



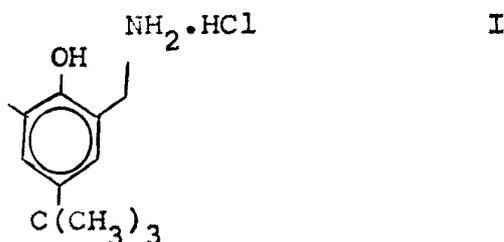
Memória descritiva referente à patente de invenção de ICI AMERICAS INC., norte-americana, (estado: Delaware), industrial e comercial, com sede em Concord Pike and New Murphy Road, Wilmington, Delaware 19897, Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRAZINAS AMINO-METIL-FENÓLICAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

### MEMÓRIA DESCRITIVA

#### Antecedentes da Invenção

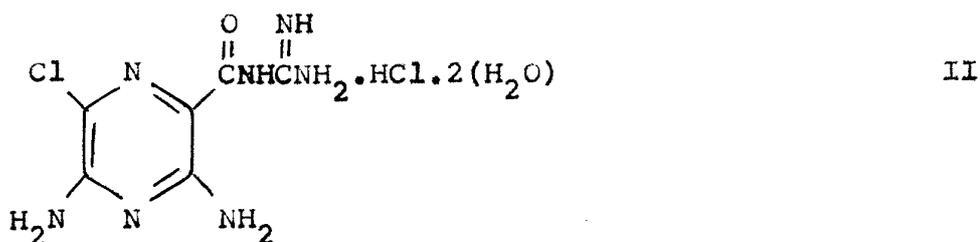
A presente invenção refere-se a novas pirazinas amino-metil-fenólicas que são adequadas como diuréticos eucalénios.

Existe uma variedade de agentes disponível para utilização no tratamento da hipertensão. Uma classe particular de tais agentes são diuréticos. Os diuréticos utilizam-se para vários objectivos, por exemplo redução do fluido do corpo e redução dos níveis de sódio no corpo, por exemplo, no tratamento de hipertensão e edemas. Um exemplo de um diurético é o oridrato de 2- (amino-metil)-4-(1,1-di-metil-etil)-6-iodo-fenol de fórmula I:



discutida na patente dos U.S. Nº 4.029.816 de Cragoe et al; e Stokker, G.E., J, Red. Chem, 1980, 23, 1414-1427. Os diuréticos adicionais incluem hidroclorotiazida e clorotalidona.

Um problema com alguns diuréticos é a redução dos níveis de potássio no soro e as complicações provocadas pela redução dos níveis de potássio abaixo das necessidades para manutenção das funções fisiológicas. Assim alguns diuréticos utilizam-se em conjunção com um agente de conservação do potássio tal como mono-cloridrato de 3,5-di-amino-N-(amino-imino-metil)-6-cloro-pirazina carboxamida, di-hidrato de fórmula II:



apresentado na Patente dos U.S. Nº 3.577.418 de Cragoe et al, que se utiliza em conjunção com, por exemplo, diuréticos de tiazida.

Assim, há a necessidade de um agente simples que seja um diurético eficaz mas que conserve o potássio (iso-caliémico, também chamado eucalémico), de maneira a solucionar os problemas associados com hipocalémia (falta de potássio) e hipercalémia (excesso de potássio) múltiplos agentes terapêuticos.

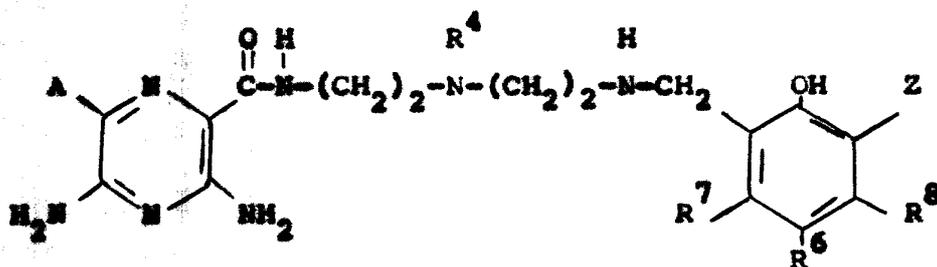
A Patente norte americana 4.085.211

descreve uma série de pirazino-carboxiamidas como agentes eucalémicos que possuem propriedades diuréticas e natriuréticas.

Descobriu-se agora (e isto é uma base para esta invenção) que, surpreendentemente, determinados amino-metil-fenóis que contêm pirazino-amidas de fórmula III definidas adiante possuem propriedades diuréticas eucalémicas e são importantes no tratamento de doenças e estados em que é necessário um efeito diurético eucalémico, por exemplo no tratamento de edemas, hipertensão e/ou estados relacionados.

### Sumário da Invenção

A presente invenção consiste de compostos de fórmula III:



em que:

R<sup>4</sup> é escolhido num grupo constituído por bromo, iodo e t-butilo

R<sup>4</sup> é escolhido num grupo constituído por hidrogénio e alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

R<sup>7</sup> representa cloro, hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ou alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-éster (também conhecido como alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>));

R<sup>8</sup> representa hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ou alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) éster, desde que, quando R<sup>6</sup> representar bromo ou iodo, então, cada um de R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> ou os dois representam alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-éster e quando R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> representarem cloro, R<sup>6</sup> representa t-butilo e R<sup>8</sup> representa hidrogénio;

A é escolhido num grupo constituído por cloro, bromo, iodo,

Z é escolhido num grupo constituído por cloro, bromo, iodo, tri-fluoro-metilo SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e SO<sub>2</sub>NR<sup>10,11</sup> em que R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são

independetemente escolhidos num grpo constituído por hidrogénio e alquilo ( $C_1-C_5$ ); e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Significações particulares para  $R^4$  quando é um grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) incluem metilo, etilo e propilo.

Significações particulares para  $R^7$  quando é um grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) incluem metilo, etilo e propilo; e quando  $R^7$  é um alquil ( $C_1-C_3$ )-éter, as significações particulares incluem metoxi e etoxi.

Significações particulares para  $R^8$ , quando é um grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) incluem metilo, etilo e propilo; e quando  $R^8$  é um alquil ( $C_1-C_3$ )-éter, as significações particulares incluem metoxi e etoxi.

Significações particulares para  $R^{10}$  ou  $R^{11}$ , independentemente, quando são um grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) incluem metilo, etilo e propilo.

As significações mais particulares para os grupos atrás descritos consistem de:

para  $R^4$ : hidrogénio e alquilo ( $C_1-C_3$ );

para  $R^6$ : bromo e t-butilo

para  $R^7$  e  $R^8$  (independentemente): hidrogénio e metoxi

para A: cloro e bromo;

para Z: bromo e  $SO_2CH_3$

Significações ainda mais particulares para alguns dos grupos atrás descritos consistem de:

para  $R^4$ : hidrogénio e metilo;

para  $R^6$ : t-butilo (preferencial);

para A: cloro; e

para Z: bromo;

Os compostos preferidos são:

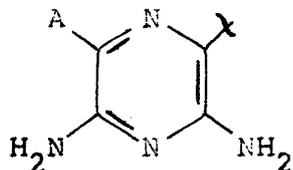
(a) 3,5-di-amino-N-/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil/-amino/etil/metil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida; e

(b) 3,5-di-amino-6-cloro-N-/2-//2-///5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-3-(metil-sulfonil)-fenil/metil/amino/etil/metil-amino/etil/pirazino-carboxamida.

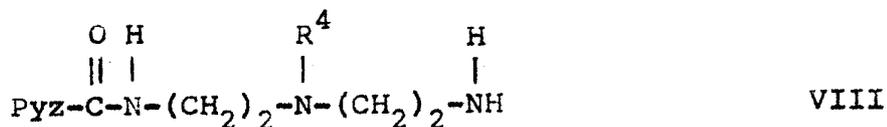
É de notar que determinados compostos de fórmula III, por exemplo os que contêm um átomo de carbono assimetricamente substituído, podem existir em, e isolarem-se em, formas opticamente activas e racémicas. Alguns compostos podem apresentar polimorfismo. É entendido que a presente invenção abrange qualquer forma racémica, opticamente-activa, tauomerica, polimórfica ou estereo-isomérica atrás descritas, sendo bem conhecido na especialidade como se preparam formas opticamente-activas (por exemplo, por síntese de materiais de partida opticamente-activos ou por resolução da forma racémica).

Nesta especificação  $R^4$ ,  $R^7$  e outros representam radicais genéricos e não têm outra significação. É entendido que o termo genérico "alquilo ( $C_1-C_5$ )" inclui os radicais alquilo de cadeia linear e de cadeia ramificada mas as referências a radicais alquilo individuais tais como "propilo" incluem apenas o radical de cadeia linear ("normal"), sendo os isómeros de cadeia ramificada tais como "isopropilo" referidos especificamente.

