

(11) Número de Publicação: **PT 675889 E**

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

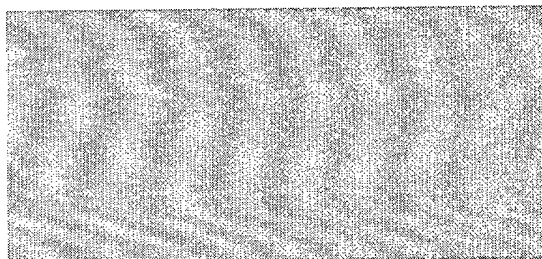
C07D495/14 A A61K031/55 B
C07D487/14 B C07D491/14 B
C07D519/00 B C07D495/14 C

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.11.25	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 30,TURNHOUTSEWEG, B-2340 BEERSE	BE
(30) Prioridade: 1992.12.04 EP 92203777		
(43) Data de publicação do pedido: 1995.10.11	(72) Inventor(es): FRANS EDUARD JANSSENS JEAN FERNAND ARMAND LACRAMPE ISABELLE NOELLE CONSTANCE	BE FR FR
(45) Data e BPI da concessão: 2000.07.05	(74) Mandatário(s): MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 201, 3º AND./ESQ. 1070 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS DE TRIAZOLO(PIRROLO TIENO OU FURANO)AZEPINA ANTIALÉRGICOS

(57) Resumo:



E-mail: inpi@mail.telepac.pt

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

DESCRIÇÃO

Derivados de triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepina antialérgicos

A presente invenção refere-se a novos derivados de triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepina tendo actividade antialérgica.

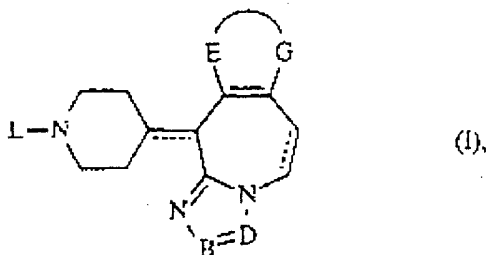
Na EP-A-0,339,978 descrevem-se compostos heterocíclicos de (benzo- ou pirido)ciclo-hepta que são úteis como agentes antagonistas, anti-histamínicos e/ou anti-inflamatórios do PAF.

Na J. Med. Chem., 26 (1983), 974-980, descrevem-se alguns derivados de pirrolo[2,1-b][3]benzazepina 1-metil-4-piperidinilideno-9-substituídos tendo propriedades neurolépticas.

Na WO-A-9206181 descrevem-se imidazobenzazepinas e imidazopiridoazepinas substituídas tendo actividade antialérgica e anti-inflamatória.

Os compostos da presente invenção diferem estruturalmente dos compostos da técnica conhecida referida pelo facto de o anel de 7 membros central conter invariavelmente um átomo de azoto de um anel de triazolo fundido, e pela sua actividade antialérgica favorável.

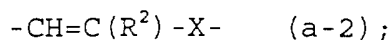
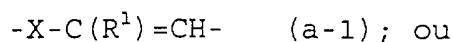
A presente invenção refere-se a novas triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepinas de fórmula



aos seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis e às suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que

cada uma das linhas a tracejado representa independentemente uma ligação opcional;

-E-G- é um radical bivalente de fórmula



X representa O, S ou NR^3 ;

R^3 representa hidrogénio, alquilo em C_1-C_6 ou alquilo em C_1-C_4 carbonilo;

R^1 e R^2 representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo em C_1-C_4 , halogéneo, etenilo substituído por hidroxicarbonilo ou alquilo em C_1-C_4 carbonilo, hidroxialquilo em C_1-C_4 , formilo, hidroxicarbonilo ou hidroxicarbonil alquilo em C_1-C_4 ;

-B=D- é um radical bivalente de fórmula

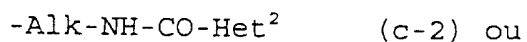


R^4 representa hidrogénio ou alquilo em C_1-C_4 ;

R^5 representa hidrogénio ou alquilo em C_1-C_4 ;

L representa hidrogénio; alquilo em C_1-C_6 ; alquilo em C_1-C_6 substituído por um substituinte seleccionado do grupo que consiste em hidroxialquilo em C_1-C_4 , hidroxicarbonilo, alquilo em C_1-C_4 carbonilo, alquilo em C_1-C_4 carbonil-alquilo em C_1-C_4 , hidroxicarbonil-alquilo em C_1-C_4 , C_1-C_4 alquilamino-carbonilamino, C_1-C_4 alquilamino-tiocarbonilamino, arilo e ariloxi; alquilo em C_1-C_6 substituído por hidroxialquilo e ariloxi; alcenilo em C_3-C_6 ; alcenilo em C_3-C_6 substituído por arilo; em que cada arilo é fenilo ou fenilo substituído por halogéneo, ciano, hidroxialquilo em C_1-C_4 , alquilo em C_1-C_4 ou aminocarbonilo; ou,

L representa um radical de fórmula

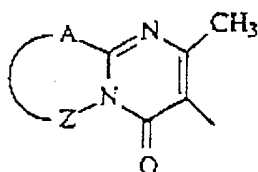


Alk representa alcanodiilo em C₁-C₄;

Y representa O, S ou NH;

Het¹, Het² e Het³ representam, cada um, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo ou imidazolilo, cada um opcionalmente substituído por um ou dois substituintes alquilo em C₁-C₄; pirrolilo ou pirazolilo opcionalmente substituído por formilo, hidroxialquilo em C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alquiloxi em C₁-C₄ carbonilo ou por um ou dois substituintes alquilo em C₁-C₄; tiadiazolilo ou oxadiazolilo opcionalmente substituído por amino ou alquilo em C₁-C₄; piridinilo, pirimidilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada um opcionalmente substituído por alquilo em C₁-C₄, alquiloxi em C₁-C₄, amino, hidroxil ou halogéneo; e

Het³ pode também representar 4,5-di-hidro-5-oxo-1H-tetrazolilo substituído por alquilo em C₁-C₄, 2-oxo-3-oxazolidinilo, 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ilo ou um radical de fórmula



em que

A-Z representa S-CH=CH, S-CH₂-CH₂, S-CH₂-CH₂-CH₂, CH=CH-CH=CH, ou CH₂-CH₂-CH₂-CH₂.

Tal como é usado nas definições anteriores, halogéneo define flúor, cloro, bromo e iodo; alquilo em C₁-C₄ define radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear e ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo e 1,1-dimetiletilo; alquilo em C₁-C₆ define radicais alquilo em C₁-C₄, tal como se definiu anteriormente, em que os seus homólogos maiores têm de 5 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, pentilo e hexilo; alcenilo em C₃-C₆ define radicais de hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada contendo uma ligação dupla e

tendo de 3 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3,3-dimetil-2-propenilo e hexenilo; alcanodiilo em C_1-C_4 define radicais de hidrocarbonetos bivalentes de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metileno, 1,1-etanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo e 1,4-butanodiilo.

O termo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, tal como é usado acima, define as formas de sais de adição terapeuticamente activas não-tóxicas que os compostos da fórmula (I) podem formar. Os compostos de fórmula (I) tendo propriedades básicas podem ser convertidos nas formas de sais de adição de ácidos não-tóxicas terapeuticamente activas correspondentes, tratando-se a forma de base livre com uma quantidade apropriada de um ácido apropriado seguindo procedimentos convencionais. Exemplos de ácidos apropriados são, por exemplo, os ácidos inorgânicos, por exemplo, hidrácido de halogéneo, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácidos do género, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-di-hidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, benzeno-sulfónico, 4-metilbenzeno-sulfónico, ciclo-hexano-sulfâmico, 2-hidroxi-benzoico e 4-amino-2-hidroxibenzoico.

Os compostos de fórmula (I) tendo propriedades acídicas podem ser convertidos de uma maneira semelhante nas correspondentes formas de sais de adição de bases não-tóxicas terapeuticamente activas. Exemplos dessas formas de sais de adição de bases são, por exemplo, os sais de sódio, potássio, cálcio, e também os sais com

aminas farmaceuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, amônia, alquilaminas, benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, amino ácidos, por exemplo, arginina, lisina. O termo sais de adição farmaceuticamente aceitáveis compreende também os solvatos que os compostos de fórmula (I) podem formar, por exemplo, hidratos e alcoólatos.

O termo formas estereoquimicamente isoméricas, tais como é usado anteriormente, define as possíveis formas isoméricas diferentes bem como as formas conformacionais que os compostos de fórmula (I) podem possuir. A não ser que se mencione ou indique de outra forma, a designação química dos compostos representa a mistura de todas as formas estereoquimicamente e conformacionalmente isoméricas possíveis, em que as referidas misturas contêm todos os diastereómeros, enantiómeros e/ou confórmeros da estrutura molecular básica. Pretende-se que todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I), quer na forma pura quer em mistura uns com os outros, estão englobadas dentro do âmbito da presente invenção.

