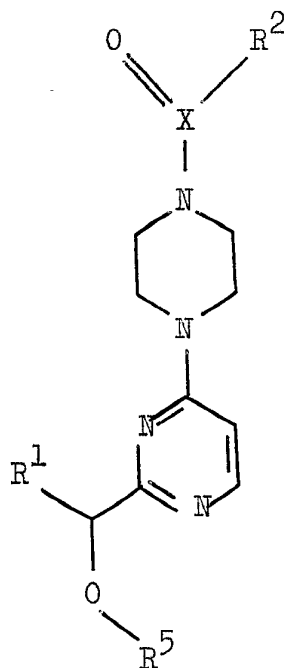
se fazer reagir um composto de fórmula V, assim obtido, com um derivado de piperazina de fórmula VI



VI

na qual

R^2 e X possuem as significações mencionadas para a fórmula I, de maneira a obter-se um composto de fórmula VII

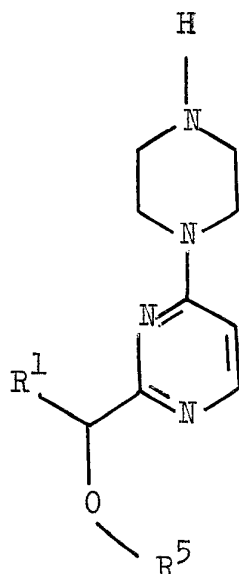


VII

na qual R^1 , R^2 e X possuem as significações citadas para a fórmula I e R^5 possui as significações indicadas para a fórmula II, ou

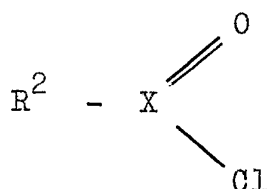
β)

se transformar um composto de fórmula V assim obtido, por reacção com uma piperazina não substituída, num composto de fórmula VIII



VIII

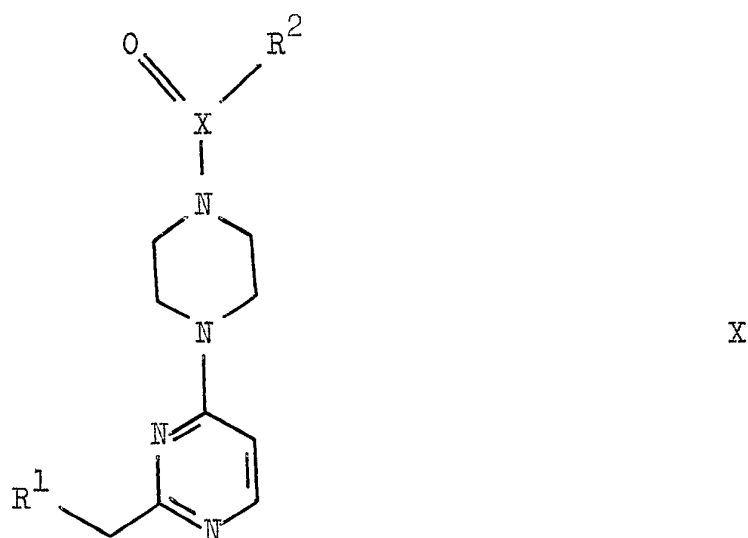
na qual R^1 tem as significações referidas para a fórmula I e R^5 tem as significações mencionadas para a fórmula II e se transformar o composto de fórmula VIII assim obtido, por reacção com um cloreto de ácido de fórmula IX



