



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 9913003-3

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 9913003-3

(22) Data do Depósito : 04/08/1999

(43) Data da Publicação do Pedido : 24/02/2000

(51) Classificação Internacional : C07D 401/12; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 417/04; C07D 403/12; A61K 31/505; A61K 31/506; A61P 9/10; A61P 13/12; A61P 11/00

(30) Prioridade Unionista : 13/08/1998 DE 198 36 697.3

(54) Título : Compostos 4-amino-2-aryl-pirimidinas substituídos, processo para a preparação dos mesmos e preparado farmacêutico contendo-os

(73) Titular : SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main, Alemanha (DE).

(72) Inventor : URSULA SCHINDLER, Técnico(a). Endereço: Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden, Alemanha. Cidadania: Alemã.; KARL SCHOENAFINGER, Técnico(a). Endereço: Holunderweg 8, D-63755 Alzenau, Alemanha. Cidadania: Alemã.; HARTMUT STROBEL, Técnico(a). Endereço: Erlenweg 22, D-65835 Liederbach, Alemanha. Cidadania: Alemã.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 02/12/2014, observadas as condições legais.

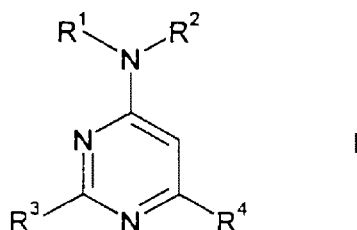
Expedida em : 2 de Dezembro de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

75 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS 4-AMINO-2-ARIL-PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS E PREPARADO FARMACÊUTICO CONTENDO-OS**".

5 A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



na qual R¹, R², R³ e R⁴ possuem o significado dado abaixo, que são valiosas substâncias ativas medicamentosas para a terapia e profilaxia de doenças, por exemplo doenças cardiovasculares tais como hipertensão, angina pectoris, insuficiência cardíaca, trombozes ou arterosclerose. Os compostos da fórmula I têm capacidade de modulação da produção no próprio corpo de monofosfato de guanosina (cGMP) cíclico e são apropriados em geral para a terapia e profilaxia dos estados doentes, que estão ligados com um equilíbrio alterado de cGMP. A invenção refere-se, além disso, a processos para a preparação de compostos da fórmula I, seu uso para terapia e profilaxia dos estados doentes mencionados e para a preparação de medicamentos para os mesmos, bem como preparados farmacêuticos que contêm os compostos da fórmula I.

O cGMP é uma importante substância mensageira intracelular, que inicia uma série de efeitos farmacológicos por meio da modulação da proteína quinase, fosfodiesterases e canais de íons dependentes do cGMP. Exemplos são as relaxações da musculatura lisa, a inibição da ativação dos trombócitos e a inibição da proliferação de células da musculatura lisa e adesão de leucócitos. O cGmp é produzido por guanilato ciclases particulares e solúveis em resposta a uma série de estímulos extracelulares e intracelulares. No caso das ciclases de guanilato particulares, o estímulo é produzido essencialmente por sinalizadores peptídicos, como o peptídeo atrial sodiurético ou o peptídeo cerebral sódiourético. As ciclases de guanilato solúveis (sGC), nas quais trata-se de proteínas inibidoras citosólicas, heterodímeras, são em contrapartida reguladas essencialmente por uma família

de fatores de baixo peso molecular enzimaticamente formados. O estimulador mais importante é o monóxido de nitrogênio (NO) ou uma espécie afim. O significado de outros fatores tais como monóxido de carbono ou o radical hidroxila é ainda consideravelmente obscuro. Como mecanismo de ativação da ativação por NO discute-se a ligação de NO na inibição sob formação de um complexo inibidor de nitrosila penta-coordenado. A liberação com ela ligada da histidina ligada ao ferro no estado basal transforma a enzima na conformação ativada.

Ciclases de guanilato ativas solúveis são compostas cada uma de uma α - e uma β - subunidades. Das subunidades foram descritos diversos tipos secundários, que se diferenciam em relação à seqüência, distribuição e expressão de tecidos específicos em diferentes estágios de desenvolvimento. Os tipos secundários α_1 e β_1 são expressos particularmente no cérebro e no pulmão, enquanto β_2 é encontrada sobretudo no fígado e nos rins. Em cérebros fetais humanos foi possível detectar o tipo secundário α_2 . As subunidades denominadas α_3 e β_3 foram isoladas de cérebros humanos e são homólogas a α_1 e β_1 . Trabalhos mais recentes apontam para uma subunidade α_{2i} , que contém uma inserção no domínio catalítico. Todas as subunidades mostram grandes homologias no âmbito do domínio catalítico. As enzimas contém presumivelmente um inibidor por heterodímero, que está ligado com β_1 -cis-78 e/ou β_1 -His-105 e é parte do centro regulador.

Sob condições patológicas, a formação de fatores ativadores da ciclase de guanilato pode ser diminuída ou pode ocorrer uma decomposição reforçada dos mesmos em virtude do surgimento multiplicado dos radicais livres. A ativação reduzida do sGC dali resultante, conduz ao enfraquecimento da resposta das células transmitida pelos cGMP por exemplo para o aumento da pressão sangüínea, para a ativação das plaquetas ou para a multiplicada proliferação das células e adesão das células. Como consequência formam-se disfunções endoteliais, arterosclerose, hipertensão, angina pectoris estável ou instável, trombozes, infartos do miocárdio, apoplexias ou disfunções eréteis. A estimulação farmacológica dos sGC oferece uma possibilidade para a normalização da produção cGMP e permite com isto o trata-

mento ou a prevenção de tais doenças.

Para a estimulação farmacológica dos sGC foram empregadas até agora quase que exclusivamente compostos cujo efeito apóia-se a uma liberação de NO intermediária, por exemplo nitratos orgânicos. A desvantagem deste tipo de tratamento repousa no desenvolvimento da tolerância e
5 redução do efeito e o conseqüente aumento da dosagem empregada.

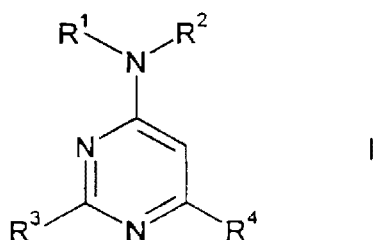
Estimuladores SGC que não atuam sobre uma liberação de NO, foram descritos por Vesely em um grande número de trabalhos. Os compostos, nos quais trata-se em geral de hormônios, hormônios vegetais, vitaminas ou por exemplo substâncias naturais tais como "Echsentóxico", mostram
10 continuamente somente fracos efeitos sobre a formação de cGMP em lisados de células ("Zellysate") (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Uma estimulação de ciclases de guanilato isentas de inibidores por meio de protoporfirina IX foi comprovada por Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35). Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) descreveram para difenil iodônio hexafluorofosfato um efeito redutor da pressão sangüínea e atribuíram isto a uma estimulação do sGC. Isoliquiritiginina, que mostra um efeito relaxante em tipos de ratos isolados, ativa igualmente os sGC segundo Yu et al.
15 (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587). Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) e Wu et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) comprovaram uma atividade estimuladora de sGC do 1-benzil-3-(5-hidroximetil-2-furil)-indazol e demonstraram um efeito antiproliferativo e inibidor de trombócitos. Pirazóis substituídos e pirazóis condensados que têm um efeito estimulante de sGC, são descritos na patente EP-A- 908456 e na
20 patente DE-A- 19744027, quinazolininas substituídas com tal efeito, na patente DE-A- 19756388.

Diversas 4-amino-2-aril-pirimidinas já são conhecidas. Na patente EP-A 55693 são descritas pirimidinas que, na posição-2 são substituídas com um grupo fenila e são adequadas como antídoto para a proteção de
30 plantas de culturas antes do efeito fitotóxico de herbicidas. Na patente EP-A 136976 são descritas 2-fenilpirimidinas, que são reguladoras do crescimento das plantas. Para determinadas 2-fenilpirimidinas que na posição-4, entre

outros, pode portar um grupo amino como substituinte, descreve-se na patente EP-A- 555478, que elas podem melhorar a capacidade de aprendizado e o desempenho da memória.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que as pirimidinas de acordo com a presente invenção, da fórmula I, realizam uma forte ativação da ciclase de guanilato, com base na qual elas são adequadas para a terapia e profilaxia de doenças ligadas com um baixo nível de cGMP.