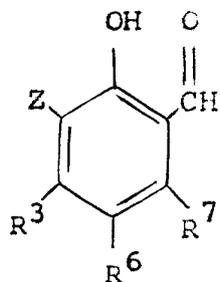
Os compostos de fórmula III da presente invenção podem preparar-se por métodos que incluem os conhecidos na especialidade. "p y z" tem o significado apresentado na fórmula IV.



Estes métodos incluem o seguinte:  
 (A) alquilação por redução de uma pirazinamido-amina particular de fórmula VIII

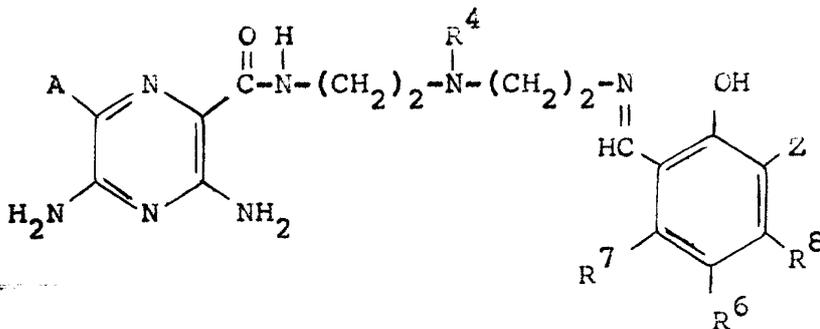


com um salicilaldeído apropriado XI:



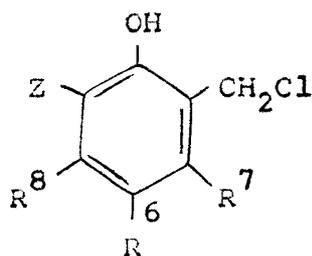
XI

num solvente tal como etanol ou metanol pela formação in situ de uma imina intermediária de fórmula XII:



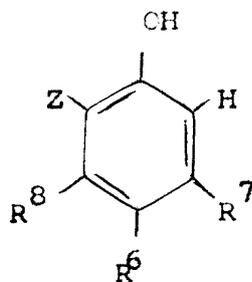
(que se formou mas não se isolou) e redução com um agente de redução tal como boro-hidreto de sódio ou hidrogénio e um catalizador. Recupera-se o produto de reacção desejado por diluição da mistura de reacção com água para precipitar o produto, que se pode purificar por cristalização a partir de um solvente apropriado, tal como metanol ou etanol.

(B) Alquilação de uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um halogeneto de benzilo de fórmula XIV:



e, de preferência, na presença de uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio ou tri-etil-amina, por exemplo durante 1 a 5 dias, por exemplo, a temperatura ambiente. Isola-se o produto de reacção desejado por diluição da mistura de reacção desejado por diluição da mistura de reacção com água para precipitar o produto, que se pode purificar por cristalização a partir de um solvente apropriado, tal como metanol ou etanol.

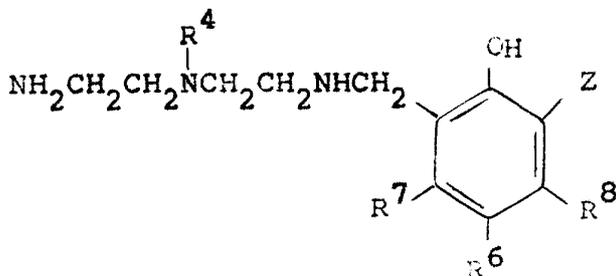
(c) Reacção de uma p irazinamido-amina de fórmula VIII com um fenol de fórmula XV:



XV

e solução de formalina e aquecimento a temperaturas até 100°C durante 1 a 5 dias. Utiliza-se um solvente tal como tetra-hidrofurano ou dioxano. Recupera-se o produto de reacção desejado por evaporação do solvente e purifica-se por cristalização a partir de um álcool tal como etanol.

(D) Reacção de uma tri-amina benzilica de fórmula XVI:

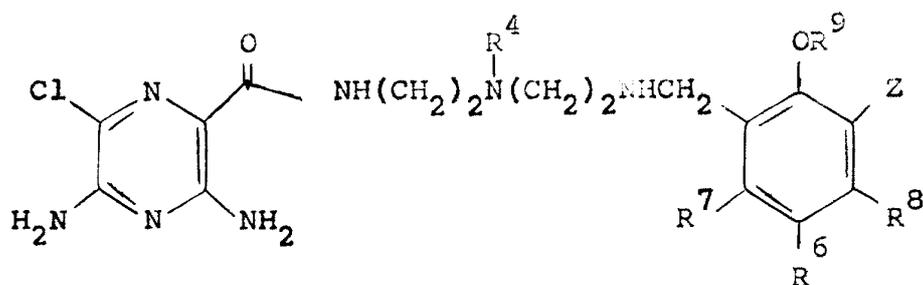


com um imidazol de pirazinoilo de fórmula V. O produto de reacção desejado pode recuperar-se por diluição da mistura de reacção com água para precipitar o produto, que se pode purificar por cristalização a partir de um solvente apro-

priado, tal como metanol ou etanol.

(E) Halogenação de uma pirazina amino-metil-fenólica escolhida (correspondente ao composto de fórmula III mas com Z=hidrogénio, preparada por analogia com o método (A), (B) ou (D) anteriores) com um agente de halogenação num solvente tal como ácido acético ou cloreto de metileno. Recupera-se o produto desejado por evaporação do solvente e cristalização a partir de um solvente apropriado, tal como metanol ou etanol.

(F) Desalquilação de um derivado de pirazina O-alkil-amino-metil-fenólica escolhida de fórmula XVIII:



( em que R<sup>9</sup> é alquilo inferior, por exemplo, metilo) (preparado por um método análogo ao descrito atrás no método (A), (B) ou (D) para compostos de fórmula III) com um agente de desalquilação tal como tio-etóxido de lítio ou tri-brometo de boro num solvente tal como di-metil-formamida ou cloreto de metileno respectivamente. Pode recuperar-se o produto de reacção desejado por diluição da mistura de reacção, o qual se pode purificar por cristalização a partir de um solvente apropriado, tal como metanol ou etanol.

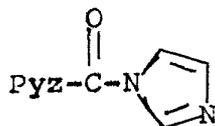
As tri-aminas benzílicas de fórmula XVI preparam-se por mistura de tri-amina alifática particular de fórmula XIII (ver Patente dos U.S. 3.201.472 como um exemplo de como fazer tri-aminas alifáticas seleccionadas) com um salicilaldeído de fórmula XI num solvente tal como etanol ou metanol.

As iminas intermediárias de fórmula XVII que se formam, não se isolam, mas agitam-se com um agente de redução tal

como boro-hidreto de sódio ou hidrogénio e um catalisador. Recupera-se o produto de reacção desejado por diluição da mistura de reacção com água para precipitar o produto, que se pode purificar por cristalização a partir de um solvente hidrocarboneto.

Os ácidos pirazinóicos de fórmula  $\text{PyzCO}_2\text{H}$  preparam-se por hidrólise dos ésteres de metilo correspondentes de fórmula  $\text{PyzCO}_2\text{CH}_3$ . A hidrólise executa-se, normalmente, utilizando uma solução de base aquosa tal como hidróxido de sódio e um solvente tal como isopropanol ou etanol e agitando a mistura à temperatura ambiente durante uma a 24 horas. Isola-se, então, o ácido pirazinóico por arrefecimento e acidificação da mistura com um ácido tal com o ácido clorídrico.

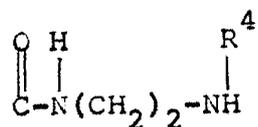
Os imidazóis de pirazinoílo de fórmula V:



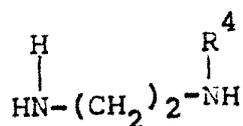
V

Preparam-se por reacção dos ácidos correspondentes de fórmula  $\text{PyzCO}_2\text{H}$  com 1,1-carbonil-di-imidazol (ligeiramente em excesso) num solvente tal como di-metil-formamida ou metanol à temperatura ambiente e agitação da mistura durante 10 a 24 horas. Isolam-se os imidazóis de pirazinoílo por diluição com metanol ou água.