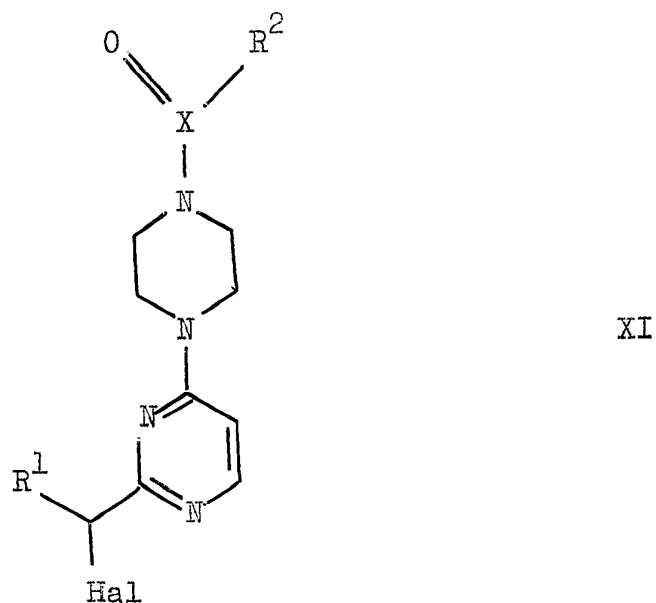
IX

na qual R^2 e X possuem as significações indicadas para a fórmula I, de maneira a obter-se um composto de fórmula VII com as significações indicadas dos substituintes, e
se transformar um composto de fórmula VII obtido de acordo com α) ou β), eventualmente por um modo operativo corrente por reacção com um reagente que elimina o grupo éter ou por hidrogenação catalítica se R^5 significar benzilo, num composto de fórmula I; ou

b) se transformar um composto de fórmula X



na qual R^1 , R^2 e X tem as significações referidas para a fórmula I, por reacção com um agente de halogenação, num composto de fórmula XI



na qual os substituintes R^1 , R^2 e X tem as significações citadas para a fórmula I e Hal significa Cl ou Br e se transformar um composto de fórmula XI assim obtido ou por hidrólise directa ou por reacção com um sal de metal alcalino do ácido acético ou benzóico ou com o sal de metal alcalino do álcool benzílico ou com o sal de metal alcalino de um álcool alquílico



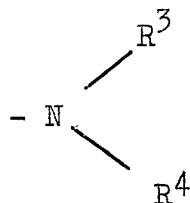
em C_1-C_6 num composto de fórmula I em que R^1 , R^2 , X e Y tem as significações indicadas e eventualmente se transformar um composto de fórmula I obtido de acordo com as variantes de processo a) ou b), em que Y é diferente de hidrogénio, por hidrólise ácida ou alcalina, num composto de fórmula I em que Y significa hidrogénio, ou eventualmente se transformar um composto de fórmula I assim obtido em que Y é igual a hidrogénio num composto de fórmula I em que Y é igual a alquilo em C_1-C_6 , benzilo, acetilo ou benzoílo e eventualmente se transformar um composto de fórmula I assim obtido num sal fisiologicamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto de fórmula I, em que
 R^1 é hidrogénio,
 R^2 significa alquilo em C_1-C_3 , fenilo não substituído ou fenilo monossustituído ou dissustituído, em que os substituintes tem as significações indicadas e X e Y tem as significações referidas ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I, em que
 R^1 é hidrogénio,
 R^2 significa um radical de fórmula



- 33 -

em que R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e significam metilo ou etilo,

X significa SO e

Y tem as significações indicadas,
ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I, em que

R^1 é hidrogénio,

R^2 significa piridilo,

X significa um átomo de carbono e

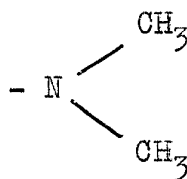
Y tem as significações referidas,
ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I, em que Y significa um átomo de hidrogénio, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I, em que R^1 é hidrogénio, R^2 é



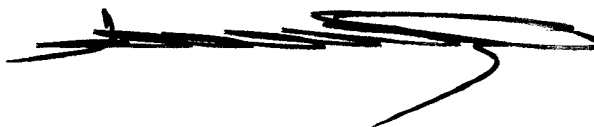
X é SO e Y é hidrogénio, ou os sais fisiologicamente aceitáveis deste composto.

- 34 -

A requerente reivindica a prioridade
do pedido de patente alemão apresentado em 10 de Agosto de
1990, sob o Nº. P 40 25 387.2.

Lisboa, 9 de Agosto de 1991

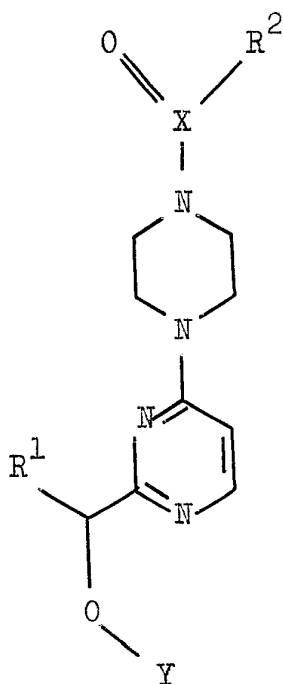
ASSINADO: [assinatura]

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a long, sweeping curve at the end.