Alguns compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas tautoméricas, pretendendo-se que todas as referidas formas tautoméricas estejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

Um grupo de compostos de fórmula (I) de interesse compreende os compostos de fórmula (I), em que R^1 , R^2 , R^4 e R^5 representam hidrogénio.

Um outro grupo de compostos de fórmula (I) de interesse são aqueles em que X representa S ou NCH_3 .

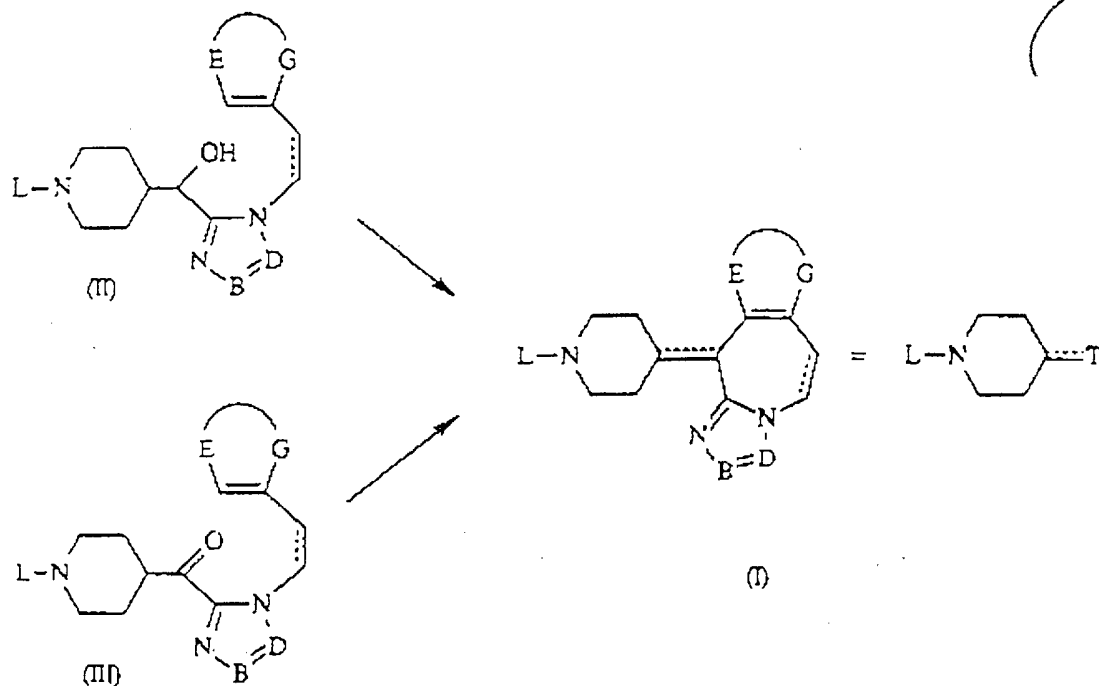
Ainda outros compostos de fórmula (I) de interesse são aqueles em que L é alquilo em C_1 - C_4 .

•

Nos parágrafos seguintes descrevem-se diferentes formas de preparar os compostos de fórmula (I). A fim de simplificar as fórmulas estruturais dos compostos de fórmula (I) e os intermediários que intervêm na sua preparação, o agrupamento triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepina será representado pelo símbolo T seguinte.



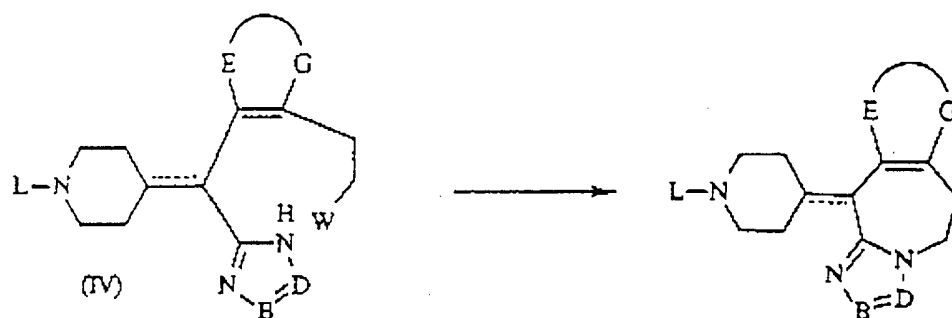
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados ciclizando um álcool de fórmula (II) ou uma cetona de fórmula (III).



A referida reacção de ciclização é convenientemente levada a cabo tratando o intermediário de fórmula (II) ou (III) com um ácido apropriado, originando deste modo um intermediário reactivo que cicliza num composto de fórmula (I). Os ácidos apropriados são, por exemplo, os ácidos fortes, em particular sistemas de superácidos, por exemplo, ácido metano-sulfónico, ácido trifluormetano-sulfónico, ácido trifluoracético, ácido metano-sulfónico/ trifluoreto de boro, fluorídrico/trifluoreto de boro, ou ácidos de Lewis, por exemplo, cloreto de alumínio, cloreto de estanho (IV), iodeto de trimetilsililo e cloreto de fosforilo. Obviamente, apenas os compostos de fórmula (I) em que L é estável sob as condições de reacção dadas podem ser preparados de acordo com o procedimento reaccional acima. No caso dos superácidos, a reacção é, de preferência, levada a cabo num excesso do referido ácido; no caso de um ácido de Lewis, tal como, por exemplo, cloreto de estanho (IV), a reacção pode ser convenientemente levada a cabo num dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano ou 1,2-dicloro-etano.

Nas preparações anteriores e seguintes, trabalha-se a mistura reaccional seguindo métodos conhecidos na técnica e isola-se o produto reaccional e, se necessário, purifica-se novamente.

Os compostos de fórmula (I) em que o anel central do agrupamento tricíclico não contém uma ligação opcional podem também ser preparados ciclizando um intermediário de fórmula (IV).

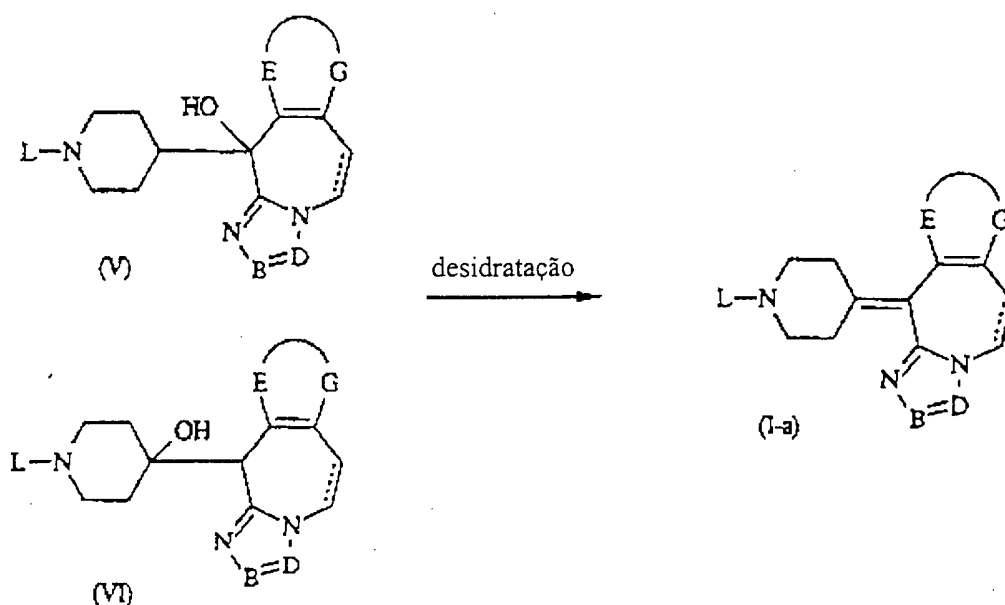


Na fórmula (IV) e daqui em diante, W representa um grupo lábil apropriado, tal como, por exemplo, halogéneo, por exemplo, cloro e bromo; ou um grupo sulfonyloxi, tal como, por exemplo, metano-sulfonyloxi e 4-metilbenzeno-sulfonyloxi.

A referida reacção de ciclização pode convenientemente ser levada a cabo no seio de um dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, um alcanol, uma cetona, um éter, um dissolvente dipolar aprótico, ou uma mistura dos referidos dissolventes. Pode-se usar a adição de uma base apropriada, tal como, por exemplo, um alcali ou um carbonato de metal alcalino terroso, carbonato de hidrogénio, alcóxido, hidreto, amida, hidróxido ou óxido; ou uma base orgânica, para retirar o ácido que é libertado durante o decurso da reacção. Por vezes, torna-se apropriada a adição de um sal de iodeto, de preferência um iodeto de metal alcalino. Temperaturas

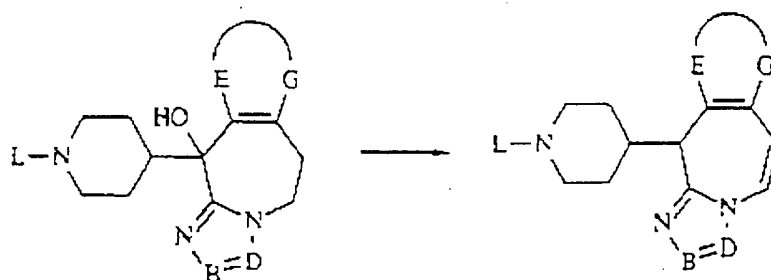
um pouco elevadas e agitação podem aumentar a velocidade da reacção.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) em que existe uma ligação dupla entre o agrupamento piperidinilo e o agrupamento de triazolo(pirrolo, tieno ou furano)azepina, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-a), podem ser preparados por meio de desidratação de um álcool de fórmula (V) ou (VI).