A presente invenção refere-se, pois, a compostos da fórmula I



na qual

10 R^1 representa (C_1-C_8) -alquila que pode estar substituída com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidróxi, (C_1-C_4) -alcóxi, (C_1-C_4) -alquil- $S(O)_m$, R^5R^6N e arila, (C_3-C_9) -cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C_1-C_4) -alquila, hidróxi e amino, ou o radical de um anel heterocíclico saturado de 5 membros até 7 membros, o qual contém um ou dois membros de anel hetero iguais ou diferentes da série O, NR^7 e $S(O)_m$ e que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C_1-C_4) -alquila e aril- (C_1-C_4) -alquila;

e

20 R^2 representa hidrogênio, (C_1-C_8) -alquila que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidróxi, (C_1-C_4) -alcóxi, (C_1-C_4) -alquil- $S(O)_m$, R^5R^6N e arila, (C_3-C_9) -cicloalquila, que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C_1-C_4) -alquila, hidróxi e amino, ou o radical de um anel heterocíclico saturado com 5 membros até 7 membros, o qual contém um ou dois membros de anel hetero iguais ou diferentes da série O, NR^7 e $S(O)_m$ e que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C_1-C_4) -alquila e aril- (C_1-C_4) -alquila;

ou

R^1R^2N representa um radical de um anel heterocíclico saturado de 5 membros até 7 membros ligado através de um átomo de nitrogênio em anel, o qual pode conter além do átomo de nitrogênio portando os radicais R^1 e R^2 , um outro membro de anel hetero da série O, NR^7 e $S(O)_m$ e que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, R^8R^9N , hidroxicarbonila, (C₁-C₄)-alcoxicarbonila e R^8R^9N-CO ;

R^3 representa arila;

R^4 representa (C₂-C₅)-alquila, trifluormetila ou arila;

R^5 e R^6 representam radicais iguais ou diferentes da série hidrogênio e (C₁-C₄)-alquila ou o grupo R^5R^6N representa um radical de um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 membros até 7 membros ligados por meio de um átomo de nitrogênio em anel, o qual pode conter além do átomo de nitrogênio contendo os radicais R^5 e R^6 , como outro membro de anel hetero, ainda um átomo de oxigênio, um grupo $S(O)_m$ ou um átomo de nitrogênio e que pode conter nos átomos de carbono em anel, um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino e que pode portar um radical R^7 em um átomo de carbono em anel;

R^7 representa hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, aril-(C₁-C₄)-alquila-, hidróxi-(C₁-C₄)-alquila-, hidroxicarbonil-(C₁-C₄)-alquila-, ((C₁-C₄)-alcoxicarbonil)-(C₁-C₄)-alquila-, $R^8R^9N-CO-(C_1-C_4)$ -alquila-, $R^{10}-SO_2$ - ou arila, sendo que R^7 , quando deste grupo representa um radical piperazino R^1R^2N , não pode representar arila carbocíclica ou aril-(C₁-C₄)-alquila-carbocíclica;

R^8 e R^9 representam radicais iguais ou diferentes da série hidrogênio e (C₁-C₄)-alquila;

R^{10} representa (C₁-C₄)-alquila, arila ou R^8R^9N ;

Arila representa fenila, naftila ou heteroarila, que todos podem estar substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, (C₁-C₄)-alquila, fenila, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-alquila, -O-(C₂-C₄)-alquil-O-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₂)-alquilenodióxi, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-alquila, -N((C₁-C₄)-alquila)₂, -NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-alquila, -CN, -CO-NH₂, -CO-NH-(C₁-C₄)-alquila, -CO-N((C₁-C₄)-alquila)₂, -CO-OH, -CO-O-(C₁-C₄)-alquila,

-CHO e -CO- (C₁-C₄)- alquila;

Heteroarila representa o radical de um heterociclo aromático monocíclico de 5 membros ou de 6 membros ou um heterociclo aromático bicíclico de 8 membros até 10 membros, que contêm, de cada vez, um ou
5 mais heteroátomos em anel iguais ou diferentes da série N, O e S;

m representa 0, 1 ou 2;

em todas as suas formas estereoisômeras e misturas das mesmas em todas as proporções, e seus sais fisiologicamente compatíveis,

sendo que estão excluídos os compostos da fórmula I nas quais

10 R⁴ representa simultaneamente terc. butila ou trifluormetila, R³ representa fenila que pode estar substituída com um ou dois substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, OH, -O-R¹¹ e CF₃, R¹R²N representa R¹¹-NH-, (R¹¹)₂N- ou R¹²R¹³N-(CH₂)_p-NH-, p representa 2 ou 3, R¹¹ representa (C₁-C₄)-alquila saturada não-substituída e R¹² e R¹³ representam radicais iguais ou
15 diferentes da série hidrogênio e R¹¹, ou o grupo R¹²R¹³N representa um radical de um anel heterocíclico saturado com 5 membros ou 6 membros ligado por um átomo de nitrogênio em anel, que além deste átomo de nitrogênio portando os radicais R¹² e R¹³ podem conter como outro membro de anel hetero ainda um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre ou um átomo de
20 nitrogênio e que pode estar substituído com um radical arila ou por um radical aril-(C₁-C₄)-alquila, sendo que o grupo arila pode estar substituído com um ou dois substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, OH, -O-R¹¹ e CF₃.

25 Se grupos ou substituintes ocorrerem mais vezes nos compostos da fórmula I, todos independentes uns dos outros, podem ter os significados dados e podem ser, de cada vez, iguais ou diferentes.

30 Radicais alquila podem ser de cadeia reta ou ramificada. Isto também se aplica quando estiverem contidos em outros grupos, por exemplo em grupos alcóxi, grupos alcóxicarbonila ou em grupos amino ou quando estiverem substituídos. Exemplos para grupos alquila são metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, os isômeros-n destes radicais, isopropila, isobutila, isopentila, sec-butila, terc-butila, neopentila, 3,3-dimetilbutila. Sob o conceito alquila entende-se, aqui, além dos radicais alquila satura-

dos expressamente também radicais alquila insaturados, portanto radicais alquila que contêm uma ou mais ligações duplas e/ou uma ou mais ligações triplas, por exemplo radicais alquenila e radicais alquinila. Naturalmente um radical alquila insaturado deve conter pelo menos dois átomos de carbono, um grupo (C₁-C₈)-alquila abrange, por exemplo, também radicais (C₁-C₈)-alquila saturados e radicais (C₂-C₈)-alquila insaturados, um radical (C₁-C₄)-alquila abrange radicais (C₁-C₄)-alquila saturados e radicais (C₂-C₄)-alquila insaturados. Exemplos para radicais alquila insaturados são o radical vinila, o radical 2-propenila (radical alila), o radical 2-butenila, o radical 2-metil-2-propenila, o radical etinila, o radical propinila (radical propargila) ou o radical 3-butenila. Se radicais alquila estiverem substituídos com um ou mais substituintes, então são substituídos de preferência com um, dois ou três, particularmente com um ou dois substituintes iguais ou diferentes. Os substituintes podem encontrar-se em qualquer dos átomos de carbono do radical alquila.

Cicloalquila é, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila ou ciclono-nila, todos podendo estar substituídos como já mencionado, por exemplo por um ou mais radicais (C₁-C₄)-alquila iguais ou diferentes, particularmente por metila e/ou por hidróxi. Se radicais cicloalquila são substituídos por um ou mais substituintes, então são substituídos de preferência por um, dois, três ou quatro, de preferência por um ou dois substituintes iguais ou diferentes. Exemplos para tais radicais cicloalquila são 4-metilciclohexila, 4-terc-butilciclohexila, 4-hidroxiciclohexila, 4-aminociclohexila ou 2,3-dimetilciclopentila. Os substituintes podem encontrar-se em qualquer dos átomos de carbono do radical cicloalquila.

Radicais arila carbocíclicos tais como radicais fenila e radicais naftila e radicais heteroarila, desde que não mencionado de outra forma, podem ser não-substituídos ou portar um ou mais, por exemplo um, dois, três ou quatro substituintes iguais ou diferentes, que podem encontrar-se em qualquer posição. Desde que não seja mencionado de outra forma, podem ocorrer nestes radicais, como substituintes, por exemplo os substituintes mencionados na definição do grupo arila. Se nos compostos da fórmula I estiverem presentes grupos nitro como substituintes, então no total só poderão estar presentes até dois grupos nitro na molécula. Se um radical arila,

por exemplo um radical fenila, por outro lado portar por exemplo um radical fenila como substituinte, assim no último o anel benzeno pode estar não-substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo um, dois, três ou quatro radicais iguais ou diferentes, por exemplo por radicais da serie (C₁-C₄)- alquila, halogênio, hidróxi, (C₁-C₄)- alcóxi, trifluormetila, ciano, hidroxicarbonila, ((C₁-C₄)-alcóxi)carbonila, aminocarbonila, nitro, amino, (C₁-C₄)- alquilamino, di((C₁-C₄)-alquil)amino e ((C₁-C₄)-alquil)carbonilamino.

Em radicais fenila monossustituídos, o substituinte pode encontrar-se na posição-2, na posição-3 ou na posição-4, os radicais fenila disubstituídos os substituintes podem encontrar-se na posição-2,3, posição-2,4, posição-2,5, posição-2,6, posição-3,4 ou posição-3,5. Em radicais fenila trissubstituídos os substituintes podem encontrar-se na posição-2,3,4, posição-2,3,5, posição-2,3,6, posição-2,4,5, posição-2,4,6 ou posição-3,4,5. A naftila pode ser naftila-1 ou naftila-2. Em radicais naftila-1 monossustituídos o substituinte pode encontrar-se na posição-2, na posição-3, na posição-4, na posição-5, na posição-6, na posição-7 ou na posição-8, em radicais naftila-2 monossustituídos o substituinte pode encontrar-se na posição-1, na posição-3, na posição-4, na posição-5, na posição-6, na posição-7 ou na posição-8. Também em radicais naftila várias vezes substituído, por exemplo radicais naftila substituídos duas ou três vezes, os substituintes podem encontrar-se em qualquer posição possível.