As pirazinamidas de fórmula VI:



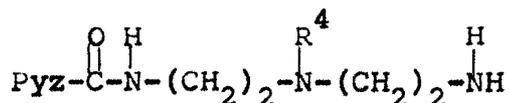
preparam-se por mistura de imidazóis de pirazinoílo particulares com uma di-amina alifática de fórmula VII:



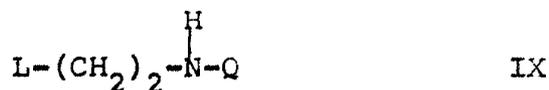
e agitação à temperatura ambiente durante 5 a 24 horas. Pode adicionar-se um solvente tal como tetra-hidrofurano ou pode utilizar-se um excesso da di-amina como solvente. Recupera-se o produto de reacção desejado por evaporação do solvente para proporcionar o produto que se pode purificar por cristalização a partir de um álcool tal como etanol

Alternativamente, as pirazinamidas de fórmula VI podem prepara-se por mistura do éster metílico do ácido pirazinóico com um excesso da di-amina alifática de fórmula VII e aquecimento a temperaturas até 100°C durante 1 a 24 horas. Recupera-se o produto de reacção desejado por evaporação do excesso de di-amina.

As pirazinamido-aminas de fórmula VIII:



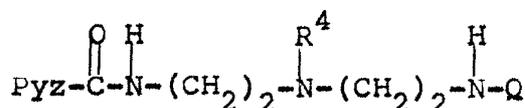
preparam-se por mistura de uma haloamina alifática de fórmula IX



em que L representa iodo, bromo ou cloro e Q representa um grupo de protecção adequado, por exemplo, ftalimida ou butil-oxi-carbonilo (BOC) tal como na fórmula IXa:



com a pira zinamida particular de fórmula VI e uma base tal como carbonato de potássio ou tri-etil-amina durante 1 a 5 dias à temperatura ambiente. Utiliza-se um solvente tal como metanol ou di-metil-formamida. A pirazinamido-amina de fórmula X:

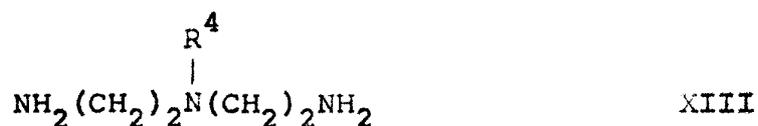


isola-se por diluição com água. Pode purificar-se por re-



cristalização a partir de um solvente apropriado tal como etanol. A remoção do grupo de protecção proporciona a pirazinamido-amina de fórmula VIII.

As pirazinamido-aminas de fórmula VIII podem também preparar-se por mistura de imidazol de pirazinoflo particular com um excesso de uma tri-amina alifática de fórmula XIII:



num solvente tal como tetra-hidrofurano. Recupera-se o produto de reacção desejado por evaporação do solvente para proporcionar o produto.

Os sais farmacologicamente aceitáveis podem obter-se, utilizando procedimento padrão bem conhecidos na especialidade, por exemplo, por reacção de um composto de fórmula III com um ácido adequado para proporcionar um anião fisiologicamente aceitável, tal como, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido clorídrico ou ácido cítrico.

Como referido anteriormente, os compostos desta invenção ou um sal correspondente, podem ser adequados no tratamento de hipertensão ou edemas e particularmente como diuréticos, especialmente diuréticos eucalémicos. Os compostos de fórmula III são importantes como padrões farmacológicos para o desenvolvimento e normalização de novos modelos de doenças e ensaios para utilização no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para tratamento da hipertensão.

Quando se utiliza no tratamento de uma ou várias das doenças atrás referidas, um composto de fórmula III ou um seu sal pode, geralmente, administrar-se como uma composição farmacéutica apropriada que consiste de um composto de fórmula III como definido anteriormente ou um seu sal em conjunto com um do diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, sendo a composição adaptada para a via particular de administração escolhida.



Tais composições proporcionam-se como um aspecto adicional desta invenção. Podem obter-se por utilização de procedimentos e excipientes e ligantes convencionais e podem apresentar-se numa variedade de formas de dosagem. Por exemplo, podem apresentar-se na forma de pastilhas, cápsulas, soluções ou suspensões para administração oral; na forma de supositórios para administração rectal; na forma de soluções e ou suspensões estéreis para administração por injeção intravenosa ou intramuscular ou infusão; e na forma de pós em conjunto com diluentes sólidos inertes farmacêuticamente aceitáveis tais como lactose.

Para administração oral pode utilizar-se convenientemente uma pastilha ou cápsula contendo até 250 mg ( e tipicamente 5 a 100 mg) de um composto de fórmula III ou um seu sal. De maneira semelhante para injeção intravenosa ou intramuscular ou infusão pode utilizar-se convenientemente uma solução ou suspensão estéril contendo até 10% p/p ( e tipicamente 0,05 a 5% p/p) de um composto de fórmula III ou um seu sal.

A dose, de composto de fórmula III ou de um seu sal, a administrar varia, necessariamente, de acordo com princípios bem conhecidos na especialidade, tendo em conta a via de administração e a gravidade do estado e o tamanho e idade do paciente sob tratamento. Contudo, regra geral, um composto de fórmula III ou um seu sal administra-se a um animal de sangue quente (tal como o homem) de modo que receba uma dose na gama de, por exemplo, 0,05 a 25 mg/Kg (e normalmente 0,5 a 10 mg/Kg).

As propriedades diuréticas e eucaliémicas de um composto de fórmula III podem demonstrar-se utilizando testes padrão.

#### Teste A

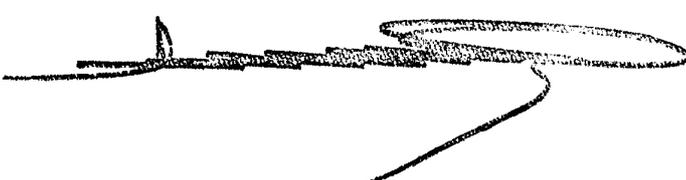
Método: Escolheram-se cães Beagle fêmeas de uma colónia de criação existente (peso na gama de 9,0-13,0 Kg), colocaram-se numa dieta especial de comida para cão certificada e uma porção de Dieta de Prescrição



Prescrição P/D de comida para cão, e observaram-se para a adequabilidade para treino. Escolheram-se cães deste grupo para treino. Durante um período de uma a duas semanas permitiu-se que os cães desenvolvessem gradualmente tolerância à limitação de luz, em pé ou sentados num suporte com gancho. O tempo máximo no gancho é aproximadamente 9 horas. Realizou-se, também durante o período de treino, a aceitação sem tensão, do processo de caracterização dabexiga. Utilizaram-se catéteres estereis Bordex (tamanhos 8, 10 pediátricos). Os cães Beagle fêmeas conscientes com acesso livre a água, prenderam-se durante a noite. Colocaram-se os cães em suportes com gancho (Alice King Chatham) e cateterizaram-se. Permitiu-se um curto período de equilíbrio de 30 minutos para a urina residual ser drenada da bexiga. Recolheu-se a urina expelida espontaneamente em tubos de 50 ml pré-usados (Falcon). Dois períodos de controlo de 1 hora são seguidos de dosagem oral com cápsulas de gelatina contendo compostos de ensaio ou diuréticos padrão. Alternativamente alguns compostos administram-se via oral por tubos em quantidades de 10 ml. Não foi dada água. Recolheu-se a urina expelida espontaneamente durante 6 horas adicionais para um período total de recolha de oito horas. Depois disto, os cães voltam às gaiotas e alimentaram-se e deu-se-lhes água. As experiências realizaram-se uma vez em cada duas semanas em cada cão, assegurando assim a recuperação adequada entre os testes. As amostras de urina pesaram-se e mediu-se o volume. No dia seguinte fez-se a análise por electrólise da urina (sódio, potássio, cloretos). As análises, por electrólise, da urina mostraram resultados semelhantes aos de outros diuréticos excepto que não houve excessiva perda de potássio.

Teste B:

Método: Utilizaram-se cães Beagle da colónia de criação estabelecida de Marshall Animal Facility ou white Eagle Laboratories. Cães Beagles saudáveis machos e/ou fêmeas de 9-13 Kg de peso de corpo alo-



jaram-se de acordo com o procedimento de operação padrão (SOP) dos serviços Veterinários e colocaram-se numa dieta de comida seca para cão "certificada" complementada com uma porção de dieta para cachorro, Prescrição de Dieta para P/D de comida para cão, com livre acesso à água. É necessário um período mínimo de equilíbrio de duas semanas nesta dieta antes de se tentar a determinação do nível basal por electrólise.