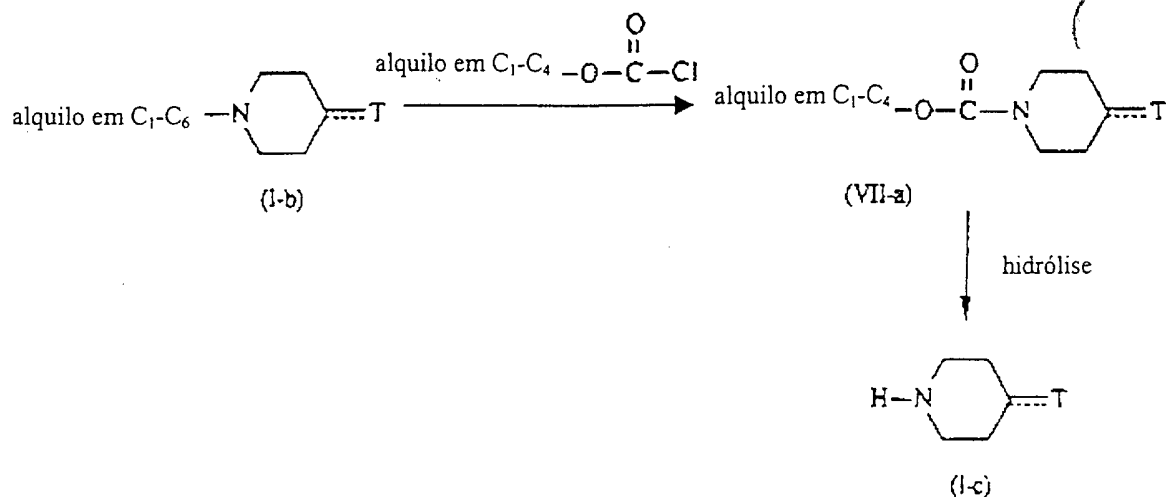


A referida reacção de desidratação pode ser convenientemente levada a cabo empregando reagentes de desidratação convencionais seguindo metodologias conhecidas na técnica. São reagentes de desidratação apropriados, por exemplo, ácidos, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorídrico, ácido metano-sulfónico, ácidos carboxílicos, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoracético e suas misturas; anidridos, por exemplo, anidrido acético e pentóxido de fósforo; outros reagentes apropriados, por exemplo, cloreto de zinco, cloreto de tionilo, eterato de trifluoreto de boro, cloreto de fosforil piridina, bissulfato de potássio, hidróxido de potássio ou cloreto de fosforilo. Opcionalmente, a referida reacção

de desidratação é levada a cabo num dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano. Nalguns casos, a referida reacção de desidratação pode requerer o aquecimento da mistura reaccional, mais particularmente até à temperatura de refluxo. Novamente, apenas os compostos de fórmula (I-a), em que L é estável nas condições reacionais dadas, podem ser preparados de acordo com o procedimento reaccional acima. É particularmente digno de nota o facto de que a última reacção, quando realizada no intermediário (V), em que a linha a tracejado não representa uma ligação opcional, em alguns casos pode também originar um composto com uma ligação dupla no agrupamento tricíclico e uma ligação simples que liga o agrupamento tricíclico e a piperidina:



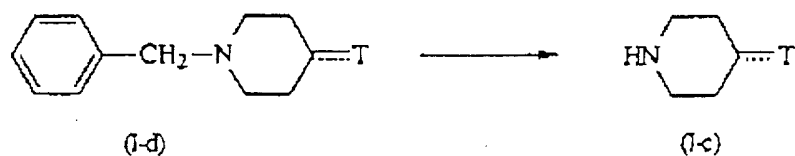
Os compostos de fórmula (I) em que L é alquilo em C₁-C₆, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-b), podem ser convertidos nos compostos de fórmula (I) em que L é hidrogénio, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-c), numa série de maneiras. Um primeiro método envolve a desalquilação-carbonilação dos compostos de fórmula (I-b) com um cloroformato de alquilo em C₁-C₄ e subsequentemente a hidrolização do composto de fórmula (VII-a) assim obtido.



A reacção com o cloroformato de alquilo em C₁-C₄ é convenientemente levada a cabo agitando-se e aquecendo-se o material de partida (I-b) com o reagente num dissolvente apropriado e na presença de uma base apropriada. São dissolventes apropriados, por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, metilbenzeno, dimetilbenzeno, clorobenzeno; éteres, por exemplo, 1,2-dimetoxietano e dissolventes do género. São bases apropriadas, por exemplo, os carbonatos de metais alcalinos ou de metais alcalino terrosos, carbonatos de hidrogénio, hidróxidos, ou bases orgânicas, tais como, N,N-dietiletanamina e N-(1-metiletil)-2-propanamina. Os compostos de fórmula (VII-a) são hidrolizados em meios acídico ou básico, seguindo métodos convencionais. Por exemplo, podem ser usados ácidos concentrados, tais como o ácido bromídrico, o ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou, em alternativa, podem ser usadas bases, tais como hidróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino terrosos, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e do género, em água, um alcanol ou uma mistura de água-alcanol. Os alcanóis apropriados são o metanol, o etanol e o 2-propanol. A fim de aumentar a velocidade da reacção, torna-se vantajoso aquecer a mistura reaccional, em particular até à temperatura de refluxo.

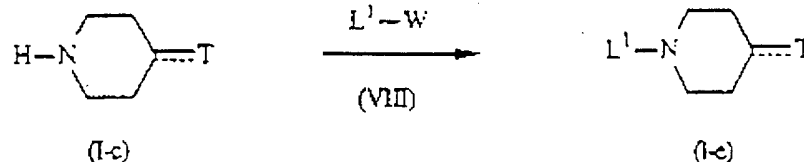
Os compostos de fórmula (I-b) podem também ser convertidos directamente nos compostos de fórmula (I-c) agitando-os e aquecendo-os com um cloroformato de α -halogéneo-alquilo em C_1-C_4 num dissolvente apropriado, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano e triclorometano; um hidrocarboneto aromático, por exemplo, metilbenzeno e dimetilbenzeno; um éter, por exemplo, 1,2-dimetoxietano; um álcool, por exemplo, metanol, etanol, 2-propanol, opcionalmente na presença de uma base, tal como, por exemplo, um alcali ou um carbonato ou de metal alcalino terroso, carbonato de hidrogénio, hidróxido ou uma amina, por exemplo, N,N-dietiletanamina e N-(1-metiletil)-2-propanamina.

Os compostos de fórmula (I-c) podem também ser preparados desbenzilando um composto de fórmula (I-d) por hidrogenação catalítica na presença de hidrogénio e de um catalisador apropriado num dissolvente reaccional inerte.



Um catalisador apropriado na reacção acima é, por exemplo, platina-em-carvão ou paládio-em-carvão. Um dissolvente reaccional inerte apropriado para a referida reacção de desbenzilação é, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol, etanol, 2-propanol e do género, um éster, por exemplo, acetato de etilo e do género, um ácido, por exemplo, ácido acético.

Os compostos de fórmula (I) em que L é diferente de hidrogénio, sendo os referidos compostos representados pela fórmula (I-e) e o referido L por L^1 , podem ser preparados pela N-alquilação dos compostos de fórmula (I-c) com um reagente de fórmula L^1-W (VIII).



A referida reacção de N-alquilação pode ser convenientemente conduzida num dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, um alcanol, uma cetona, um éter, um dissolvente dipolar aprótico, um hidrocarboneto halogenado, ou uma mistura dos referidos dissolventes. Pode ser utilizada a adição de uma base apropriada, tal como, por exemplo, um carbonato alcalino ou de metal alcalino terroso, carbonato de hidrogénio, alcóxido, hidreto, amida, hidróxido ou óxido, ou uma base orgânica, para retirar o ácido que é libertado durante o decurso da reacção. Nalguns casos torna-se apropriada a adição de um sal de iodeto, de preferência um iodeto de metal alcalino. Temperaturas um pouco elevadas e agitação podem aumentar a velocidade da reacção. Em alternativa, a referida N-alquilação pode ser levada a cabo aplicando-se condições conhecidas na técnica das reacções de catálise de transferência de fases.