Desde que não mencionado de outra forma, os radicais heteroarila, radicais de anéis heterocíclicos saturados e radicais de anéis, que são formados de dois grupos ligados a um átomo de nitrogênio juntamente com este átomo de nitrogênio, derivam de preferência de heterociclos que contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos de anéis, de modo particularmente preferido de heterociclos, que contêm um ou dois ou três, particularmente um ou dois heteroátomos de anéis. Desde que não mencionado de outro modo, os heterociclos podem ser monocíclicos ou policíclicos, por exemplo monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos. Eles são de preferência monocíclicos ou bicíclicos, particularmente monocíclicos. Os anéis isoladamente contêm de preferência 5, 6 ou 7 membros de anel. Exemplos para sistemas heterocíclicos monocíclicos e bicíclicos dos quais podem derivar os radicais conti-

dos nos compostos da fórmula I são: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1-3-dioxol, 1,3-oxazol, 1,2-oxazol, 1,3-tiazol, 1,2-tiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oxazepina, 1,3-tiazepina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina e outras naftiridinas, pteridina ou fenotiazina, todos de cada vez em forma saturada (forma perhidro) ou em forma parcialmente insaturada (por exemplo forma dihidro e forma tetrahidro) ou em forma insaturada ao máximo, desde que as forma correspondentes sejam conhecidas e estáveis. Aos heterociclos considerados pertencem pois, por exemplo, também os heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, perhidroazepina (hexametilenimina), piperazina, morfolina, 1,3-tiazolidina e tiomorfolina. O grau de saturação de grupos heterocíclicos é mencionado nas definições individuais. Heterociclos insaturados podem, por exemplo, conter uma, duas ou três ligações duplas no sistema anelar. 5 anéis e 6 anéis nos heterociclos monocíclicos e policíclicos podem, em particular, também ser aromáticos.

Radicais heterocíclicos podem estar ligados com qualquer átomo de carbono anelar adequado. Heterociclos de nitrogênio, por exemplo pirrol, imidazol, pirrolidina, piperidina, hexametilenimina, 1,3-tiazolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina etc., também podem estar ligados com qualquer átomo de nitrogênio anelar apropriado, particularmente quando o heterociclo de nitrogênio correspondente estiver ligado a um átomo de carbono.

Um radical tienila pode estar presente, por exemplo, como radical 2-tienila ou radical 3-tienila, um radical furano como radical 2-furila ou radical 3-furila, um radical piridila como radical 2-piridila, radical 3-piridila ou radical 4-piridila, um radical piperidina como radical 1-piperidinila (= radical piperidino), radical 2-piperidinila, radical 3-piperidinila ou radical 4-piperidinila, um radical (tio)morfolina como radical 2-(tio)morfolinila, radical 3-(tio)morfolinila ou radical 4-(tio)morfolinila (= radical (tio)morfolino). Um radical que deriva de 1,3-tiazol, pode estar ligado na posição-2, na posição-3, na posi-

ção-4 ou na posição-5, um radical que deriva de imidazol pode estar ligado na posição-1, na posição-2, na posição-4 ou na posição-5.

Desde que não mencionado de outra forma, os grupos heterocíclicos podem ser não-substituídos ou podem portar um ou mais, por exemplo

5 um, dois, três ou quatro substituintes iguais ou diferentes. Os substituintes em heterociclos podem encontrar-se em qualquer posição desejada, por exemplo em um radical 2-tienila ou radical 2-furila na posição-3 e/ou posição-4 e/ou posição—5, em um radical 3-tienila ou 3-furila na posição-2 e/ou na posição-4 e/ou na posição-5, em um radical 2-piridila na posição-3 e/ou na

10 posição-4 e/ou na posição-5 e/ou na posição-6, em um radical 3-piridila na posição-2 e/ou na posição-4 e/ou na posição-5 e/ou na posição-6, em um radical 4-piridila na posição-2 e/ou na posição-3 e/ou na posição-5 e/ou na posição-6. Desde que não indicado de outra forma, podem surgir como substituintes por exemplo os substituintes mencionados na definição do grupo

15 arila, no caso heterociclos saturados ou parcialmente insaturados como outros substituintes também os grupos oxo e o grupo tioxo. Substituintes em um heterociclo bem como também substituintes em um carbociclo também podem formar um anel, portanto, em um sistema em anel podem estar ligados por condensação outros anéis, de modo que podem estar presentes por

20 exemplo anéis ciclopentacondensados, ciclohexacondensados ou benzocondensados. Desde que não mencionado de outra forma, são adequados como substituintes em um átomo de nitrogênio substituível de um heterociclo por exemplo radicais não-substituídos e substituídos (C₁-C₄)-alquila, radicais arila, radicais acila tais como -CO-(C₁-C₄)-alquila ou -CO-arila, ou radicais sulfonila tais como -SO₂-(C₁-C₄)-alquila ou -SO₂-arila. Heterociclos de enxofre apropriados também podem estar presentes como óxidos S ou dióxidos S,S, isto é, eles podem conter o grupo S(=O) ou o grupo S(=O)₂ no lugar de um átomo de enxofre. Heterociclos de nitrogênio apropriados também podem estar presentes como óxidos N ou como sais quaternários com um ânion

30 derivado de um ácido fisiologicamente compatível, como contra-íon. Radicais de piridila podem estar presentes por exemplo como óxidos-N-piridina.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência

flúor ou cloro.

A presente invenção abrange todas as formas estereoisômeras dos compostos da fórmula I. Os centros assimétricos contidos nos compostos da fórmula I podem apresentar todos, independentemente uns dos outros, a configuração S ou a configuração R. Todos os enantiômeros e diaestereômeros possíveis pertencem à invenção, bem como misturas de duas ou mais formas estereoisômeras, por exemplo misturas de enantiômeros e/ou diaestereômeros, em todas as proporções. Enantiômeros são, pois, objetivo da invenção em formas enantiômeras puras, tanto como antípodas girando para a esquerda como também girando para a direita, em forma de racematos e em forma de misturas dos dois enantiômeros em todas as proporções. Estando presente uma isomeria cis/trans, por exemplo em ligações duplas ou grupos cicloalquila, são objetivo da invenção tanto a forma cis como também a forma trans e misturas destas formas, em todas as proporções. A preparação de estereoisômeros isolados pode ser efetuada, se desejado, pela separação de uma mistura segundo métodos usuais, por exemplo por cromatografia ou cristalização, com emprego de substâncias de partida estereoquimicamente homogêneas na síntese ou com sínteses estereosseletivas. Antes da separação de estereoisômeros pode ser efetuada eventualmente uma derivatização. A separação de uma mistura de estereoisômeros pode ser efetuada na etapa do composto da fórmula I ou na etapa de um produto intermediário no decorrer da síntese. Na presença de átomos de hidrogênio móveis, a presente invenção abrange também todas as formas tautômeras dos compostos da fórmula I.

Se os compostos da fórmula I contêm um ou mais grupos básicos ou ácidos, então os sais correspondentes fisiológica- ou toxicologicamente compatíveis também são objetivo da invenção, especialmente os sais farmacologicamente empregáveis. Assim os compostos da fórmula I que contêm grupos ácidos, podem estar presentes nestes grupos por exemplo como sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso ou como sais de amônio e podem ser empregados de acordo com a invenção. Exemplos para tais sais são sais de sódio, sais de potássio, sais de cálcio, sais de magnésio ou sais com amoníaco ou aminas orgânicas como por exemplo etilamina, eta-

nolamina, trietanolamina ou aminoácidos. Compostos da fórmula I, que con-
têm um ou mais grupos básicos, isto é, grupos protonizáveis, podem estar
presentes em forma de seus sais de adição de ácido com ácidos orgânicos
ou inorgânicos fisiologicamente compatíveis e podem ser usados de acordo
5 com a invenção, por exemplo como sais como ácido clorídrico, ácido bromí-
drico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanossulfônico,
ácido p-toluenossulfônico, ácidos naftalinodissulfônicos, ácido oxálico, ácido
acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido
fórmico, ácido propiônico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malônico,
10 ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico,
ácido sulfamínico, ácido fenilpropiônico, ácido glucônico, ácido ascórbico,
ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico e outros. Se os compostos da
fórmula I contiverem simultaneamente grupos básicos e grupos ácidos na
molécula, também pertencem à invenção além das formas de sais mencio-
15 nados, os sais internos ou betaínas (zwitterions). Os sais podem ser obtidos
de compostos da fórmula I segundo processos usuais conhecidos do técni-
co, por exemplo pela combinação com um ácido ou base orgânicos ou inor-
gânicos em um solvente ou agente de dispersão, ou também por meio de
permuta de ânions ou permuta de cátions de outros sais. A presente inven-
20 ção abrange também todos os sais dos compostos da fórmula I, os quais em
virtude de sua baixa compatibilidade fisiológica não são diretamente apro-
priados para uso em medicamentos, mas são apropriados por exemplo como
produtos intermediários para reações químicas ou para a preparação de sais
fisiologicamente compatíveis.