Antes de se iniciar a dosagem da droga, obtiveram-se 6 amostras de sangue de controlo para estabelecer uma gama para o nível basal electrolítico. Avaliaram-se as amostras de controlo para as consistências dos níveis de  $K^+$  no plasma, e é normalmente desejável uma gama inferior a  $0,25\text{mEq de } K^+$ . Historicamente, tem-se obtido níveis de  $K^+$  no plasma na gama de  $4,00-4,30\text{ mEq}$ . Qualquer cão que não se aproxime destes valores é normalmente retirado do estudo.

Procedimento de amostragem: Obtiveram-se as amostras do plasma por picada na veia safena ou na veia jugular dos membros dianteiros. Utilizou-se uma seringa de  $5\text{ cm}^3$  com agulha 20 normalizada para obter uma amostra de  $5\text{ cm}^3$ . Conservou-se a amostra com  $100\text{ ul}$  de  $1000$  unidades de Heparina. Centrifugaram-se as amostras durante  $10$  minutos a  $2500$  rotações por minuto, (rpm). Pipetou-se, então, o plasma num tubo apropriadamente etiquetado e congelaram-se todas as amostras para aguardarem a determinação electrolítica.

Horário e Preparação da Dosagem da Droga: Depois de se analisarem as amostras de controlo, dividiram-se os cães, ao acaso, em grupos, permitindo o mínimo de  $4$  cães por grupo de droga. Os compostos de teste dosaram-se numa base de  $\text{mg/Kg}$ . Utilizaram-se cápsulas de gelatina de tamanho "2" 00 e "3" 000. Alternativamente, alguns compostos administraram-se via oral por tubos. Suspendaram-se os compostos em  $10\text{ ml}$  de solução salina por tratamento com ultrasons. Determinou-se o peso do cão pela média dos valores



durante os três dias de controlo. A altura do dia para dosagem da droga é consistente através do estudo. As amostras são recolhidas nos dias 4, 7, 11, 14, 21, e 28. A dosagem efectua-se a meio da manhã (10 a 11 horas), e o sangue retira-se aproximadamente 3 horas depois da dosagem (13 a 14 horas). (As cápsulas de droga são administradas oralmente seguidas de 5-10 cm<sup>3</sup> de água de uma seringa com uma agulha de administração oral, ligada). Os hematocritos retiraram-se com tubos capilares micro-hematocritos e leram-se imediatamente a seguir a recolha de amostras de plasma.

Dados de avaliação: Analisaram-se as amostras de plasma para o potássio como descrito atrás, e não apresentaram variação substancial no potássio sérico.

Regra geral, os compostos desta invenção que foram ensaiados apresentaram um perfil de um diurético eucaliémico. Os compostos desta invenção que foram ensaiados não apresentaram sinais evidentes de toxicidade a seguir à administração oral de doses múltiplas da dose terapêuticamente recomendada.

A invenção é agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos nos quais, excepto se estabelecido de outro modo:

- (i) As temperaturas são dadas em graus celsius (C); as operações executam-se à temperatura ambiente, e isto é, à temperatura na gama de 18-25°C;
- (ii) A evaporação do solvente executou-se o utilizando um e vaporador rotativo sobre pressão reduzida (600 - 4 000 pascais; 4,5 - 30 mmHg) com uma temperatura de banho até 60°C;
- (iii) a cromatografia intermitente executou-se em Merck Kieselgel (art 9385) e a cromatografia de coluna em Merck Kieselgel 60 (Art 7734); /estes materiais obtiveram-se de E. Merck, Darmstadt, R.F. da Alemanha/; A cromatografia de camada fina (TLC) executou-se em Analtec, placas de 0,25 mm de sílica gel GHLF (Art 21521), obtido de Analtec, Newark, de USA;
- (iv) Regra geral, as reacções são seguidas por TLC e os tempos de reacção são dados apenas para ilustração.

(v) Os pontos de fusão não são corrigidos e (d) a decomposição indicada; os pontos de fusão apresentados são os obtidos para os materiais preparados como descritos; o polimorfismo pode originar o isolamento de materiais com diferentes pontos de difusão, em algumas preparações;

(vi) Todos os produtos finais foram essencialmente purificados por TLC e dados microanalíticos.

(vii) As produções apresentam-se apenas para ilustração;

(viii) As pressões reduzidas são dadas como pressões absolutas em Pascals (Pa); as outras pressões apresentam-se como pressões manométricas em bases;

(ix) Os símbolos têm os seus significados normais; utilizaram-se, também, as seguintes abreviaturas:

v(volume), p (peso), ml(mililitros) l (litros) p.f. (ponto de fusão), l /litros (s/g /gramas/ , mg (miligrama);

(x) As proporções de solvente apresentam-se em volume: (v/v));

(xi) Sistemas de solvente TLC: sistema de dissolvente A: 25: 5: 70: (V/V/V) metanol: tri-etil-amina: cloreto de metileno;

(xii) Alguns compostos são referidos por letras, por exemplo (A), para a última referência nos exemplos; e

(xiii) A secagem da fase orgânica realizou-se por rotação com sulfato de sódio.

#### Exemplo 1

3,5-di-amino-N-/2-/(2-/(3-bromo-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil/amino/-etil/metil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida (Fórmula III, A=Cl, R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=H, R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>, Z=Br  
R<sup>6</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

a) Neutralizou-se uma solução de 1,52g (3,74 mmoles) de tri-cloridrato de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil)metil-amino/-etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida (A) em 100 ml de etanol aquoso a 95%, com 1,7 g (20,0 mmoles) de bicarbonato de sódio. A esta massa adicionou-se 1,15 g (4,5 mmoles) de 2-hidroxi-3-bromo-5-(1,1-dimetil-etil)benzaldeído (ver L.C. Felton e J.H. Brewer, Science, 105:409



(1947) como um exemplo de como se obtém este material). Depois de agitação durante 18 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se 0,23 g (5,0 mmoles) de boro-hidreto de sódio. Depois de 2 horas, evaporou-se o solvente. Fraccionou-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica gel (50 g) utilizando 4:96 (v/v) metanol: cloreto de metileno como eluente. Obteve-se 1,18 g (2,23 mmoles, 59 %) do composto do título como um sólido leve, amarelo; p.f. 131,5 - 132 °C. Análise  $C_{21} H_{31} Br ClN_7 O_2$ :  
Análise: C, 47,69; H, 5,91; N, 18,54  
Encontrado: C, 47,72; H, 5,03; N, 18,52

(b) Obteve-se o material de partida

(A) como se segue:

(1) Aqueceu-se uma mistura de 20 g (99,0 mmoles) de 3,5-di-amino-6-cloro-pirazino-2-carboxilato de metilo (ver Patente dos U.S. 4.029.816 para um exemplo de como se obtém este material) e 17g (230,0 mmoles) de N-metil-etileno-di-amina, por refluxo sob uma atmosfera inerte durante 30 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção à temperatura ambiente e dissolveu-se o sólido em 100 ml de tetra-hidrofurano. Filtrou-se a solução e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo a partir de 2-propanol. Obtiveram-se 15,0 g (61,2 mmoles, 61% de 3,5 di-amino-6-cloro-N-(2-metil-amino-etil)pirazina-2-carboxamida; p.f. 142,5 - 143°C.

Análise para  $C_8 H_{13} ClN_6 O$ :

Calculado: C, 39,27; H, 5,35; N, 34,35

Encontrado: C, 39,28; H, 5,26; N, 34,55

(2) Agitou-se uma mistura de 3,6 g (14,7 mmoles) de 3,5-di-amino-6-cloro-N-(2-metil-amino-etil)pirazina-2-carboxamida, 3,3 g (14,7 mmoles) de brometo de 2-(terc-butoxi-carbonil)amino/etilo (ver V.G. Beylin e O. P. Goel, Organic Preparations and Procedures International, 19:78 (1978) como um exemplo de como se obtém este material) e 2,1g (14,8 mmoles) de carbonato de potássio em 25 ml de di-metil-formamida, durante 18 horas à temperatura ambiente Diluiu-se a mistura de reacção com 300 ml de água e filtra-

~~SECRET~~

ram-se os sólidos e secaram-se ao ar. Fez a cromatografia do sólido em 50 g de sílica gel eluído com 3:97 (v/v) metanol: cloreto de metileno. Obtiveram-se 3,3 g (8,5 mmoles, 58%) de éster 1,1-di-metil-etílico do V/2-//(3,5-di-amino-6-cloro-pirazinil)carbonil/amino/etil/metil-amino/-carbâmico como um sólido branco, depois de recristalização a partir de 2-propanol; p.f. 160-160,5°C.