Os compostos de fórmula (I) em que L é alquilo em C₁-C₆ ou alquilo em C₁-C₆ substituído podem também ser preparados por N-alquilação redutiva dos compostos de fórmula (I-c) seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Os compostos de fórmula (I) em que L é alquilo em C₁-C₆ ou alquilo em C₁-C₆ substituído podem ainda ser preparados por reacção de adição dos compostos de fórmula (I-c) com um alceno apropriado seguindo procedimentos conhecidos na técnica.

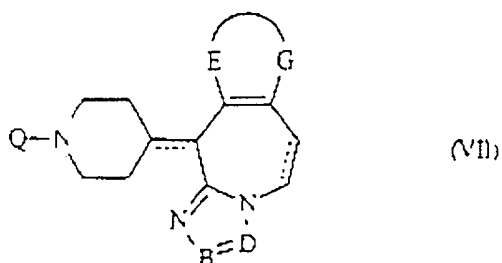
Os compostos de fórmula (I) em que L é alquilo em C₁-C₆ substituído por hidroxí podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula (I-c) com um epóxido apropriado seguindo procedimentos conhecidos na técnica.

Os compostos de fórmula (I) com uma ligação dupla no agrupamento tricíclico e/ou uma ligação dupla que liga o agrupamento tricíclico e a piperidina, podem fazer-se reagir em compostos de fórmula (I) com uma ligação simples em qualquer um ou ambos dos sítios antes mencionados seguindo procedimentos de redução conhecidos na técnica.

Os compostos de fórmula (I) podem ainda ser convertidos uns nos outros seguindo procedimentos de transformação de grupos funcionais conhecidos na técnica.

Por exemplo, os compostos de fórmula (I) em que R^1 ou R^2 é formilo podem ser preparados fazendo reagir o correspondente composto de fórmula (I), em que R^1 ou R^2 é hidrogénio com, por exemplo, N,N-dimetilformamida na presença de um reagente apropriado, por exemplo, cloreto de fosforilo. Os compostos de fórmula (I) em que R^1 ou R^2 é formilo podem ainda ser convertidos nos correspondentes compostos de hidroximetilo seguindo procedimentos de redução conhecidos na técnica.

Os compostos de fórmula (VII-a) que intervêm nas preparações anteriormente descritas são novos e foram especialmente desenvolvidos para uso como intermediários nas referidas preparações. Consequentemente, a presente invenção refere-se também a novos compostos de fórmula



seus sais de adição de sais e suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que

cada uma das linhas a tracejado representa independentemente uma ligação opcional;

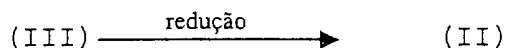
-E-G- e -B=D- são tal como se definiu para os compostos de fórmula (I); e

Q representa alquiloxi em C₁-C₆ carbonilo, alquilo em C₁-C₄ carbonilo ou alquilo em C₁-C₆ substituído por halogéneo, ciano, amino ou metilsulfoniloxi.

São de particular interesse os compostos de fórmula (VII) em que Q representa alquiloxi em C₁-C₆ carbonilo, seus sais de adição e suas formas estereoquimicamente isoméricas.

Nos parágrafos seguintes descrevem-se vários métodos de preparação dos materiais de partida empregues nas preparações anteriores.

Os intermediários de fórmulas (II) podem ser preparados por redução a partir das cetonas correspondentes de fórmula (III).



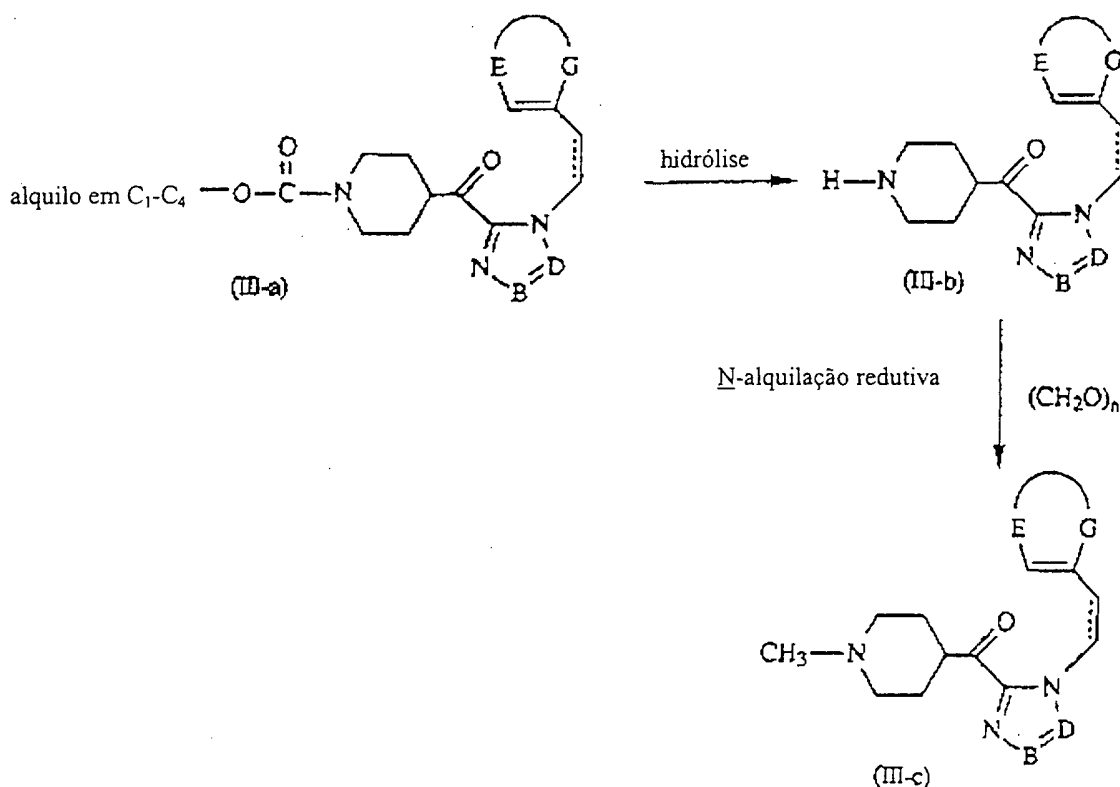
A referida redução pode ser convenientemente levada a cabo fazendo reagir a cetona de partida (III) com hidrogénio num dissolvente, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol, etanol; um ácido, por exemplo, ácido acético; um éster, por exemplo, acetato de etilo; na presença de um catalisador de hidrogenação, por exemplo, paládio-em-carvão, platina-em-carvão, Níquel de Raney.

A fim de aumentar a velocidade da reacção, a mistura reaccional pode ser aquecida e, se se desejar, pode aumentar-se a pressão do gás de hidrogénio.

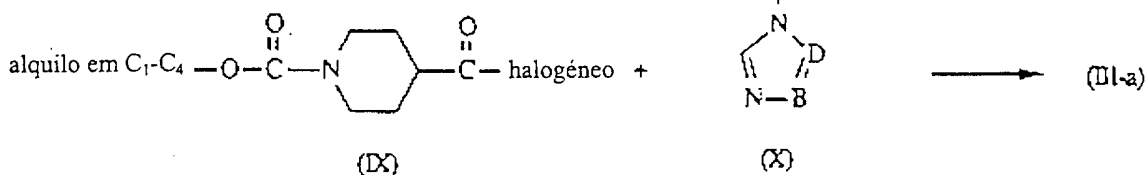
Em alternativa, os álcoois de fórmula (II) podem também ser preparados reduzindo as cetonas (III) com um agente de redução, tal como, por exemplo, alumínio hidreto de

lítio, boro-hidreto de sódio e cianoboro-hidreto de sódio, num dissolvente apropriado, tal como, por exemplo, um éter, por exemplo, 1,1'-oxibisetano, tetra-hidrofurano e do género; um álcool, por exemplo, metanol e etanol.

As cetonas de fórmula (III) em que L representa hidrogénio são preparadas por hidrólise de um carbamato de fórmula (III-a) num meio ácido ou básico seguindo métodos convencionais, tal como descrito anteriormente para a preparação de compostos de fórmula (I-c) a partir dos compostos de fórmula (I-b).



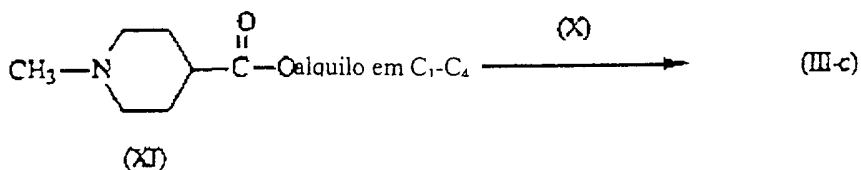
Os intermediários de fórmula (III-a) podem ser preparados fazendo reagir um halogeneto de ácido de fórmula (IX) com um derivado de triazolo de fórmula (X).