25 A presente invenção abrange ainda todos os solvatos de com-
postos da fórmula I, por exemplo hidratos ou adutos com álcoois, bem como
derivados dos compostos da fórmula I tais como, por exemplo ésteres e a-
midas, e "Pro-Drugs" e metabólitos ativos.

30 R^1 representa de preferência (C_1-C_8) -alquila que pode estar
substituída com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidró-
xi, (C_1-C_4) -alcóxi, (C_1-C_4) -alquil-S(O)_m, R^5R^6N e arila, ou pode representar
 (C_3-C_9) -cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes
iguais ou diferentes da série (C_1-C_4) -alquila, hidróxi e amino. R^2 representa

de preferência hidrogênio, (C₁-C₈)-alquila que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-alquil-S(O)_m, R⁵R⁶N e arila, ou pode representar (C₃-C₉)-cicloalquila, que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino. É particularmente preferido quando R¹ representa (C₁-C₈)-alquila ou (C₃-C₉)-cicloalquila e R² representa hidrogênio ou quando R¹ e R² representam (C₁-C₈)-alquila igual ou diferente, sendo que todos os radicais podem estar não-substituídos ou substituídos como já mencionado. Muito particularmente preferido é quando R¹ representa (C₃-C₉)-cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino, e R² representa hidrogênio. Quando R¹ representar (C₃-C₉)-cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino, ou representar o radical de um anel heterociclicamente saturado, de 5 membros, 6 membros ou 7 membros, que contém um ou dois membros de anel hetero iguais ou diferentes, da série O, NR⁷ e S(O)_m e que pode estar substituído com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila e aril-(C₁-C₄)-alquila, então R² representa de preferência hidrogênio. Um radical alquila representando R¹ ou R² é de preferência um radical (C₁-C₄)-alquila não-substituído ou substituído. Um radical (C₃-C₉)-cicloalquila representando R¹ ou R² é de preferência um radical (C₃-C₇)-cicloalquila não-substituído ou substituído.

Além dos significados preferidos de R¹ e R² acima mencionados é ainda preferido quando o grupo R¹R²N representa um radical ligado ao átomo de nitrogênio do anel de um anel heterocíclico saturado, de 5 membros, 6 membros ou 7 membros, o qual além do átomo de nitrogênio portando os radicais R¹ e R² contém como membro de anel hetero adicional ainda um átomo de oxigênio, um grupo S(O)_m ou um átomo de nitrogênio portando um radical R⁷ e que pode estar substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, R⁸R⁹N, hidroxicarbonila, (C₁-C₄)-alcoxicarbonila e R⁸R⁹N-CO-. Um radical representando R¹R²N de um anel heterocíclico deriva, de preferência, de um anel heterociclicamente saturado, de 5 membros ou de 6 membros, de modo par-

5 ticularmente preferido de piperidina, morfolina, tiomorfolina (e seus óxido S e dióxido S,S) ou piperazina, que podem estar todos substituídos como acima mencionado, muito particularmente preferido derivado de piperidina, morfolina ou tiomorfolina não-substituídos (e seus óxido-S e dióxido-S,S) ou da N-metilpiperazina.

10 O grupo arila representando R^3 representa de preferência fenila substituída ou não-substituída, de modo particularmente preferido fenila substituída, de modo muito particularmente preferido representa fenila substituída por um ou dois dos substituintes mencionados acima para arila. De modo particularmente preferido R^3 representa fenila substituída por um ou dois substituintes iguais ou diferentes da série halogênio e (C₁-C₄)-alquila, além disso é preferido fenila que seja substituída com cloro ou metila. O substituinte no grupo fenila substituído de modo simples, representando R^3 , encontra-se de preferência na posição para.

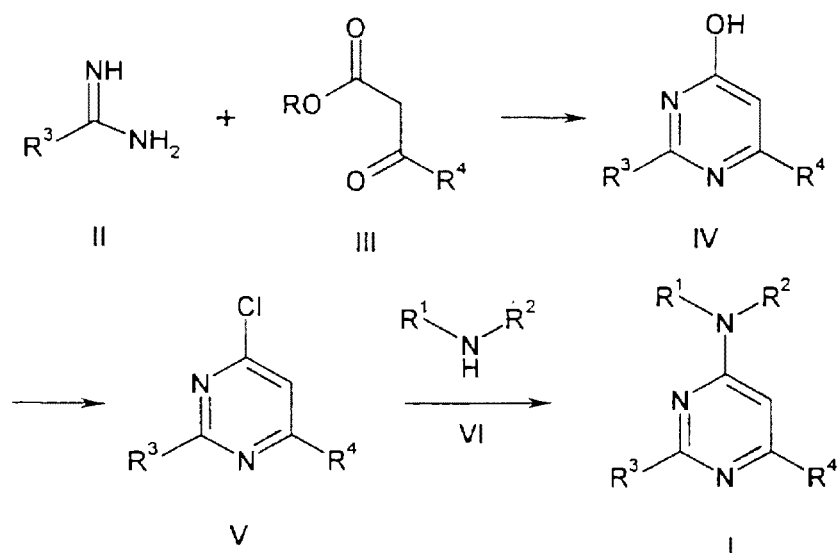
15 R^4 representa de preferência (C₂-C₅)-alquila, trifluormetila ou fenila substituída ou não-substituída, particularmente preferido (C₃-C₄)-alquila de cadeia linear ou ramificada, por exemplo n-propila, isopropila, n-butila, isobutila ou terc butila.

20 Arila representa de preferência fenila ou heteroarila monocíclica de 5 membros ou de 6 membros com um ou dois, particularmente um heteroátomo da série N, O e S, que podem estar substituídas como indicado, de modo particularmente preferido fenila não-substituída ou substituída ou piri-dila, tienila ou furila não-substituída, de modo muito particularmente preferido representar fenila não-substituída ou substituída ou piridila não-substituída.

25 Compostos preferidos da fórmula I são aqueles nos quais um ou mais dos radicais obtidos têm significados preferidos, sendo que todas as combinações de definições de substituintes preferidos são objetivo da presente invenção. A presente invenção também abrange todas as formas este-reoisômeras e misturas das mesmas, de todos os compostos preferidos da fórmula I, em todas as proporções, e seus sais fisiologicamente compatíveis.

30 Objetivo da presente invenção são também processos para a preparação de compostos da fórmula I, esclarecidos a seguir, e de acordo com os quais são obtidos os compostos da presente invenção. A preparação

dos compostos da fórmula I é feita convertendo-se inicialmente, de maneira conhecida, uma amidina da fórmula II com um éster do ácido 3-oxopropiônico da fórmula III portando um radical R^4 na posição 3, em uma 4-hidroxipirimidina da fórmula IV. R na fórmula III representa por exemplo (C₁-C₄)-alquila tal como metila ou etila. A hidroxipirimidina da fórmula IV é a seguir ativada por exemplo pela conversão em uma 4-halogenopirimidina. O composto da fórmula IV pode ser convertido por exemplo pela reação de um halogeneto de fósforo tal como cloreto de fosforóxi na 4-cloropirimidina da fórmula V. Pela reação do composto da fórmula V (ou de um outro derivado reativo da hidroxipirimidina) com a desejada amina da fórmula VI, obtém-se pela permuta do cloro pelo grupo amino, o composto da fórmula I de acordo com a invenção. Solventes apropriados para a reação de permuta são, por exemplo, água, álcoois tais como metanol, etanol ou isopropanol, éteres como tetrahidrofurano ou dioxano, amidas tais como dimetilformamida (DMF) ou N-metilpirrolidona (NMP), ou hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados tais como benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno ou diclorobenzeno.



As reações para a síntese dos compostos da fórmula I podem ser efetuadas em amplas faixas de temperatura. São preferidas temperaturas reacionais de 20° C até 150° C. As reações podem ser aceleradas pela adição de bases apropriadas, como por exemplo bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, alcoolatos de sódio, trietilamina ou piridina, na primeira e na última etapa adicionalmente também por um ex-

cesso de amidina da fórmula II ou amina da fórmula VI. No lugar das amidinas livres da fórmula II, também podem ser empregados os correspondentes sais de amidínio. Neste caso, é particularmente vantajoso efetuar a primeira etapa sob adição de bases. As etapas intermediárias da fórmula IV e V e os compostos finais da fórmula I podem ser separados da mistura reacional, de cada vez por processos usuais, tais como cristalização, sublimação, cromatografia ou destilação e, se desejado, podem ser purificados e, dependendo das condições do caso específico, as etapas intermediárias podem ser novamente reagidas mas também sem isolamento intermediário. Nos compostos obtidos, os grupos funcionais podem além disso ser transformados. Os grupamentos de tioéter podem, por exemplo, ser transformados por oxidação com um composto de peróxido tal como ácido 3-cloro perbenzóico ou ácido monoperóxiftálico ou peróxido de hidrogênio em sulfonas ou sulfóxidos, ou grupos do éster do ácido carboxílico podem ser saponificados para obter-se ácidos carboxílicos.