Análise para  $C_{15}H_{26}ClN_7O_3$ :

Calculado: C, 46,45; H, 6,76; N, 25,28

Encontrado: C, 46,36; H, 6,76; N, 25,28

(3) Saturou-se uma solução de 2,0g (5,15 mmoles) de éster 1,1-di-metil-etílico do ácido /2-// (3,5-di-amino-6-cloro-pirazinil)carbonil/amino/etil/metil-amino/-etil/carbâmico em 50 ml de etanol, com cloreto de hidrogênio durante 10 minutos. Evaporou-se o solvente e triturou-se o resíduo com étre. Obtiveram-se 1,52 g (4,21 mmoles, 73%) de tri-cloridrato de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil)metil-amino/-etil-6-cloro-pirazina-carboxamida como um sólido leve amarelo  $n_D^{20} = 0,45$ , sistema solvente A.

Análise para  $C_{10}H_{18}ClN_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O \cdot C_2H_5OH$ :

Calculado: C, 30,09; H, 5,49; N, 24,08

Encontrado: C, 30,07; H, 5,36; N, 23,91

(c) Adicionaram-se 32,14 ml (64,28 mmoles) de ácido clorídrico 2N a 17,0g (32,14 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxifenil/metil/-amino/etil/metil/etil/-6-cloro-pirazina-carboxamida feita pelo método do Exemplo 1(a) em 50 ml de etanol,

Evaporou-se a solução e cristalizou-se o resíduo a partir de etanol proporcionando 16,7 g (27,31 mmoles, 85%) de um sal de di-cloridrato; p.f. 167-168°C.

Análise para  $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

Calculado: C, 41,29; H, 5,60; N, 16,05

Encontrado: C, 41,44; H, 5,40; N, 16,14

(d) Adicionaram-se 3,65 g (19,0 mmoles) de ácido cítrico a 10,0g (18,9 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2



-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil  
/-amino/etil/metil-amino/etil/-6-cloro-pirazina-carboxami-  
da feita pelo método do Exemplo 1(a) dissolvidas em 200 ml  
de etanol em ebulição. Concentrou-se o volume a 150 ml e  
arrefeceu-se a solução. Obtiveram-se 12,1g (16,6 mmoles,  
88%) do sal citrato; p.f. 172-173°C.

Análise para:  $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot C_6H_8O_7$ :  
Calculado: C, 44,98; H, 5,45; N, 13,60  
Encontrado: C, 44,65; H, 5,41; N, 13,51

(e) Adicionaram-se 3,60g (40,0 mmoles)  
de ácido oxálico a 9,62g (18,18 mmoles) de 3,5-di-amino-N-  
/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/me-  
til/amino/-etil/metil-amino/etil/-6-cloro-pirazina-carboxa-  
mida feita pelo método do Exemplo 1(a) dissolvidas em 225  
ml de etanol em ebulição. Arrefeceu-se a solução e obtive-  
ram-se 10,53g (14,85 mmoles, 82%) do sal oxalato; p.f.  
192-194°C.

Análise para  $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2C_2H_2O_4$   
Calculado: C, 42,35; H, 4,98; N, 13,83  
Encontrado: C, 42,44; H, 4,95; N, 14,08

(f) Fez-se o refluxo de uma mistura  
de 0,53 g (1,0 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2-//2-///3-bromo-  
-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil/amino/etil/me-  
til-amino/-etil/-etil-6-cloro-pirazina-carboxamida feita  
pelo método do Exemplo 1 (a) e 2 ml de de ácido sulfúrico  
1N em 300 ml de etanol, e, então, arrefeceu-se à tempera-  
tura ambiente. Filtrou-se o sólido e secou-se. Obtiveram-  
-se 0,605g (0,95 mmoles, 95%) do sal sulfato; p.f. 210-212  
°C.

Análise para  $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 1/2H_2O$   
Calculado: C, 39,66; H, 5,38; N, 15,42  
Encontrado: C, 39,53; H, 5,18; N, 15,04

### Exemplo 2

3,5-di-amino-N-/2-//2-///3,5-di-bromo-4,6-di-metoxi-2-hi-  
droxi-fenil/amino/etil/metil-amino/etil/-6-cloropirazino-  
-carboxamida (Fórmula III, A = Cl, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, 2 = Br, R<sup>8</sup> = OCH<sub>3</sub>,

$R^7 = OCH_3$ ,  $R^6 = Br$ ).

(a) Agitou-se uma solução de 1,74 g (6,00 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil)metil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida (B) e 2,05 g (6,02 mmoles) de 2-hidroxi-3,5-di-bromo-4,6-di-metoxi-benzaldeído (c) (ver R. Royer, et al., EUR. J. Med. Chem., 12:455 (1977) como um exemplo de como se obter este material) em 50 ml de etanol, à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,38 g 10,0 mmoles) e agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora. Evaporou-se a solução e fraccionou-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em 150 g de sílica gel eluído com 2:98 (v/v) metanol: cloreto de metileno. Obtiveram-se 2,25 g (3,68 mmoles, 61%) do composto do título como um sólido branco depois de trituração com éter-hexano; p.f. 113-114°C. Converteu-se este composto num sal oxalato com ácido oxálico em metanol: p.f. 180-181°C.

Análise para  $C_{19}H_{26}Br_2ClN_7O_4 \cdot 2C_2H_2O_4$ :

Calculado: C, 34,89; H, 3,82; N, 12,38

Encontrado: C, 34,83; H, 3,85; N, 12,59

(b) Obteve-se o material de partida (B) como se segue:

Adicionaram-se 88,6 g (0,372 moles) de 1-(3,5-di-amino-6-cloro-pirazinofl)imidazol em 10 porções durante 1,5 horas, a uma solução agitada de 84,0g (0,744 moles) de N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etano-di-amino em 700 ml de tetra-hidrofurano. Depois de 1 hora à temperatura ambiente filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se a 300 ml. Adicionou-se a solução gota a gota a 1,4 litros de éter com agitação vigorosa. Filtrou-se o sólido lavou-se com éter e secou-se. Obtiveram-se 74,3 g (0,258 moles, 70%) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil)metil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida. Filtrou-se uma amostra através de eluiu-se com 5:95 (v/v) metanol: cloreto de metileno saturado com amónia gás; p.f. 138-139,5°C.

Análise para  $C_{10}H_{18}ClN_7O$  :

Calculado: C, 41,74; H, 6,31; N, 34,07

Encontrado: C, 41,53; H, 6,15; N, 33,72

(c) Obteve-se o material de partida

(c) como se segue:

Aqueceu-se uma solução de 1,0 g (3,83 mmoles) de 2-hidroxi-3-bromo-4,6-di-metoxi-benzaldeído em 50 ml de ácido acético glacial, a 60°C. Adicionou-se N-bromo-succinimida (0,68 g, 3,383 mmoles), numa porção e arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura de reacção com 200 ml de água e filtraram-se os sólidos e secaram-se. Críсталizou-se o sólido a partir de etanol. Obtiveram-se 1,1 g (3,24 mmoles, 84%) de 2-hidroxi-3,5-di-bromo-4,6-di-metoxi-benzaldeído como um sólido branco; p.f. 103-104°C.

Análise para  $C_9H_8Br_2O_4$  :

Calculado: C, 31,80; H, 2,37

Encontrado: C, 31,87; H, 2,42

#### Exemplos 3-8

(a) Repetiu-se o procedimento descrito no Exemplo 2 utilizando benzaldeídos da fórmula  $NI$  para proporcionar produtos da fórmula  $III$ , em  $A=Cl$ ,  $R^4=CH_3$  e  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e 2 têm as significações apresentadas na Tabela I.

TABELA I

Exemplos	R <sup>7</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	Z	p.f.ºC Base livre	Produção %	Sal	p.fºC Sal
3	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	156.5-157	69	d1-HCl	212-214
4	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	174-174.5	67	d1-HCl	180-181
5	Cl	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	BR	123-125	48	d1-HCl	168-170
6	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	130-132	97	d1-HCl	158-160

(b) Preparou-se o benzaldeído utilizado no Exemplo 3 como se segue:

Fez-se o refluxo de uma mistura de 3,41 g (15,5 mmoles) de 2-tri-fluoro-metil-4-(1,1-dimetil-etil)fenol (ver E. Stokker, et al., J. Med. Chem., 23: 1414 (1980) como um exemplo de como se obter este material) e 2,24 g (16,0 mmoles) de hexa-metileno-tetra-amina, em 30 ml de ácido tri-fluoro-acético durante 5 horas. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente e diluiu-se com 200 ml de água. Extraíu-se o resíduo aquoso com hexano. Lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio saturada, secou-se e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em 100g de sílica gel utilizando hexano como eluente. Obtiveram-se 1,54 g (6,25 mmoles, 40%) de 2-hidroxi-3-tri-fluoro-metil-5-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído como um sólido branco; p.f. 56-57,5°C.