A referida reacção é convenientemente levada a cabo através da agitação e aquecimento dos reagentes na presença de uma base, tal como, por exemplo, uma amina, por exemplo, N,N-dietiletanamina e N-metilmorfolina, num dissolvente apropriado, tal como, por exemplo, piridina, acetonitrilo ou uma sua mistura.

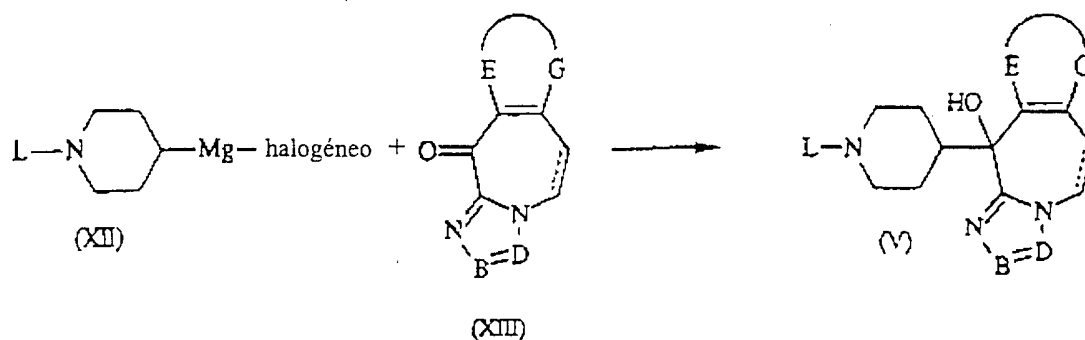
Os intermediários de fórmula (III-c) podem também ser preparados a partir de um éster de fórmula (XI) pela reacção com um triazolo de fórmula (X) na presença de uma base forte, tal como, por exemplo, metil lítio, butil lítio, amida de sódio, uma amida de dialquil lítio, por exemplo, amida de diisopropil lítio, ou uma sua mistura, num dissolvente reaccional inerte apropriado, por exemplo, tetra-hidrofurano, hexano e metilbenzeno, ou uma sua mistura.

A referida reacção é convenientemente levada a cabo a baixas temperaturas. Por exemplo, pode-se agitar o reagente (X) a uma temperatura compreendida entre -80°C e -40°C , à qual se adiciona a base forte. Subsequentemente, adiciona-se o éster e deixa-se a mistura reaccional aquecer cuidadosamente até à temperatura ambiente.

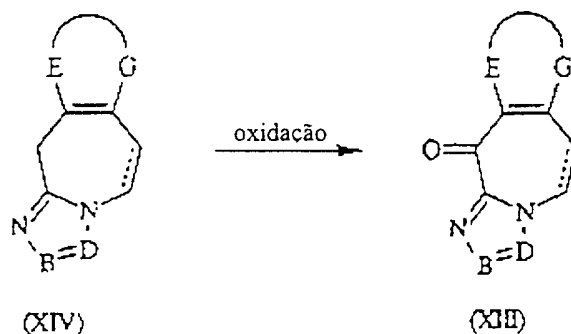


Os intermediários de fórmula (V) podem ser preparados através da adição de um reagente de Grignard (XII) a

uma cetona de fórmula (XIII) num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, tetra-hidrofurano.



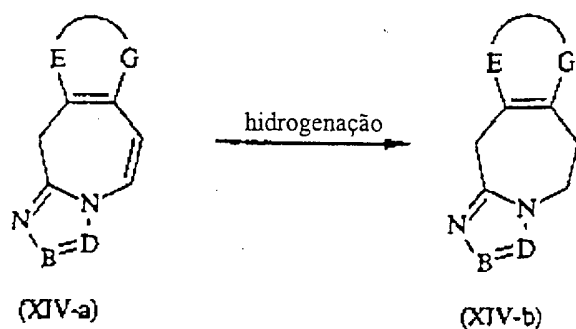
As cetonas tricíclicas de fórmula (XIII) são, por sua vez, preparadas a partir de intermediários de fórmula (XIV) através da oxidação com um reagente de oxidação apropriado num dissolvente reaccional inerte.



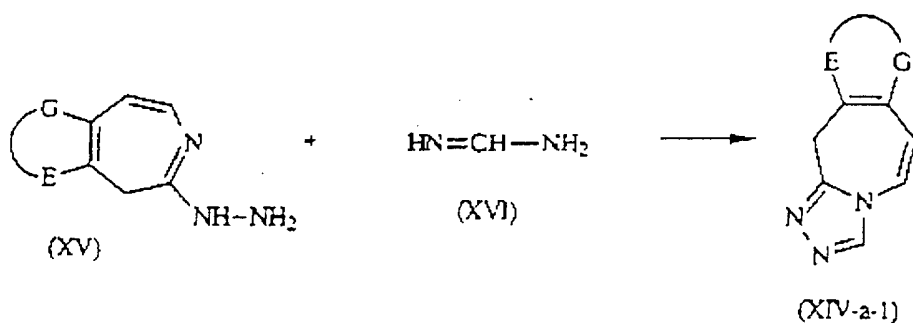
São reagentes de oxidação apropriados, por exemplo, o dióxido de manganês, o dióxido de selênio e o nitrato de amônio cérico. São dissolventes reacionais inertes, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, triclorometano e do gênero, ou um dissolvente dipolar aprótico, por exemplo, N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida, ou uma mistura de um ácido carboxílico e água, por exemplo, ácido acético e água.

Os compostos de fórmula (XIV) em que as linhas a tracejado não representam uma ligação opcional podem ser preparados a partir dos correspondentes compostos de fórmula (XIV) em que as referidas linhas a tracejado

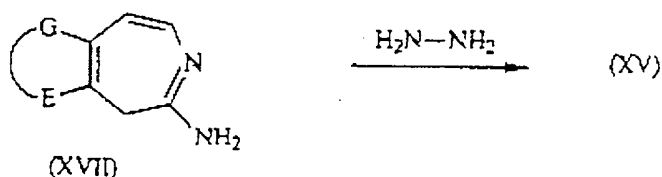
representam uma ligação opcional, seguindo procedimentos de hidrogenação conhecidos na técnica, por exemplo, através da reacção com hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação.



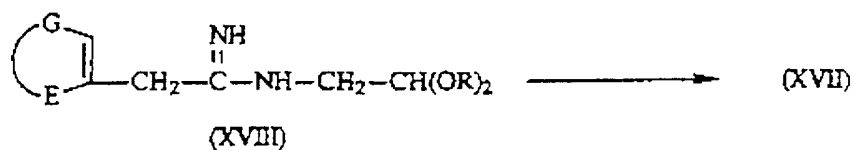
Os intermediários de fórmula (XIV-a) em que -B-D- é um radical de fórmula -N=CH-, sendo os referidos intermediários representados por (XIV-a-1), podem ser preparados a partir de uma benzazepina de fórmula (XV) através da reacção com um reagente de fórmula (XVI) ou um seu derivado num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol e etanol.



Os intermediários de fórmula (XV) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XVII) com hidrazina ou um seu derivado num dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um álcool, por exemplo, metanol e etanol.

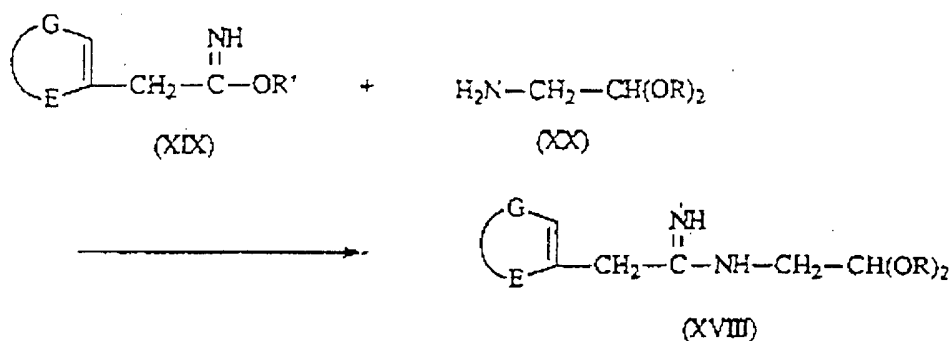


Os intermediários de fórmula (XVII) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XVIII) ou um seu derivado, num meio ácido. Na fórmula (XVIII) R representa alquilo em C₁-C₄ ou ambos os radicais R, em conjunto, representam alcanodiilo em C₂-C₆, por exemplo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 2,2-dimetil-1,3-propanodiilo.



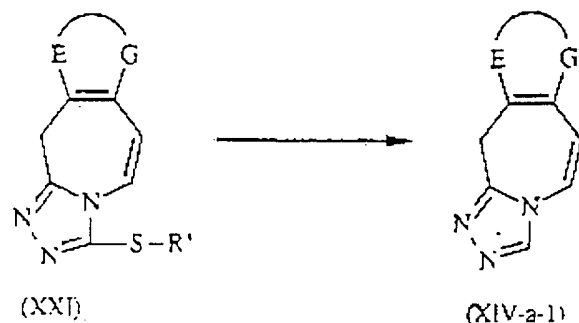
A reacção de ciclização acima é convenientemente levada a cabo agitando o material de partida (XVIII) num ácido carboxílico, tal como, por exemplo, ácido acético, ácido propanoico e do género, opcionalmente em mistura com um ácido mineral, tal como, por exemplo, ácido bromídrico e ácido metano-sulfónico.