Todas as reações para a síntese dos compostos da fórmula I são bem conhecidas do técnico e podem ser efetuadas sob condições padrão ou de acordo com as prescrições na literatura, como por exemplo descritas em Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, ou "Organic Reactions", John Wiley & Sons, Nova York. Dependendo da realidade do caso específico, na síntese dos compostos da fórmula I, a fim de evitar reações secundárias, também pode ser vantajoso ou necessário, bloquear temporariamente determinados grupos funcionais através da introdução de grupos protetores e, posteriormente, liberá-los ou introduzir grupos funcionais em forma de etapas preliminares, a partir dos quais, em uma etapa posterior, é obtido o grupo funcional desejado. Tais estratégias de síntese e os grupos protetores apropriados para o caso específico ou as etapas preliminares são conhecidas pelo técnico. As amidinas de partida da fórmula II ou seus sais, os oxoésteres da fórmula III e as aminas da fórmula VI são obtidas no comércio ou podem ser preparados de acordo ou de modo análogo aos processos conhecidos.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção causam na ativação das ciclasas de guanilato solúveis (sGC), um aumento da con-

centração cGMP e são, por isso, agentes valiosos para a terapia e profilaxia de doenças, que estão ligadas com um baixo nível de cGMP ou nível cGMP rebaixado ou que são provocadas pelo mesmo ou para cuja terapia e profilaxia é ambicionado um aumento do nível de cGMP presente. A ativação dos sGC pelo composto da fórmula I pode ser examinada, por exemplo, nos ensaios de atividade abaixo descritos.

Doenças e estados patológicos relacionados com um baixo nível de cGMP ou nos quais é desejado um aumento do nível de cGMP, e para cuja terapia e profilaxia podem ser empregados os compostos da fórmula I, são por exemplo doenças relacionadas com doenças cardiovasculares tais como disfunções endoteliais, disfunções diastólicas, arterosclerose, hipertensão, angina pectoris estável ou instável, trombozes, restenoses, infartos do miocárdio, apoplexias, insuficiências cardíacas ou hipertonia pulmonar, ou por exemplo disfunções eréteis, asma brônquica, insuficiência renal crônica e diabetes. Compostos da fórmula I podem ser empregados além disso nas cirroses hepáticas bem como para melhorar uma reduzida capacidade de aprendizado ou de memória.

Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente compatíveis podem, assim, ser empregados em animais, de preferência mamíferos e particularmente em seres humanos como medicamento por si só, em misturas entre si ou em forma de preparações farmacêuticas. Objetivo da presente invenção são, pois, também os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente compatíveis para uso como medicamento, seu uso para a normalização de um equilíbrio de cGMP alterado e particularmente seu uso na terapia e profilaxia dos quadros doentes mencionados acima bem como seu uso para a preparação de medicamentos para os mesmos. São ainda objetivo da presente invenção preparados farmacêuticos (ou composições farmacêuticas) que contêm ainda uma dose eficaz de pelo menos um composto da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente compatível do mesmo como componente ativo e um veículo farmacêuticamente compatível, isto é, um ou mais veículos e/ou agentes auxiliares (ou agentes de adição) usuais farmacêuticamente compatíveis.

Os medicamentos de acordo com a invenção podem ser minis-

trados via oral, por exemplo sob forma de pílulas, comprimidos, "tabletes em película", drágeas, granulados, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas, xaropes, emulsões ou suspensões, ou via retal por exemplo em forma de supositórios. A administração também pode

5 ser feita via parenteral, por exemplo de modo subcutâneo, intramuscular ou intravenoso em forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão. Outras formas de aplicação adequadas são, por exemplo, as aplicações percutâneas ou tópicas, por exemplo em forma de pomadas, tinturas, sprays ou sistemas terapêuticos transdermais, ou as aplicações por inalação em forma de

10 sprays nasais ou misturas em aerossol, ou por exemplo microcápsulas, implantes ou em bastões. As formas preferidas de aplicação dependem, por exemplo, da doença a ser tratada e de sua intensidade.

Os preparados farmacêuticos contêm normalmente 0,2 até 500 mg, de preferência 1 até 200 mg de substância ativa da fórmula I e/ou seus

15 sais fisiologicamente compatíveis, dependendo do tipo de preparado e da aplicação pretendida, a quantidade de substância ativa também pode ser maior. A elaboração das preparações farmacêuticas pode ocorrer de modo em si conhecido. Para isto são empregados um ou mais compostos da fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis juntamente com um ou

20 mais veículos galênicos líquidos ou sólidos e/ou agentes auxiliares e, quando desejado, em combinação com outras substâncias ativas medicamentosas com efeito terapêutico ou profilático são colocados em uma forma de administração apropriada ou forma de dosagem apropriada que então pode ser utilizada na medicina humana ou na medicina veterinária. Os preparados

25 farmacêuticos contêm normalmente 0,5 até 90 por cento em peso dos compostos da fórmula I e/ou de seus sais fisiologicamente compatíveis.

Para a preparação de, por exemplo, pílulas, comprimidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura, podem ser empregados lactose, amido, por exemplo amido de milho, ou derivados de amido, talco, ácido esteárico

30 ou seus sais, etc. Veículos para cápsulas de gelatina mole e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e polióis líquidos, óleos naturais ou solidificados etc. Como veículos para a preparação de soluções, por exemplo soluções injetáveis, ou de emulsões ou xaropes, são

apropriados por exemplo água, solução fisiológica de cloreto de sódio, álcoois tais como etanol, glicerina, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, manita, óleos vegetais etc. Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente compatíveis também podem ser liofilizados e os liofilizados obtidos
5 podem ser usados, por exemplo, para a preparação de preparados injetáveis ou preparados para infusão. Como veículos para microcápsulas, implantes ou bastões são apropriados por exemplo copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico.

Os preparados farmacêuticos podem conter além das substâncias
10 ativas e veículos ainda agentes auxiliares ou aditivos usuais, por exemplo materiais de enchimento, explosivos, aglutinantes, deslizantes, umectantes, estabilizadores, emulsificadores, dispersantes, agentes de conservação, adoçantes, corantes, aromatizantes, flavorizantes, espessantes, diluentes, substâncias estabilizadoras, solventes, promotores de dissolução, agentes
15 para obter um efeito de deposição, sais para a alteração da pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes.

A dosagem da substância ativa da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente compatível da mesma, a serem administrados, depende de cada caso individual e deve ser adaptada, como de praxe, às realidades individuais para obter um efeito ótimo. Assim, a dosagem depende de tipo e intensidade da doença a ser tratada bem como do sexo, idade, peso e acessibilidade individual da pessoa ou do animal a ser tratado, da intensidade do efeito e da duração do efeito dos compostos a serem empregados e depende também se a terapia é aguda ou crônica ou se a profilaxia será aplicada,
20 ou depende se junto com os compostos da fórmula I são administradas outras substâncias ativas.

De modo geral, uma dose diária de aproximadamente 0,01 até 100 mg/kg, de preferência 0,1 até 10 mg/kg, particularmente 0,3 até 5 mg/kg (de cada vez mg por kg de peso corporal) em aplicação a um adulto pesando
30 cerca de 75 kg para obter o efeito desejado. A dose diária pode ser aplicada como dose única ou, particularmente na aplicação de quantidades maiores, pode ser dividida em mais aplicações, por exemplo duas, três ou quatro doses individuais. Dependendo da resposta individual, pode ser even-

tualmente necessário alterar a dose diária mencionada, para cima ou para baixo.

Os compostos da fórmula I ativam a ciclase de guanilato solúvel. Em virtude desta propriedade, eles podem ser empregados além de como substâncias ativas medicamentosas na medicina humana e medicina veterinária também como ferramenta científica ou como agente auxiliar para pesquisas bioquímicas, nas quais seja desejado uma tal influência das ciclases de guanilato, bem como para fins diagnósticos, por exemplo nos diagnósticos *in vitro* de amostras de células ou de amostras de tecidos. Além disso, os compostos da fórmula I e seus sais, como já mencionado acima, servem como produtos intermediários para a preparação de outras substâncias ativas medicamentosas.

Os exemplos que seguem elucidam a invenção, sem contudo limitá-la.

15 Exemplos

Exemplo 1

2-(4-clorofenil)-4-hidróxi-6-isopropil-pirimidina

Uma mistura consistindo 19,1 g de cloridrato de 4-clorobenzamida, 15,8 g de etiléster do ácido 4-metil-3-oxopentânico, 11,2 g de terc. Butilato de potássio e 200 ml de etanol foi aquecida durante 2 horas sob refluxo. Após resfriamento até temperatura ambiente, o sólido foi separado por filtração sob sucção, lavado com água e um pouco de etanol e seco a vácuo a 40° C. Rendimento: 12,5 g.

Ponto de fusão: 164° C.

25 De modo análogo foram preparados:

Exemplo 2

2-(4-clorofenil)-4-hidróxi-6-trifluormetil-pirimidina. Ponto de fusão: 258° C.

Exemplo 3

30 2-(4-clorofenil)-6-terc-butil-4-hidróxi-pirimidina.

Ponto de fusão: 193° C.