Análise para  $C_{12}H_{13}F_3O_2$

Calculado: C, 58,54; H, 5,32

Encontrado: C, 58,80; H, 5,47

(c) Preparou-se o benzaldeído utilizado no Exemplo 4, de uma maneira semelhante ao descrito para o Exemplo 3. A partir de 7,40g (32,4 mmoles) de 2-metil-sulfonil-4-(1,1-di-metil-etil)fenol (ver German Offenlegungsschrift DE 3208 190 A1 de Ehglert et al, atribuído a Hoechst AG, como um exemplo de como se obter este material), obtiveram-se 4,41g (17,2 mmoles, 53%) de 2-hidroxi-3-metil-sulfonil-5-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído; p.f. 133-135°C.

Análise para  $C_{12}H_{16}O_4S$ :

Calculado: C, 56,23; H, 6,29

Encontrado C, 56,11; H, 6,17

(d) Preparou-se o benzaldeído utilizado no Exemplo 5, de uma maneira semelhante ao descrito para o Exemplo 3:

(1) Aqueceu-se por refluxo uma mistura de 50g (0,39 moles) de 3-cloro-fenol em 250 ml de hexano e 125 ml de ácido fosfórico a 85%. Adicionou-se uma



solução de 43,2g (0,584 moles) de 2-metil-2-propanol em 25 ml de hexano, durante 1,5 horas.

Depois da adição, fez-se o refluxo da mistura de reacção durante 4 horas. Separou-se a fase orgânica e extrafu-se quatro vezes com 30 ml de solução 1N de hidróxido de sódio. Acidificaram-se as fracções aquosas combinadas e extrafaram-se com cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se a 90°C (25 mm). Cristalizou-se o resíduo a partir de hexano. Obtiveram-se 0,46g (2,49 mmoles, 0,6%) de 3-cloro-4-(1,1-di-metil-etil)fenol como um sólido branco, depois de cristalização a partir de hexano; p.f. 65-67°C.

Análise para  $C_{10}H_{13}ClO$

Calculado: C, 65,04; H, 7,10

Encontrado: C, 64,90; H, 6,89

(2) A partir de 14,2g (76,9 mmoles) de 3-cloro-4-(1,1-di-metil-etil)fenol obtiveram-se 1,90g (8,9 mmoles, 12%) de 2-hidroxi-5-(1,1-di-metil-etil)-6-cloro-benzaldeído; p.f. 69-71°C.

Análise para  $C_{11}H_{13}ClO_2$ :

Calculado: C, 62,12; H, 6,16

Encontrado: C, 62,13; H, 6,16

(3) Agitou-se uma solução de 1,97g (9,26 mmoles) de 2-hidroxi-5-(1,1-di-metil-etil)-6-cloro-benzaldeído e 1,98g (11,1 mmoles) de N-bromo-succinimida em 30 ml de cloreto de metileno, durante a 2 horas. Adicionou-se água (50 ml). Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em 150g de sílica gel eluído com 1:99 (v/v) éter hexano. Obtiveram-se 2,69 g (9,22 mmoles, 99%) de 2-hidroxi-3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-6-cloro-benzaldeído como um sólido branco, depois de recristalização a partir de hexano; p.f. 103-105°C.

Análise para  $C_{11}H_{12}BrClO_2$

Calculado: C, 45,31; H, 4,15

Encontrado: C, 45,06; H, 4,15

(e) Preparou-se o benzaldeído utili-

zado no Exemplo 6 como se segue:

(1) A uma solução agitada de 2,19g (16,14 mmoles) de 3-metoxi-4-(1,1-di-metil-etil)fenol (ver C. J. R. Adderley e F.R. Hewgill, J.Chem. Soc., (c), 1438, (1968) como um exemplo de como se obter este material) em 65 ml de cloreto de metileno e arrefecida num banho de gelo-água, adicionaram-se 6,12 g (3,54 ml, 32,30 mmoles) de cloreto de titânio (IV) seguida de 3,06g (2,41 ml, 26,64 mmoles) de éter 1,1-di-cloro-di-metílico. Agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos e então verteu-se em 16 ml de ácido clorídrico 1N. Separou-se a fase orgânica, secou-se e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica gel (146 g) utilizando 1,5:98,5 (v/v) éter: hexano como eluente. Obtiveram-se 2,92g (14,01 mmoles, 87%) de 2-hidroxi-4-metoxi-5-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído como um sólido branco, depois de cristalização a partir de pentano; p.f. 75-78°C.

Análise para  $C_{12}H_{16}O_3$ :

Calculado: C, 69,21; H, 7,74

Encontrado: C, 69,22; H, 7,56

(2) Agitou-se uma solução de 2,56g (12,3 mmoles) de 2-hidroxi-4-metoxi-5-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído e 2,19g (12, mmoles) de N-bromosuccinimida em 20 ml de cloreto de metileno, durante 6 horas.

Adicionou-se água (50ml). Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica gel (36g) utilizando 2:98 (v/v) éter: hexano como eluente. Obtiveram-se 2,45 g (8,53 mmoles), 69%) de 2-hidroxi-3-bromo-4-metoxi-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído como cristais brancos depois de cristalização a partir de ciclo-hexano; p.f. 123-124°C.

Análise para  $C_{12}H_{15}BrO_3$ :

Calculado: C, 50,19; H, 5,27

Encontrado: C, 50,10; H, 5,23

#### Exemplo 7

• 3,5-di-amino-N-/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-  
• hidroxi-fenil/metil/amino/-propil-amino/etil/-6-cloro-pi-

(Fórmula III, A=Cl, R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=H, R<sup>4</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Z=Br, R<sup>6</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

(a) Agitou-se uma solução de 47,31g (149,8 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil)propil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida (D) e 38,52g (149,8 mmoles) de 2-hidroxi-3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-benzaldeído em 400 ml de metanol, durante a noite à temperatura ambiente.

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (2,84g, 76,1 mmoles).

Depois de 1 hora evaporou-se o solvente. Fraccionou-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica gel (470g) utilizando um gradiente de 1:99 a 5:95 (v/v) de metanol: cloreto de metileno como eluente. Obtiveram-se 51,36g (92,2 mmoles, 62%) do composto do título como um sólido branco, depois de cristalização a partir de 2-propanol; p.f. 148-149°C.

Análise para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Calculado: C, 49,60; H, 6,33; N, 17,60

Encontrado: C, 49,73; H, 6,25; N, 17,58

(b) Converteu-se o material do Exemplo 7(a) num sal cloridrato e cristalizou-se a partir de 2-propanol; p.f. 183-185°C.

Análise para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·1/2H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 43,24; H, 5,99; N, 15,35

Encontrado: C, 43,31; H, 5,75; N, 15,30

(c) Obteve-se o material de partida (D) como se segue:

(1) Aqueceu-se uma mistura de 118,6g (1,67 moles) de acrilamida e 49,3g (0,83 mmoles) de 1-amino-propano em 250 ml de metanol, a 80°C durante 1 hora. Evaporou-se o solvente e cristalizou-se o sólido a partir de etanol. Obtiveram-se 162,3g (0,81 moles, 97%) de 3,3'-(propil-imino) bis-propanamida como um sólido branco; p.f. 101-101,5°C.

Análise para C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calculado: C, 53,71; H, 9,51; N, 20,88

Encontrado: C, 53,94; H, 9,18; N, 20,77

(2) Adicionaram-se 162,3g (0,81 moles) de 3,3'-(propil-



-imino) bis-propanamida dissolvidas em 75 ml de água, a uma solução de 2,3 litros de solução de hipoclorito de sódio a 5,25% e 580 ml de hidróxido de sódio 10N arrefecida num banho de gelo. Durante a adição manteve-se a temperatura a 5°C. Aqueceu-se, então, a mistura de reacção a 60°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,084 Kg de hidróxido de sódio. Extraiu-se a solução aquosa com 2-propanol. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Destilou-se o residuo fraccionalmente sob alto vácuo. Obtiveram-se 72,5g (0,49 moles, 60%) de N-(2-amino-etil)-N-propil-1,2-etano-di-amina como um líquido incolor; p.e. 53-73°C a 266 Pascals. Converteu-se uma amostra num sal oxalato em metanol; p.f. 171-172°C.