Os intermediários de fórmula (XVIII) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XIX) ou um seu derivado, em que R' é alquilo em C₁-C₄, com um reagente de fórmula (XX) num dissolvente reaccional inerte, tal como, por exemplo, um éter, por exemplo, 1,2-dimetoxietano e tetra-hidrofurano.

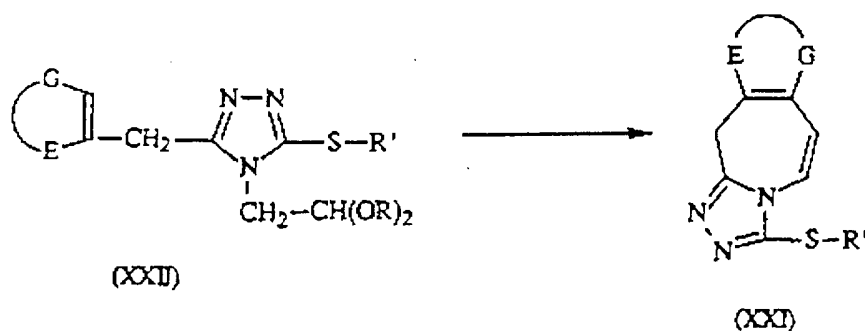


Em alternativa, os intermediários de fórmula (XIV-a-1) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XXI) sob pressão de hidrogénio na presença de

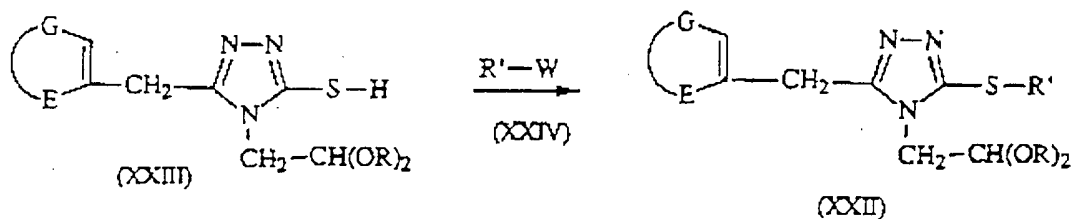
um catalisador apropriado, por exemplo, níquel de Raney e do género, num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, metanol e etanol.



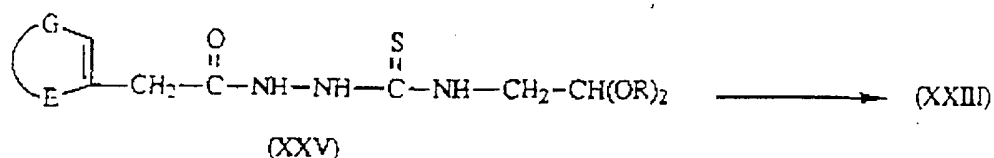
Os intermediários de fórmula (XXI) podem ser preparados através da ciclização de um intermediário de fórmula (XXII) na presença de um ácido, por exemplo, ácido sulfúrico.



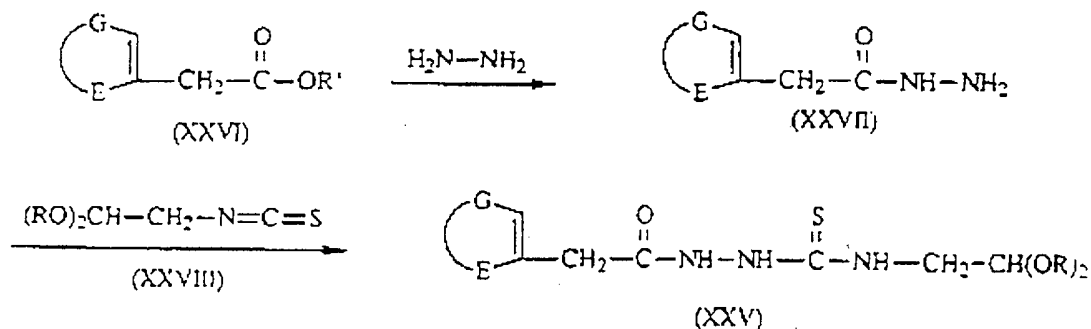
Os intermediários de fórmula (XXII) podem ser preparados pela S-alquilação de um intermediário de fórmula (XXIII) com um reagente de fórmula R'-W (XXIV) num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, metanol, etanol, e do género, opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, metóxido de sódio.



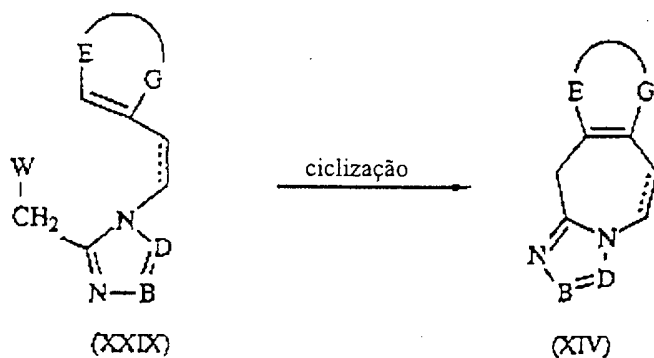
Os intermediários de fórmula (XXIII) podem ser preparados através da ciclização de um intermediário de fórmula (XXV) na presença de uma base, por exemplo, hidróxido de potássio.



Os intermediários de fórmula (XXV) podem ser preparados fazendo reagir um intermediário de fórmula (XXVI) com hidrazina ou um seu derivado num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, etanol. O intermediário resultante de fórmula (XXVII) faz-se depois reagir com um reagente de fórmula (XXVIII) num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, benzeno.

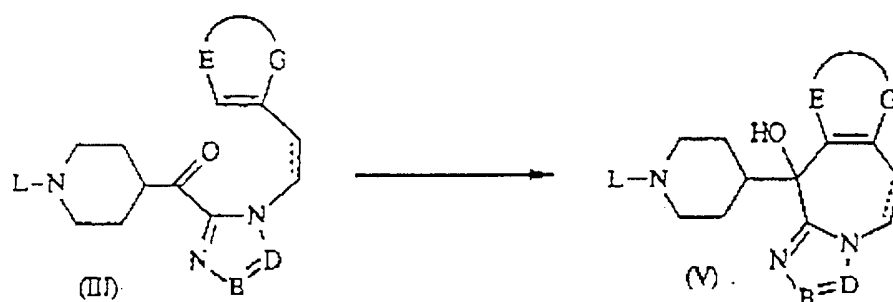


Os intermediários de fórmula (XIV) podem também ser preparados através da ciclização de um intermediário de fórmula (XXIX).



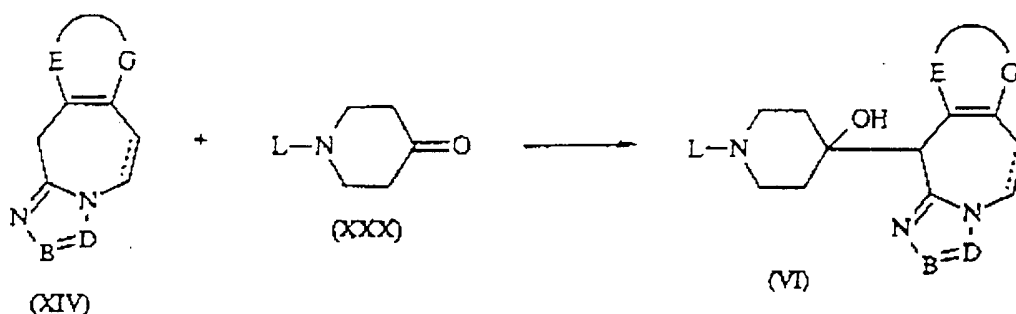
A referida reacção de ciclização é convenientemente levada a cabo na presença de um ácido de Lewis, por exemplo, cloreto de alumínio. Em alguns casos, pode ser apropriado suplementar a mistura reaccional com uma quantidade apropriada de cloreto de sódio.

Os intermediários de fórmula (V) podem também ser preparados através da ciclização de um intermediário de fórmula (III) na presença de um ácido num dissolvente reaccional inerte.