Exemplo 4

2-(4-clorofenil)-4-hidróxi-6-fenil-pirimidina.

Ponto de fusão: 306° C.

Exemplo 5

2-(4-metilfenil)-4-hidróxi-6-isopropil-pirimidina.

Ponto de fusão: 164° C.

5 Exemplo 6

2-(3,5-diclorofenil)-4-hidróxi-6-isopropil-pirimidina.

Ponto de fusão: 203° C.

Exemplo 7

2-(4-aminocarbonil-fenil)-4-hidróxi-6-isopropil-pirimidina.

10 Ponto de fusão: 294° C.

Exemplo 8

4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-isopropil-pirimidina

15 A mistura de 12 g de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-6-isopropil-pirimidina e 35 ml de cloreto de fosforóxi foi aquecida durante 3 horas a 90° C, sob agitação. A maior parte do excesso de cloreto de fosforóxi foi separada por destilação a vácuo, o resíduo foi vertido sobre 100 ml de água gelada e misturado. O precipitado sólido, branco, que se formava foi separado por filtração sob sucção e seco a vácuo a temperatura ambiente.

Rendimento: 11,4 g

20 Ponto de fusão: 74° C.

De modo análogo foram preparados:

Exemplo 9

4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-trifluormetil-pirimidina.

Ponto de fusão: 76° C.

25 Exemplo 10

4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-terc.-butil-pirimidina.

Ponto de fusão: 93° C.

Exemplo 11

4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-fenil-pirimidina.

30 Ponto de fusão: 127° C.

Exemplo 12

4-cloro-2-(4-metilfenil)-6-isopropil-pirimidina.

Ponto de fusão: óleo

Exemplo 13

4-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-6-isopropil-pirimidina.

Ponto de fusão: 59° C.

Exemplo 14

- 5 4-cloro-2-(4-cianofenil)-6-isopropil-pirimidina de ponto de fusão 114° C, foi obtida por reação análoga partindo-se de 2-(4-aminocarbonilfenil)-4-hidróxi-6-isopropil-pirimidina.

Exemplo 15

- 10 2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-((2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino)-pirimidin-dicloridrato

Uma mistura de 534 mg de 4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-isopropil-pirimidina e 1,8 g de 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina foi aquecida durante 2 horas até 150° C, sob agitação. Após resfriamento, foram adicionados 20 ml de água e a mistura foi agitada sob temperatura ambiente.

- 15 O precipitado branco foi separado por filtração sob sucção, seco a vácuo e retomado em 20 ml de acetato de etila. Pela adição de ácido clorídrico precipitou-se o composto do título, separou-se por filtração sob sucção e secou-se a vácuo. Rendimento: 0,8 g.

Ponto de fusão: 359° C.

- 20 Exemplo 16

2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-morfolino-pirimidina.

- 25 Uma mistura de 267 mg de 4-cloro-2-(4-clorofenil)-6-isopropil-pirimidina e 522 mg de morfolina foi aquecida durante 2 horas até 130° C. Após o resfriamento, foram adicionados 20 ml de água, a mistura foi agitada, o sólido separado por filtração sob sucção e seco a vácuo a 50° C. Rendimento: 0,28 g.

Ponto de fusão: 123° C.

- 30 De modo análogo ao dos exemplos 15 e 16, foram preparados os seguintes compostos da fórmula I. Quando na coluna "P.F." estiver indicado um ácido, o composto foi obtido em forma do sal de adição de ácido com o ácido mencionado. A indicação "2HCl" significa que o composto foi obtido como.

Exemplo	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Ponto de
---------	----------------	----------------	---------------------------------	----------

n ^o .				fusão(°C)
17	CF ³	4-cloro-fenila	(3-fenil-propil)-amino	Óleo
18	CF ³	4-cloro-fenila	(2-etiltio-etil)-amino	114 (HCl)
19	CF ³	4-cloro-fenila	(1-benzil-piperidin-4-il)-amino	128 (2HCl)
20	CF ³	4-cloro-fenila	4-(2-hidróxi-etil)-piperazino	119
21	Isopropila	2-piri-dila	Benzilamino	150
22	Isopropila	2-pira-zinila	tiomorfolino	107
23	Isopropila	4-metil-fenila	(3-metóxi-propil)-amino	Óleo
24	Isopropila	4-metil-fenila	ciclopentil-amino	66
25	Isopropila	4-metil-fenila	(trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	Óleo
26	Isopropila	4-cloro-fenila	(3-metóxi-propil)-amino	Óleo
27	Isopropila	4-cloro-fenila	4-metil-piperazino	292 (2HCl)
28	Isopropila	4-cloro-fenila	Piperidino	75
29	Isopropila	4-cloro-fenila	Pirrolidino	215 (HCl)
30	Isopropila	4-cloro-fenila	Tiomorfolino	215 (HCl)
31	Isopropila	4-cloro-fenila	(2-(3-metóxi-fenil)-etil)-amino	213 (HCl)
32	Isopropila	4-cloro-fenila	Butil-amino	Óleo
33	Isopropila	4-cloro-fenila	di-etil-amino	Óleo
34	Isopropila	4-cloro-fenila	di-butil-amino	165 (HCl)
35	Isopropila	4-cloro-fenila	di-propil-amino	176 (HCl)
36	Isopropila	4-cloro-fenila	di-alil-amino	118
37	Isopropila	4-cloro-fenila	di-(2-metóxi-etil)-amino	127 (HCl)
38	Isopropila	4-cloro-fenila	Perhidroazepin-1-ila	68
39	Isopropila	4-cloro-fenila	Benzil-amino	108
40	Isopropila	4-cloro-fenila	(2-metóxi-etil)-amino	152 (HCl)
41	Isopropila	4-cloro-fenila	(2-etilmercapto-etil)-amino	148 (HCl)
42	Isopropila	4-cloro-fenila	(3-morfolino-propil)-amino	245 (2HCl)
43	Isopropila	4-cloro-fenila	N-(etil)-N-(benzil)-amino	Óleo
44	Isopropila	4-cloro-fenila	4-aminocarbonil-piperidino	189
45	Isopropila	4-cloro-fenila	1,3-tiazolidin-3-ila	77
46	Isopropila	4-cloro-fenila	4-(dimetilamino-sulfonil)-piperazino	150
47	Isopropila	4-cloro-fenila	4-benzil-piperazino	265 (2HCl)
48	Isopropila	4-cloro-fenila	4-((Isopropilamino-carbonil)-metil)-piperazino	133
49	terc. butila	4-cloro-fenila	4-metil-piperazino	122
50	terc. butila	4-cloro-fenila	(2-metóxi-etil)-amino	94
51	terc. butila	4-cloro-fenila	(3-piridil-metil)-amino	143
52	terc. butila	4-cloro-fenila	morfolino	136
53	terc. butila	4-cloro-fenila	4-(dimetilamino-sulfonil)-piperazino	168
54	terc. butila	4-cloro-fenila	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-amino	142

55	fenila	4-cloro-fenila	Morfolino	193
56	fenila	4-cloro-fenila	4-metil-piperazino	167
57	fenila	4-cloro-fenila	(3-piridil-metil)-amino	130
58	fenila	4-cloro-fenila	(3-(imidazol-1-il)-propil)-amino	154
59	fenila	4-cloro-fenila	(2-(3-metóxi-fenil)-etil)-amino	103 (HCl)
60	fenila	4-cloro-fenila	4-carbóxi-1,3-tiazolidin-3-ila	113
61	isopropila	2-tie-nila	Pirrolidino	74
62	isopropila	2-tie-nila	cis-2,6-dimetil-morfolino	103
63	fenila	4-cloro-fenila	di-etil-amino	132
64	fenila	4-cloro-fenila	butil-amino	95 (HCl)
65	fenila	4-cloro-fenila	Tiomorfolino	175
66	terc. butila	4-cloro-fenila	Tiomorfolino	119
67	isopropila	4-piri-dila	butil-amino	101
68	isopropila	4-piri-dila	(3-fenil-propil)-amino	resina
69	fenila	4-cloro-fenila	di-propil-amino	72
70	isopropila	4-cloro-fenila	ciclopropil-amino	Óleo
71	CF ₃	4-cloro-fenila	(3-piridil-metil)-amino	181
72	isopropila	4-cloro-fenila	3,3-dimetil-piperidino	Óleo
73	CF ₃	4-cloro-fenila	4-metil-piperazino	108
74	CF ₃	4-cloro-fenila	Morfolino	184
75	terc. butila	4-cloro-fenila	Perhidroazepin-1-ila	151
76	terc. butila	4-cloro-fenila	4-aminocarbonil-piperidino	164
77	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	(trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	174
78	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	(2-hidróxi-etil)-amino	88
79	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	butil-amino	190 (HCl)
80	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	di-etil-amino	Óleo
81	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	Morfolino	138
82	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	Tiomorfolino	130
83	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	4-metil-piperazino	123
84	isopropila	3,5-di-cloro-fenila	di-propil-amino	Óleo
85	isopropila	4-metil-fenila	di-propil-amino	Óleo
86	isopropila	4-metil-fenila	di-etil-amino	180 (HCl)
87	isopropila	4-metil-fenila	(3-hidróxi-propil)-amino	86
88	isopropila	4-metil-fenila	butil-amino	Óleo