RESUMO

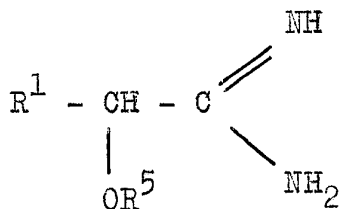
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA SUBSTITUIDOS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de pirimidina substituídos de fórmula geral (I)



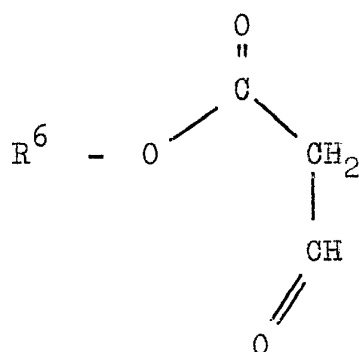
I

assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, que compreende nomeadamente fazer-se reagir um composto de Fórmula II



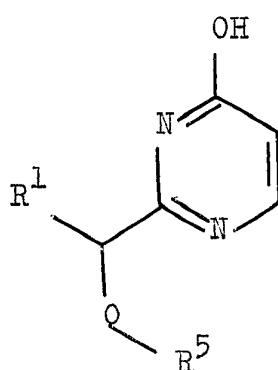
II

com um composto de fórmula III



III

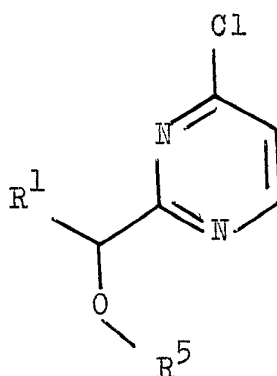
de maneira a obter-se um composto de fórmula IV



IV

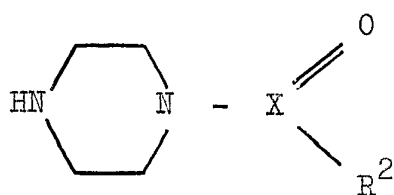
na qual

R^1 transforma-se num composto de fórmula IV assim obtido, por reacção com um cloreto de ácido inorgânico, num derivado de pirimidina de fórmula V



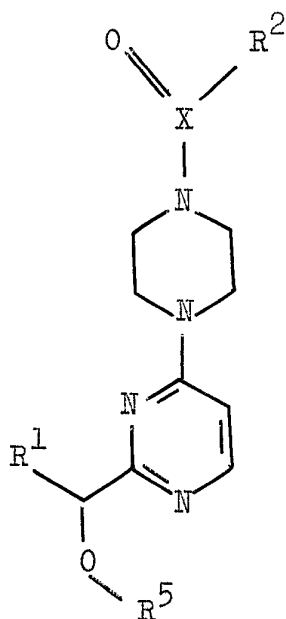
V

a) fazer-se reagir um composto de fórmula V, assim obtido, com um derivado de piperazina de fórmula VI



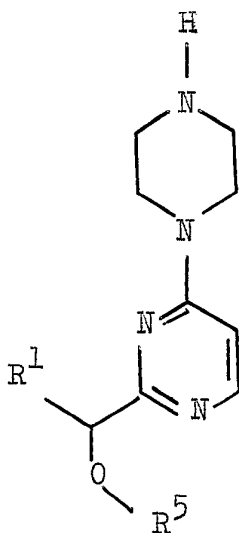
VI

de maneira a obter-se um composto de fórmula VII



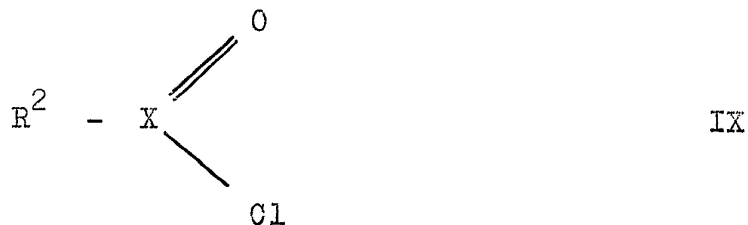
VII

β) transformar-se um composto de fórmula V assim obtida, por reacção com uma piperazina não substituída, num composto de fórmula VIII



VIII

transformar-se o composto de fórmula VIII assim obtido,
por reacção com um cloreto de ácido de fórmula IX



e

transformar-se um composto de fórmula VII obtido de acordo
com *a*) ou *B*), eventualmente por um modo operativo corren-
te por reacção com um reagente que elimina o grupo éter ou
por hidrogenação catalítica se R^5 significar benzilo, num
composto de fórmula I.