Análise para  $C_7H_{19}N_3 \cdot 3C_2H_2O_4$

Calculado: C, 37,59; H, 6,07; N, 10,12

Encontrado: C, 37,44; H, 6,11; N, 10,28

(3) Agitou-se uma mistura de 23,87g (100,0 mmoles) de 1-(3,5-di-amino-6-cloro-pirazinoil) imidazol e 58,51g (300,0 mmoles) de N-(2-amino-etil)-N-propil-1,2-etano-di-amina em 250 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura ambiente, durante a noite. Evaporaram-se o solvente e o excesso de tri-amina e fez-se a cromatografia do residuo em sílica gel (150g) utilizando 1,5:98,5 (V/V) metanol:tetra-hidrofurano saturado com amónia gás como eluente. Obtiveram-se 24,64g (78,0 mmoles, 78%) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil) propil-amino/ etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida como um sólido amarelo; p.f. 91-94°C.

Análise para  $C_{12}H_{22}ClN_7O \cdot 1/4 CH_3OH$

Calculado: C, 45,44; H, 7,16; N, 30,29

Encontrado: C, 45,57; H, 6,91; N, 30,33

#### Exemplo 8

3,5-di-amino-N-/2-///2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil/ amino/ etil/-metil-amino/ etil/-6-bromo-pirazino-carboxamida.

(Fórmula III, A=Br,  $R^7 = R^8 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ , Z = Br,  $R^6 = C$ )

(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

(a) Agitou-se uma solução de 2,00g (6,02 mmoles) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil) metil-amino/ etil/-6-bromo-pirazino-carboxamida (N) e 1,86g (7,23 mmoles) de 2-hidroxi-3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-benzaldeído em 100 ml de etanol, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,28g, 7,27 mmoles) e agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora. Evaporou-se o solvente e fraccionou-se o residuo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do residuo em sílica gel (150g) utilizando um gradiente de 0,2:3:96,8 a 0,3:5:94,7 (V/V/V) de hidróxido de amónio: metanol: cloreto de metileno como eluente. Obtiveram-se 1,98g (3,45 mmoles, 57%) do composto do título como um sólido branco, depois de trituração com éter; p.f. 136-137°C.

Análise para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Calculado: C, 43,99; H, 5,45; N, 17,10

Encontrado: C, 43,97; H, 5,14; N, 17,02

(b) Obteve-se o material de partida (N) como se segue:

Agitou-se uma mistura de 8,20g (72,0 mmoles) de N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etano-di-amina e 6,80g (24,0 mmoles) de 1-(3,5-di-amino-6-bromo-pirazinoil)-imidazol em 48 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se a solução e triturou-se o residuo com éter. Obtiveram-se 5,85g (17,6 mmoles, 73%) de 3,5-di-amino-N-/2-/(2-amino-etil) metil-amino/ etil/-6-bromo-pirazino-carboxamida; p.f. 148-150°C.

Análise para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>7</sub>O · 1/4 H<sub>2</sub>O

Calculado: C, 35,67; H, 5,54; N, 29,12

Encontrado: C, 35,78; H, 5,36; N, 28,80

#### Exemplos 9 e 10

(a) Repetiu-se o procedimento descrito no Exemplo 2 utilizando benzaldeídos da fórmula XI

para proporcionar produtos da fórmula III em que A=Cl  
 $R^3=CH_3$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são individualmente hidrogênio,  $R^6$  representa t-butilo e Z tem as significações apresentadas na Tabela II

TABELA II

<u>Exemplo</u>	<u>Z</u>	<u>Produção%</u>	<u>Sal</u>	<u>p.f.(°C) do Sal</u>
9	Cl	25	di-HCl	160-162°
10	I	28	di-HCl	164-166°

Exemplo 11

3,5-di-amino-N-/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)-2-hidroxi-fenil/metil/amino/-etil/metil-amino/etil/-6-cloro-pirazino-carboxamida. (Fórmula III, A=Cl,  $R^7=R^8=H$ ,  $R^4=CH_3$ , Z=Br,  $R^6=C(CH_3)_3$ ).

(a) Agitou-se uma mistura de 0,24g (1,01 mmoles) de 1-(3,5-di-amino-6-cloro-pirazinoil)imidazol e 0,36g (1,00 mmoles) de 2-///2-/(2-amino-etil)metil-amino/etil/- amino/metil/-6-bromo-4-(1,1-di-metil-etil)-(-amino/metil) -fenol em 2ml de tetra-hidrofurano, durante a noite à temperatura ambiente. Filtrou-se a solução e evaporou-se. Fraccionou-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica gel (11g) utilizando 3:97 (v/v) metanol: cloreto de metileno como eluente. Obtiveram-se 0,46g (0,87 mmoles, 87%) do composto do título que era idêntico ao material preparado no Exemplo 1.

(b) Obteve-se o material de partida 2-///2-/(2-amino-etil)metil-amino/etil/-amino/metil/-6-bromo-4-(1,1-di-metil-etil)-fenol, como se segue:

(1) Agitou-se uma solução de 13,67g (116,6 mmoles) de N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2,etano-di-amina e 10,0g (38,9 mmoles) de 2-hidroxi-3-bromo-5-(1,1-di-metil-etil)benzaldeído, em 100 ml de etanol durante a noite. Adicionou-se boro-hi-

dreto de sódio (1,03g, 26,5 mmoles) e agitou-se a mistura de reacção durante lhora. Evaporou-se a solução e fraccionou-se o residuo entre água e cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Cristalizou-se o residuo a partir de hexano proporcionando 8,05 g (22,5 mmoles, 58%) de 2-///2-/(2-amino-etil)metil-amino/etil/amino/-metil/-6-bromo-4-(1,1-di-metil-etil)fenol;

p.f. 99-100°C.

Análise para  $C_{16}H_{28}BrN_3O$ :

Calculado: C, 53,65; H, 7,88; N, 11,73

Encontrado: C, 53,60; H, 7,83; N, 11,71

#### Exemplo 12

Cápsula:

Cada cápsula contém:

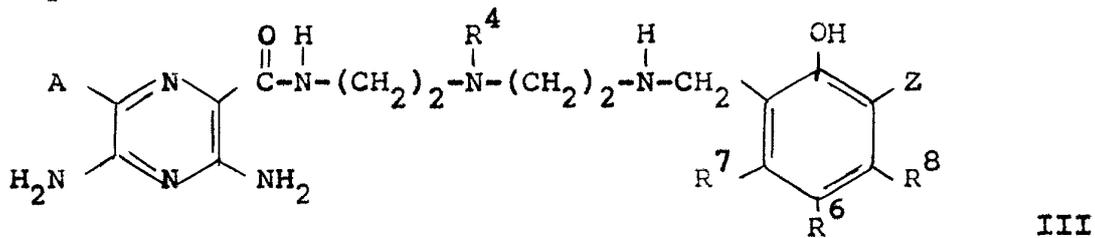
<u>Material</u>	<u>Quantidade/350mg de mistura</u>
Composto de Fórmula III	120.0 mg.
Lactose, Formulário Nacional (NF)	175.0 mg.
Amido glicolato de sódio (NF)	18.0 mg.
Amido pré-gelatinizado (NF)	35.0 mg.
Estearato de magnésio, (NF)	2,0 mg.

Todos os materiais atrás descritos excepto o estearato de magnésio peneiraram-se através de uma peneira adequada, por exemplo, de malha 20, e misturaram-se num misturador durante cerca de 5 minutos. O estearato de magnésio peneirou-se através de uma peneira adequada, por exemplo, de malha 40, e o estearato de magnésio adicionou-se então aos materiais misturados, e misturou-se durante 2 minutos. Colocou-se o pó de mistura num contentor adequado e adequadamente rotulado e encapsulado em cápsulas de gelatina dura de duas unidades (tamanho ~~0~~ 0) como exigido.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula III



Em que R<sup>4</sup> é escolhido de um grupo que consiste em hidrogénio e alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

R<sup>6</sup> é escolhido de um grupo que consiste em bromo iodo e t-butilo;

R<sup>7</sup> é cloro, hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ou éter de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (também conhecido como alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>));

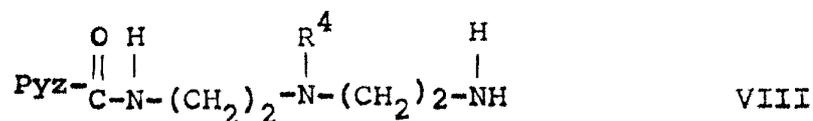
R<sup>8</sup> é hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ou éter de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ou éter de alquilo) com a condição de quando R<sup>6</sup> for bromo ou iodo, então um ou ambos os R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são éter de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e quando R<sup>7</sup> for cloro, R<sup>6</sup> é t-butilo e R<sup>8</sup> é hidrogénio;

A é escolhido de um grupo que consiste em cloro e bromo;