89	isopropila	4-metil-fenila	Morfolino	95
90	isopropila	4-metil-fenila	Tiomorfolino	107
91	isopropila	4-metil-fenila	4-metil-piperazino	70
92	isopropila	4-cloro-fenila	N-(etil)-N-(butil)-amino	Óleo
93	isopropila	4-cloro-fenila	N-(metil)-N-(butil)-amino	Óleo
94	isopropila	4-cloro-fenila	4-(2-piridil)-piperazino	166
95	CF ₃	4-cloro-fenila	4-(2-piridil)-piperazino	174
96	isopropila	4-cloro-fenila	cis/trans-2,6-dimetil-morfolino	Óleo
97	isopropila	4-metil-fenila	cis-2,6-dimetil-morfolino	Óleo
98	isopropila	4-metil-fenila	di-(2-metóxi-etil)-amino	Óleo
99	isopropila	4-metil-fenila	4-aminocarbonil-piperidino	192
100	isopropila	4-metil-fenila	Perhidroazepin-1-ila	Óleo
101	terc. butila	4-cloro-fenila	cis-2,6-dimetil-morfolino	117
102	terc. butila	4-cloro-fenila	(3-metóxi-propil)-amino	Óleo
103	terc. butila	4-cloro-fenila	di-(2-metóxi-etil)-amino	Óleo
104	isopropila	4-cloro-fenila	cis-2,6-dimetil-morfolino	114
105	isopropila	4-cloro-fenila	(2-diisopropilamino-etil)-amino	219 (2HCl)
106	isopropila	4-cloro-fenila	4-(2-hidróxi-etil)-piperazino	227 (2HCl)
107	isopropila	4-cloro-fenila	(1-benzil-piperidin-4-il)-amino	250 (2HCl)
108	fenila	4-cloro-fenila	cis/trans-2,6-dimetil-morfolino	187
109	fenila	4-cloro-fenila	(3-metóxi-propil)-amino	Óleo
110	fenila	4-cloro-fenila	di-(2-metóxi-etil)-amino	Óleo
111	fenila	4-cloro-fenila	4-aminocarbonil-piperidino	204
112	fenila	4-cloro-fenila	perhidroazepin-1-ila	126
113	isopropila	4-ciano fenila	(4-hidróxi-butil)-amino	93
114	isopropila	4-ciano fenila	(3-metóxi-propil)-amino	70
115	isopropila	4-ciano fenila	butil-amino	89
116	isopropila	4-ciano fenila	ciclopentil-amino	141
117	isopropila	4-ciano fenila	(4-hidróxi-ciclohexil)-amino	101
118	isopropila	4-ciano fenila	(3-piridil-metil)-amino	149
119	isopropila	4-ciano fenila	di-propil-amino	80
120	isopropila	4-ciano fenila	perhidroazepin-1-ila	117
121	isopropila	4-ciano fenila	morfolino	224
122	isopropila	4-ciano fenila	4-metil-piperazino	152
123	isopropila	2-metil tiazol-4-ila	di-propil-amino	Óleo
124	isopropila	4-cloro-fenila	ciclopentil-amino	82
125	isopropila	4-cloro-fenila	(trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	138
126	isopropila	4-cloro-fenila	(trans-4-amino-ciclohexil)-amino	128
127	isopropila	4-cloro-fenila	(cis/trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	Óleo
128	isopropila	4-cloro-fenila	(4-metil-ciclohexil)-amino	Óleo

129	isopropila	4-cloro-fenila	N-(ciclohexil)-N-(metil)-amino	88
130	isopropila	4-cloro-fenila	(2-isopropil-5-metil-ciclohexil)-amino	Óleo
131	isopropila	4-cloro-fenila	(trans-2-hidróxi-ciclohexil)-amino	Óleo
132	terc. butila	4-cloro-fenila	ciclopentil-amino	89
133	terc. butila	4-cloro-fenila	(trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	173
134	CF ₃	4-cloro-fenila	ciclopentil-amino	99
135	Fenila	4-cloro-fenila	(trans-4-hidróxi-ciclohexil)-amino	95
136	Isopropila	4-cloro-fenila	4-hidróxi-piperidino	121
137	Isopropila	4-cloro-fenila	(4-hidróxi-butil)-amino	Óleo
138	Isopropila	4-cloro-fenila	(benzimidazol-2-il-metil)-amino	112
139	isopropila	4-cloro-fenila	Ciclobutil-amino	70
140	isopropila	4-cloro-fenila	Ciclononil-amino	Óleo
141	isopropila	4-cloro-fenila	3-dietilaminocarbonil-piperidino	Óleo
142	isopropila	4-cloro-fenila	((R)-1-fenil-etil)-amino	Óleo
143	isopropila	4-cloro-fenila	((S)-1-fenil-etil)-amino	Óleo

Exemplo 144

2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-(1-oxo-tiomorfolino)-pirimidina

0,25 g de 2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-tiomorfolino-pirimidina foram dissolvidos em 1 ml de ácido acético e misturados com 0,068 ml de uma
 5 solução de peróxido de hidrogênio a 35%. Após 2 horas, foi diluído com 20 ml de água e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase acetato de etila foi sacudida duas vezes com 10 ml de água e a fase orgânica foi concentrada após secagem com sulfato de sódio. O resíduo foi recristalizado a partir de isopropanol. Rendimento: 0,18 g.

10 Ponto de fusão: 171° C.

De modo análogo foram preparados os seguintes sulfóxidos e sulfonas:

Exemplo 145

2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-(1,1-dioxo-tiomorfolino)-pirimidina;
 15 ponto de fusão: 226° C.

Exemplo 146

2-(4-clorofenil)-6-isopropil-4-(1-oxo-1,3-tiazolidina-1-il)-pirimidina;
 ponto de fusão: 128° C.

Exemplo 147

20 2-(4-clorofenil)-4-((2-etilsulfinil-etil)-amino)-6-isopropil-pirimidina.

Ponto de fusão: 103° C.

Exemplo 148

6-isopropil-2-(4-metilfenil)-4-(1-oxo-tiomorfolino)-pirimidina. Ponto de fusão: 152° C.

5 Exemplo 149

2-(3,5-dicloro-fenil)-6-isopropil-4-(1-oxo-tiomorfolino)-pirimidina. Ponto de fusão: 187° C.

Pesquisas farmacológicas

Ativação da ciclase de guanilato solúvel

10 A ativação da ciclase de guanilato solúvel (sGC), que catalisa a transformação de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) e pirofosfato, por meio dos compostos de acordo com a invenção, foi quantificada com o auxílio de um "Enzim-Immuno-Assays" (EIA) da firma Amersham. Para isso, as substâncias de teste foram inicialmente
15 incubadas com sGC em placas de microtitração e então determinada a quantidade do cGMP resultante.

O sGC empregado foi isolado do pulmão de bezerro (veja "Methods in Enzymology", volume 195, pág. 377). A solução de teste (100 µl por fração) continham 50 mM de estabilizadores de trietanolamina (TEA) (pH
20 7,5), 3 mM de glutation reduzido (GSH), 0,1 mM de GTP, 1 mM de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX), solução de enzimas apropriadamente diluída bem como substância de teste ou os solventes nos controles de testes. As substâncias de teste foram dissolvidas em sulfóxido de dimetila (DMSO) e a solução diluída com DMSO/água, de tal forma que a concentração final c apresentava 50 µm de substância de teste na preparação de teste. A concentra-
25 ção DMSO na preparação de teste era de 5% (v/v). A reação foi iniciada com adição do sGC. A mistura reacional foi incubada por 15 até 20 minutos a 37° C e a seguir interrompida por resfriamento com gelo e adição do reagente de parada (50 mM EDTA, pH 8,0). Foi retirada uma alíquota de 50 µl e usada
30 para a determinação do teor cGMP com o protocolo de acetilação do kit Amersham-cGMP-EIA. A absorção das amostras foi medida a 450 nm (comprimento referencial de onda 620 nm) em aparelhagem de medição de placas de microtitração "Mikrotiterplatten". A concentração cGMP foi fornecida

por um curva de calibração que foi mantida sob as mesmas condições de teste. A ativação do sGC por meio de uma substância de teste é indicada como estimulação de n-vezes da atividade enzimática basal, que foi encontrada nos testes de controle (com solventes em vez de substâncias de teste)

5 (calculada segundo a fórmula

$$\text{estimulação n-vezes} = [\text{cGMP}]_{\text{substância de teste}} / [\text{cGMP}]_{\text{controle}}.$$

Foram obtidos os seguintes resultados:

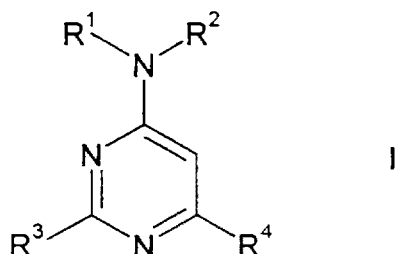
Composto do Exemplo Estimulação de n-vezes com