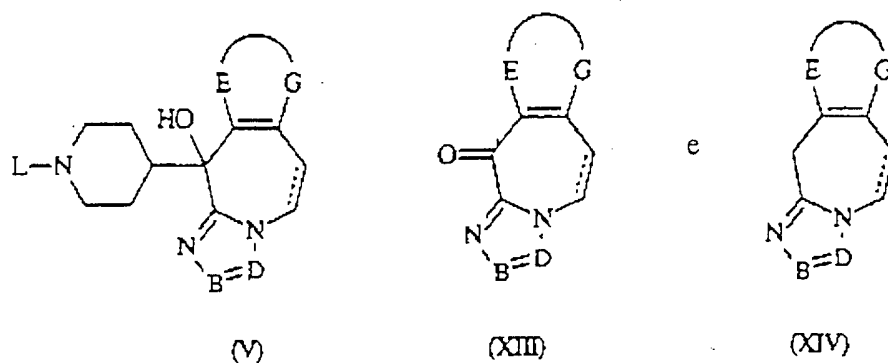


Um ácido apropriado na reacção acima é, por exemplo, um ácido de Lewis, por exemplo, cloreto de estanho (IV). Um dissolvente reaccional inerte apropriado é, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano e 1,2-dicloro-etano.

Os intermediários de fórmula (VI) podem ser preparados fazendo reagir uma cetona de fórmula (XXX) com um intermediário de fórmula (XIV) na presença de, por exemplo, amida de diisopropil lítio num dissolvente reaccional inerte, por exemplo, tetra-hidrofurano.



Os compostos de fórmula (V), (XIII) e (XIV) que intervêm nas preparações anteriormente descritas são novos e foram especialmente desenvolvidos para uso como intermediários nas referidas preparações. Consequentemente, a presente invenção refere-se também a novos compostos de fórmula



suas formas de sais de adição e suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que L, -B=D- e -E-G- são tal como se definiu para a fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) e alguns dos compostos de fórmula (VII), os seus sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoquimicamente isoméricas, possuem propriedades farmacológicas úteis. Em particular, são agentes antialérgicos activos, cuja actividade pode ser claramente demonstrada pelos resultados dos ensaios obtidos numa quantidade de ensaios indicativos. A actividade anti-histaminica pode ser demonstrada no ensaio de "Protection of Rats from Compound 48/80 - induced Lethality" (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 234, 164-176, 1978). Descobriu-se que os valores DE_{50} para os compostos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16, 19, 23, 26, 27, 29 e 31 eram iguais ou inferiores a 0,31 mg/kg.

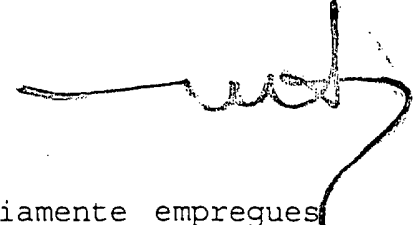
Uma característica vantajosa dos compostos da presente invenção reside na sua excelente actividade oral; descobriu-se que os presentes compostos, quando administrados por via oral, eram praticamente

equipotentes do mesmo modo que sendo administrados por via subcutânea.

Um aspecto interessante dos compostos da presente invenção refere-se ao seu rápido início de acção e à favorável duração da sua acção.

Devido às suas propriedades antialérgicas, os compostos de fórmula (I), os compostos de fórmula (VII) e os seus sais de adição são muito úteis no tratamento de uma larga gama de doenças alérgicas, tais como, por exemplo, a rinite alérgica, a conjuntivite alérgica, a urticária crónica e a asma alérgica.

Devido às suas propriedades antialérgicas úteis, os compostos objecto da invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. A fim de preparar as composições antialérgicas da presente invenção, combina-se uma quantidade efectiva do composto em particular, na forma de base ou na forma de sal de adição de ácido, como ingrediente activo em mistura íntima com um agente veicular farmacêuticamente aceitável, agente veicular esse que pode tomar uma larga variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente na forma de dosagem unitária apropriada, de preferência para administração por via oral, rectal, percutânea, ou por injeção parentérica. Por exemplo, na preparação de composições na forma de dosagem oral, pode ser empregue qualquer um dos meios farmacêuticos usuais, tais como, por exemplo, água, glicos, óleos e álcoois no caso de preparações líquidas orais, tais como, suspensões, xaropes, elixires e soluções: ou agentes veiculares sólidos, tais como amidos, açúcares, caulino, agentes lubrificantes, ligantes e desintegrantes e, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de dosagem unitária oral



mais vantajosa, em cujo caso são obviamente empregues agentes veiculares farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o agente veicular compreenderá usualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Podem ser preparadas, por exemplo, soluções injectáveis em que o agente veicular compreende uma solução salina, uma solução de glucose ou uma mistura de solução salina e solução de glucose. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis, em cujo caso podem ser empregues agentes veiculares e agentes de suspensão líquidos apropriados. Nas composições apropriadas para a administração percutânea, o agente veicular compreende opcionalmente um agente de aumento de penetração e/ou um agente molhante apropriado, opcionalmente combinado com aditivos apropriados de qualquer natureza em pequenas proporções, aditivos esses que não introduzem um efeito nocivo significativo na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, sob a forma de um parcho transdérmico, como um penso rápido ou como um unguento. Os sais de adição dos referidos compostos, devido à sua maior solubilidade em água em relação à forma de base correspondente, são obviamente mais apropriados na preparação de composições aquosas.

Torna-se especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem.

A forma de dosagem unitária, tal como é usada na presente memória e reivindicações, refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade

predeterminada de ingrediente activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o agente veicular farmacêutico requerido. Exemplos dessas formas de dosagem unitárias são os comprimidos (incluindo os comprimidos com sulcos ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pó, folhas de massa, soluções injectáveis ou suspensões, colheres de chá, colheres de sopa e do género, e segregados múltiplos dos mesmos.

A presente invenção refere-se também a um método para o tratamento de animais de sangue quente que sofrem das referidas doenças alérgicas, administrando aos referidos animais de sangue quente uma quantidade antialérgica efectiva de um composto de fórmula (I), um composto de fórmula (VII) ou uma sua forma de sal de adição.

Em geral, considera-se que uma quantidade antialérgica efectiva se situará entre 0,001 mg/kg e 20 mg/kg do peso do corpo, e mais preferencialmente entre 0,01 mg/kg e 5 mg/kg do peso do corpo.

Os exemplos seguintes têm como objectivo ilustrar a presente invenção em todos os seus aspectos.

Parte experimental

A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo 1

a) Levou-se a refluxo durante a noite uma mistura de metano-sulfonato de 3-tiofenoetanol (éster) (0,286 moles), 1,2,4-triazolo (0,571 moles) e carbonato de potássio (39,47 g) em acetonitrilo (1100 ml). Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado. Retirou-se o resíduo em

água e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (49,08 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1 a 97/3/0,1) (35-70 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 42,4 g (83%) de 1-[2-(3-tienil)etil]-1H-1,2,4-triazolo (interm. 1).

De forma semelhante, prepararam-se:

1-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-1H-1,2,4-triazolo (interm. 2); e

1-[2-(5-metil-2-furanil)etil]-1H-1,2,4-triazolo (interm. 27).

b) Adicionou-se gota a gota, a -70°C , sob azoto, butil-lítio em hexano (192 ml) a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (43,4 ml) em tetra-hidrofurano (400 ml) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se gota a gota uma solução do intermediário (1) (0,236 moles) em tetra-hidrofurano (50 ml) e agitou-se a mistura a -70°C durante 1 hora. Adicionou-se 1-metil-4-piperidino-carboxilato de etilo (0,284 moles) em tetra-hidrofurano (50 ml) e, depois da adição estar completa, agitou-se a mistura a -70°C durante 1 hora. Levou-se a mistura lentamente para a temperatura ambiente. Vazou-se a mistura para dentro de água e extraiu-se com 1,1'-oxibisetano/diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO_4) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (64,3 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1 a 90/10/0,1) (35-70 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 29,55 g (41%) de (1-metil-4-piperidinil)[2-[2-(3-tienil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3-il]metanona (interm. 3).

De forma semelhante, prepararam-se:

(1-metil-4-piperidinil) [1-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]metanona (interm. 4);
[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil] [2-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-2H-1,2,4-triazol-3-il]-metanona (interm. 5);
[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil] [2-[2-(3-tienil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3-il]metanona (interm. 28); e
[2-[2-(5-metil-2-furanil)etil]-2H-1,2,4-triazol-3-il] (1-metil-4-piperidinil)-metanona (interm. 29).

- c) Adicionou-se gota a gota, à temperatura ambiente, cloreto de estanho (IV) (0,394 moles) a uma solução do intermediário (3) (0,0985 moles) em 1,2-dicloroetano (500 ml) e agitou-se a mistura e aqueceu-se a 80° C, durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura, vazou-se para dentro de gelo, baseificou-se com amônia e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/1 a 85/15/1). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 16,4 g (55%) de produto. Dissolveu-se uma amostra (3,2 g) em metanol e levou-se a mistura a refluxo durante várias horas na presença de norit. Filtrou-se a mistura sobre celite e evaporou-se o filtrado em vácuo. Cristalizou-se o resíduo a partir de 2-propanona/1,1'-oxibisetano, originando 1,44 g de (±)-6,10-di-hidro-10-(1-metil-4-piperidinil)-5H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-ol; p.f. 158,3° C (interm. 6).