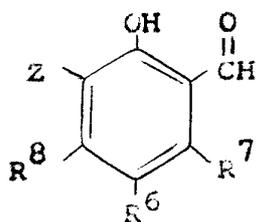
Z é escolhido de um grupo que consiste em cloro e bromo, iodo, trifluorometilo, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> em que cada R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> é independentemente escolhido de um grupo que consiste em hidrogénio e alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis,

caracterizado por

(A) alquilar-se redutivamente uma pirazinamido-amina de fórmula VIII

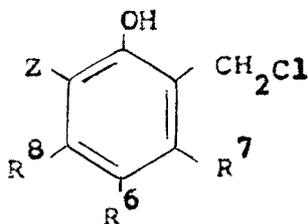


com um salicialdeído de fórmula XI



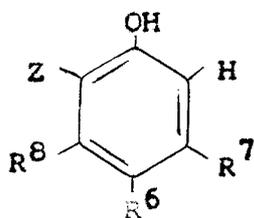
XI

ou (B) alquilar-se uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um halogeneto de benzilo de fórmula XIV



XIV

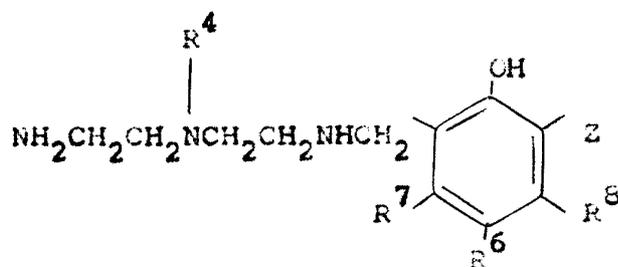
ou (C) fazer-se reagir uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um fenol de fórmula XV



XV

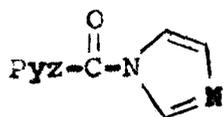
com uma solução de formalina; ou

(D) fazer-se reagir uma triamina benzílica de fórmula XVI



XVI

com um pirazinoil-imidazol de fórmula V



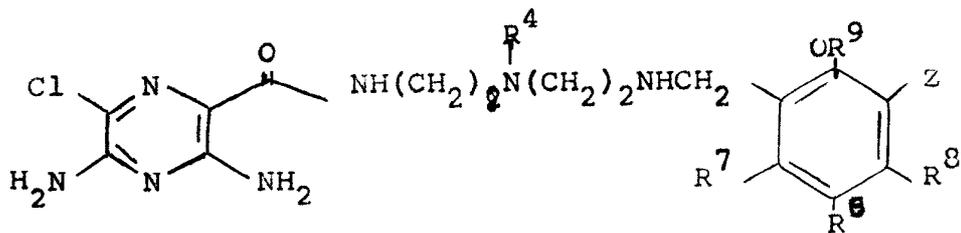
V



ou

(E) halogenar-se uma pirazina amino-metil-fenólica correspondente a um composto de fórmula III mas com Z representando do hidrogénio; e/ou

(F) desalquilar-se um derivado de uma pirazina O-alquil-amino-metilfenólica de fórmula XVIII



XVIII

com um agente desalquilante num solvente; em que R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A e Z têm as significações anteriores e R<sup>9</sup> é alquilo inferior; e em seguida, quando é necessário um sal, fazer-se reagir um composto de fórmula III com um ácido que proporciona um anião fisiologicamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sup>4</sup> ser hidrogénio ou alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>6</sup> ser bromo ou t-butilo; R<sup>7</sup> ser hidrogénio ou metoxi; R<sup>8</sup> ser hidrogénio ou metoxi; A ser cloro ou bromo; Z ser bromo ou SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R<sup>4</sup> ser hidrogénio ou metilo; R<sup>6</sup> ser t-butilo; A ser cloro; e Z ser bromo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um dos seguintes com-



postos;

a) 3,5-diamino-N-/2-//2-///3-bromo-5-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxifenil/metil/amino/etil/-metilamino/etil-6-cloro-pirazino carboxamida; e

b) 3,5-diamino-6-cloro-N-/2-//2-///5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-3-(metil-sulfonil)fenil/-metil/amino/etil/metil-amino/etil/pirazinocarboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R<sup>6</sup> ser t-butilo.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um sal preparado com um ácido que forma um anião fisiologicamente aceitável.

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade diurética eucalémica de um composto preparado de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo não tóxico farmacêuticamente aceitável.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados no Reino Unido em 26 de Maio de 1987 e em 2 de Março de 1988, sob os N.ºs. 8712365 e 8804983.

Lisboa, 25 de Maio de 1988

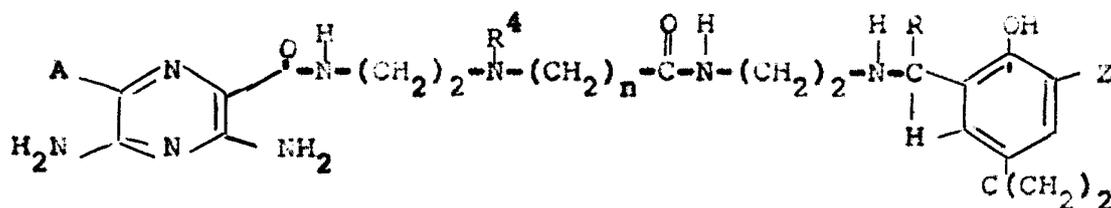
A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

~~SECRET~~

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRAZINAS AMINO-ETIL-FENÓ-  
LICAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

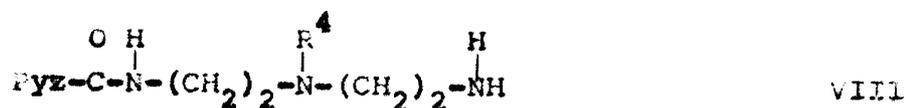
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula III



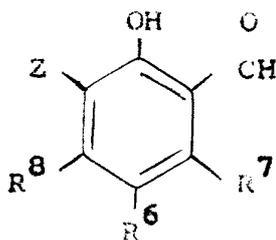
e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

que compreende

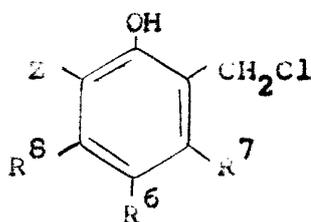
(A) alquilar-se redutivamente uma pirazinamido-amina de fórmula VIII



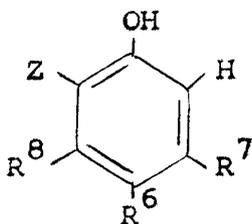
com um salicilaldeído de fórmula XI



ou (B) alquilar-se uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um halogeneto de benzilo de fórmula XIV

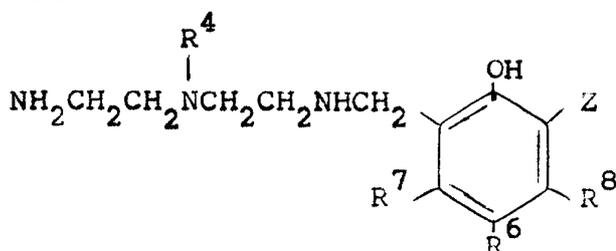


ou (C) fazer-se reagir uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um fenol de fórmula XV

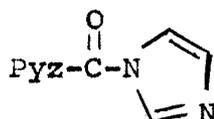


com uma solução de formalina;

ou (D) fazer-se reagir uma triamina benzílica de fórmula XVI

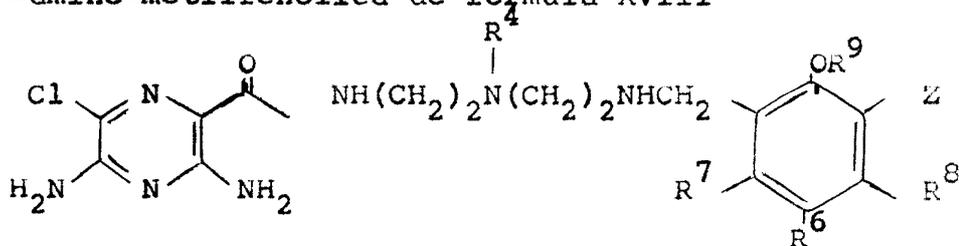


com um pirazinoil-imidazol de fórmula V



ou (E) halogenar-se uma pirazina amino-metil-fenólica correspondente a um composto de fórmula III mas com Z representando hidrogênio; e/ou

(F) desalquilar-se um derivado de uma pirazina O-alquil-amino-metilfenólica de fórmula XVIII



com um agente desalquilante num solvente; e em seguida, quando é necessário um sal, fazer-se reagir um composto de fórmula III com um ácido que proporciona um anião fisiologicamente aceitável.