Nº	c = 50 µM
23	>8
25	28
29	>4
30	>4
32	>4
33	>16
34	>4
35	>16
36	>8
38	>8
43	>4
44	>4
45	>4
52	>8
63	>8
66	>4
69	>4
77	30
79	>4
80	>16
81	>4
82	>4
84	>16
85	>16

86	>16
88	>8
89	>8
90	>16
97	>16
98	>8
99	>4
100	>8
112	>8
124	>16
125	32
133	>16
137	>16

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula I,



na qual

5 R^1 representa (C₁-C₄)-alquila que é substituída com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-alquil-S(O)_m⁻, R⁵R⁶N e arila, ou representa (C₃-C₉)-cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino, e

10 R^2 representa hidrogênio, ou

R^1 e R^2 representam (C₁-C₄)-alquila igual ou diferente, um dos quais é substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-alquil-S(O)_m⁻, R⁵R⁶N e arila e o outro pode ser substituído por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série

15 hidróxi, (C₁-C₄)-alcóxi, (C₁-C₄)-alquil-S(O)_m⁻, R⁵R⁶N e arila;

R^3 representa fenila que é substituída por halogênio, (C₁-C₄)-alquila e ciano;

R^4 representa (C₂-C₅)-alquila, trifluormetila ou fenila, que é substituída por halogênio e (C₁-C₄)-alquila

20 com a condição de que R^3 e R^4 não representem simultaneamente fenila;

R^5 e R^6 representam radicais iguais ou diferentes da série hidrogênio e (C₁-C₄)-alquila ou o grupo R⁵R⁶N representa um radical de um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 membros até 7 membros ligados

25 por meio de um átomo de nitrogênio em anel, o qual pode conter além do átomo de nitrogênio contendo os radicais R⁵ e R⁶, como outro membro de anel hetero, ainda um átomo de oxigênio, um grupo S(O)_m ou um átomo de

nitrogênio e que pode conter nos átomos de carbono em anel, um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C₁-C₄)-alquila, hidróxi e amino e que pode portar um radical R⁷ em um átomo de nitrogênio em anel;

R⁷ representa hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, aril-(C₁-C₄)-alquila-,
 5 hidróxi-(C₁-C₄)-alquila-, hidroxicarbonil-(C₁-C₄)-alquila, ((C₁-C₄)-alcoxicarbonil)-(C₁-C₄)-alquila-, R⁸R⁹N-CO-(C₁-C₄)-alquila-, R¹⁰-SO₂- ou arila, sendo que R⁷, quando deste grupo representa um radical piperazino R¹R²N, não pode representar arila carbocíclica ou aril-(C₁-C₄)-alquila carbocíclica;

R⁸ e R⁹ representam radicais iguais ou diferentes da série hidrogênio e (C₁-C₄)-alquila;
 10

R¹⁰ representa (C₁-C₄)-alquila, arila ou R⁸R⁹N;

Arila representa fenila, naftila ou heteroarila, que todos podem estar substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, (C₁-C₄)-alquila, fenila, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-alquila, -O-(C₂-
 15 C₄)-alquila-O-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₂)-alquilenodióxi, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-alquila, -N((C₁-C₄)-alquila)₂, -NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-alquila, -CN, -CO-NH₂, -CO-NH-(C₁-C₄)-alquila, -CO-N((C₁-C₄)-alquila)₂, -CO-OH, -CO-O-(C₁-C₄)-alquila, -CHO e -CO-(C₁-C₄)-alquila;

Heteroarila representa o radical de um heterociclo aromático monocíclico de 5 membros ou de 6 membros ou um heterociclo aromático
 20 bicíclico de 8 membros até 10 membros, que contêm, de cada vez, um ou mais hetero átomos em anel iguais ou diferentes da série N, O e S;

m representa 0, 1 ou 2;

em todas as suas formas estereoisômeras e misturas das mesmas em todas as proporções, e seus sais fisiologicamente compatíveis,
 25

sendo que estão excluídos os compostos da fórmula I na qual R⁴ representa simultaneamente terc. butila ou trifluormetila, R³ representa fenila que pode estar substituída com um ou dois substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, OH, -O-R¹¹ e CF₃, R¹R²N representa R¹¹-NH-, (R¹¹)₂N- ou R¹²R¹³N-(CH₂)_p-NH-, p representa 2 ou 3, R¹¹ representa (C₁-C₄)-alquila saturada insubstituída e R¹² e R¹³ representam radicais iguais ou diferentes da série hidrogênio e R¹¹, ou o grupo R¹²R¹³N representa um radical de um
 30

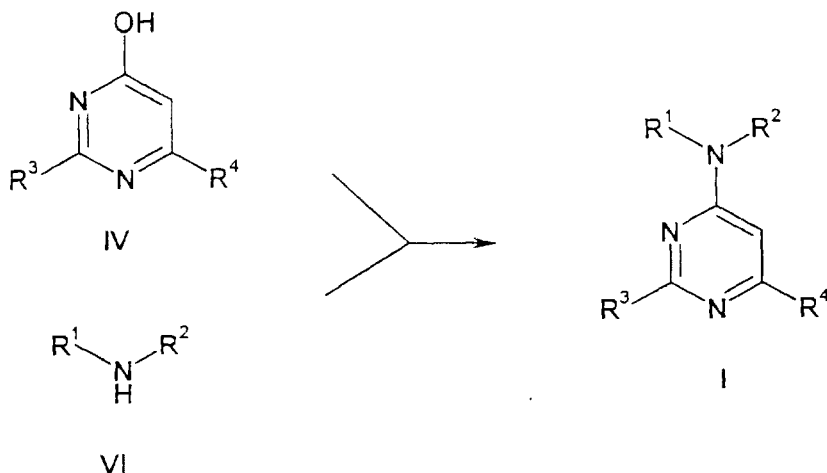
anel heterocíclico saturado com 5 membros ou 6 membros ligado por um átomo de nitrogênio em anel, que além deste átomo de nitrogênio portando os radicais R^{12} e R^{13} podem conter como outro membro de anel hetero ainda um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre ou um átomo de nitrogênio e que pode estar substituído com um radical arila ou por um radical aril-(C_1 - C_4)-alquila, sendo que o grupo arila pode estar substituído com um ou dois substituintes iguais ou diferentes da série halogênio, OH, $-O-R^{11}$ e CF_3 .

2. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^1 representa (C_3 - C_9)-cicloalquila que pode estar substituída por um ou mais substituintes iguais ou diferentes da série (C_1 - C_4)-alquila, hidróxi e amino, e R^2 representa hidrogênio;

em todas as suas formas estereoisômeras e misturas das mesmas em todas as proporções, e seus sais fisiologicamente compatíveis.

3. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que R^4 representa (C_3 - C_4)-alquila; em todas as suas formas estereoisômeras e misturas das mesmas em todas as proporções, e seus sais fisiologicamente compatíveis.

4. Processo para a preparação de compostos da fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que uma 4-hidroxipirimidina da fórmula IV é ativada e a seguir reagida com uma amina da fórmula VI,



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 possuem os significados como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

5. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 1 a 3, e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis, caracterizados pelo fato de que são para o uso como medicamento.

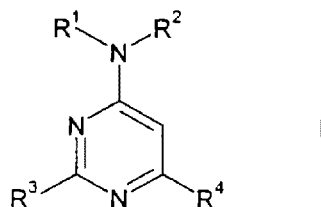
5 6. Preparado farmacêutico, caracterizado pelo fato de que contém um ou mais compostos da fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis e um veículo farmacêuticamente compatível.

10 7. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis, caracterizados pelo fato de que são para uso como ativadores da guanilato ciclase solúvel.

15 8. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e/ou seus sais fisiologicamente, caracterizados pelo fato de que são compatíveis para uso na terapia ou profilaxia de doenças cardiovasculares, disfunções endoteliais, disfunções diastólicas, arteriosclerose, hipertensão, *angina pectoris*, trombooses, restenoses, infartos do miocárdio, apoplexias, insuficiências cardíacas, hipertonia pulmonal, disfunções eréteis, asma brônquicas, insuficiência renal crônica, diabetes ou cirrose hepática ou para melhorar uma reduzida capacidade de aprendizado ou de memória.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS 4-AMINO-2-ARIL-PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS E PREPARADO FARMACÊUTICO CONTENDO-OS".



5

A invenção refere-se a compostos da fórmula I na qual R¹, R², R³ e R⁴ possuem o significado dado nas reivindicações. Tais compostos são valiosas substâncias ativas para o tratamento e profilaxia de doenças, por exemplo doenças cardiovasculares tais como a hipertensão, angina pectoris, insuficiências cardíacas, trombozes e arterosclerose. Os compostos da fórmula (I) têm capacidade de modular a produção no corpo de monofosfatos de guanosina cíclica (cGMP) e em geral são apropriados para a terapia e a profilaxia de problemas associados com o equilíbrio de cGMP alterado. A invenção refere-se ainda a processos para a produção de compostos da fórmula (I), seu uso no tratamento e profilaxia das doenças acima e a preparação de medicamentos para tais doenças, e a preparações farmacêuticas contendo os compostos da fórmula (I).

10

15