De forma semelhante, prepararam-se:

(±)-6,10-di-hidro-10-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil]-5H-tieno[2,3-d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-ol (interm. 30).

Exemplo 2

- a) Adicionou-se gota a gota mono-hidrato de hidrazina (65 ml) a uma solução de 1-metil-1H-pirrólo-2-acetato de metilo (0,326 moles) em etanol (300 ml) e levou-se a mistura a refluxo durante 4 horas. Evaporou-se a mistura até à secura. Recolheu-se o resíduo em diclorometano e uma solução de carbonato de potássio aquosa (10%) e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se. Recolheu-se o resíduo (48,8 g) em 1,1'-oxibisetano e filtrou-se o precipitado, originando 45,3 g (90%) de hidrazina do ácido 1-metil-1H-pirrólo-2-acético (interm. 7).
- b) Adicionou-se gota a gota 2-isotiocianato-1,1-dimetoxietano (0,357 moles) a uma solução do intermediário (7) (0,286 moles) em benzeno (500 ml) e agitou-se a mistura e levou-se a refluxo durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura para 0° C. Filtrou-se o precipitado e secou-se com 1,1'-oxibisetano, originando 78,2 g (91%) de hidrazida do ácido 2-[[[2,2-dimetoxietil)-amino]tioximetil]-1-metil-1H-pirrólo-2-acético (interm. 8).
- c) Levou-se a refluxo durante 2 horas uma mistura do intermediário (8) (0,26 moles) em hidróxido de potássio 2N (524 ml). Arrefeceu-se a mistura num banho gelado. Adicionou-se cloreto de amónio e filtrou-se. Lavou-se o precipitado com água e secou-se em vácuo, originando 61,72 g (84%) de 4-(2,2-dimetoxietil)-5-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (interm. 9).
- d) Adicionou-se iodometano (15,4 ml) a uma solução do intermediário (9) (0,193 moles) numa solução de metóxido de sódio em metanol (53,2 ml) e metanol

(500 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se a mistura, retirou-se o resíduo em água e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se. Retirou-se o resíduo em 1,1'-oxibisetano e filtrou-se o precipitado, originando 56 g (98%) de 4-(2,2-dimetoxietil)-3-[(1-metil-1H pirrol 2 il) metil]-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazolo (interm. 10).

e) Agitou-se a 0° C, durante 2 horas, uma mistura do intermediário (10) (0,287 moles) em ácido sulfúrico (500 ml). Vazou-se a mistura para dentro de água gelada, alcalinizou-se com amônia e extraiu-se com diclorometano (+ metanol). Secou-se a camada orgânica (MgSO_4) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (39,67 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 a 97/3/0,1) (35-70 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 25 g (34%) de 9,10-di-hidro-9-metil-3-(metiltio)pirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepina (interm. 11).

f) Levou-se a refluxo o intermediário (11) (0,108 moles) com catalisador de níquel de Raney (140 g) (lavado com metanol) em etanol (400 ml), durante 24 horas. Aqueceu-se a mistura durante mais 24 horas. Filtrou-se o catalisador e evaporou-se o dissolvente. Purificou-se o resíduo (15 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 10,6 g (53%) de produto. Recristalizou-se uma amostra (2 g) a partir de metanol/1,1'-oxibisetano, originando 1,5 g de 9,10-di-hidro-9-metilpirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepina; p.f. 177,7° C (interm. 12).

Exemplo 3

a) Agitou-se a 15° C uma mistura de cloridrato de 3-tiofenoetanimidato de O-etilo (0,14 moles) em 1,2-dimetoxietano (150 ml). Adicionou-se, gota a gota, 2,2-dimetoxietanamina (0,14 moles) e agitou-se a mistura durante a noite. Evaporou-se a mistura, originando monoclорidrato de N-(2,2-dimetoxietil)-3-tiofenoetanimidamida (interm. 13).

De forma semelhante, mas em tetra-hidrofurano como um dissolvente, preparou-se:

Monoclорidrato de N-(2,2-dimetoxietil)-2-tiofenoetanimidamida (interm. 14).

b) Agitou-se sob azoto uma mistura do intermediário (13) (0,14 moles) em ácido acético (150 ml). Adicionou-se, gota a gota, ácido metano-sulfônico (27 g) e agitou-se a mistura durante a noite. Vazou-se a mistura para dentro de gelo e alcalinizou-se com hidróxido de sódio. Filtrou-se o precipitado e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano/metanol e evaporou-se. Juntaram-se o precipitado e o resíduo, originando 13,8 g (60%) de 4H-tieno-[2,3-d]azepin-5-amina (interm. 15).

De forma semelhante, mas usando 30% de brometo de hidrogênio em ácido acético em vez de ácido metano-sulfônico, preparou-se:

8H-tieno[2,3-d]azepin-7-amina (interm. 16).

c) Agitou-se à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma mistura do intermediário (15) (0,153 moles) em mono-hidrato de hidrazina (31,35 ml) e metanol (780 ml). Evaporou-se a mistura em vácuo a 40° C até um volume de 200 ml, diluiu-se em água e filtrou-se, originando a fracção 1. Extraíu-se a

camada aquosa com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se, originando a fracção 2. Juntaram-se as duas fracções, originando 19,88 g (73%) de 5-hidrazino-4H-tieno[2,3-d]-azepina (interm. 17).

De forma semelhante, preparou-se:

7-hidrazino-8H-tieno[2,3-d]azepina (interm. 18).

- d) Levou-se a refluxo durante 2 horas e 30 minutos uma mistura do intermediário (17) (0,111 moles) e acetato de metanimidamida (0,166 moles) em etanol (1200 ml). Filtrou-se a solução arrefecida e evaporou-se em vácuo. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo a partir de 2,2'-oxibispropano, originando 15,58 g (74%) de produto. Purificou-se uma amostra por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo a partir de acetato de etilo/2,2'-oxibispropano, originando 1,08 g de 10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepina; p.f. $146,3^\circ \text{C}$ (interm. 19).

De forma semelhante, preparou-se:

10H-tieno[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepina; p.f. $184,1^\circ \text{C}$ (interm. 20).

- e) Agitou-se rapidamente e aqueceu-se a 40°C , durante 48 horas, uma mistura do intermediário (19) (0,0835 moles) e dióxido de manganês (158 g) em N,N-dimetilformamida (840 ml). Filtrou-se a mistura a quente sobre celite, lavou-se com N,N-dimetilformamida e evaporou-se em vácuo.

Retirou-se o resíduo em 2-propanona/2,2'-oxibispropano e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com 2,2'-oxibispropano e secou-se, originando 9,85 g (58%) de 10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]azepin-10-ona (interm. 21).

De forma semelhante, preparou-se:

9-metilpirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-10(9H)-ona (interm. 22).

De forma semelhante, mas numa mistura de ácido acético e água como dissolvente, preparou-se:

10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-10-ona (interm. 23).

f) Adicionou-se 1,2-dibromoetano (algumas gotas) a uma mistura agitada de aparas de magnésio (0,105 moles) em tetra-hidrofurano (5 ml) sob azoto. Quando a reacção começou, adicionou-se 4-cloro-1-metilpiperidina pura (algumas gotas), adicionou-se, gota a gota, a restante 4-cloro-1-metilpiperidina (0,115 moles) em tetra-hidrofurano (50 ml), para manter a temperatura entre 40 e 50° C. Diluiu-se a mistura com tetra-hidrofurano (50 ml) e levou-se a refluxo durante 2 horas. Adicionou-se em pequenas porções, a 60° C, uma suspensão do intermediário (21) (0,049 moles) em tetra-hidrofurano (200 ml) e levou-se a mistura a refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura, decompôs-se com uma solução da cloreto de amónio e extraiu-se com diclorometano/metanol. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente 1: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1 e eluente 2: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 50/50/1). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se, originando 2,53 g (17%) de 10-(1-metil-4-

piperidinil)-10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]azepin-10-ol (interm. 24).

De forma semelhante, prepararam-se:

(±)-9,10-di-hidro-9-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)pirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]azepin-10-ol (interm. 25); e

(±)-10-(1-metil-4-piperidinil)-10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-10-ol (interm. 26).

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo 4

Agitou-se uma mistura do intermediário (25) (0,008 moles) em oxicloreto de fósforo (96 ml) e levou-se a refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura e evaporou-se em vácuo. Retirou-se o resíduo em água, baseificou-se com amônia, extraiu-se com diclorometano e lavou-se com água. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (2 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94,5/5/0,5). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo (1,5 g) a partir de 2-butanona/metanol, originando 0,8 g (36%) de 9,10-di-hidro-9-metil-10-(1-metil-4-piperidinilideno)pirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepina; p.f. 262,0° C (comp. 1).

De forma semelhante, prepararam-se:

10-(1-metil-4-piperidinilideno)-10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepina; p.f. 244,9° C (comp. 2);

10-(1-metil-4-piperidinilideno)-10H-tieno[2,3-d]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina; p.f. 239,5° C (comp. 3);

etanodioato (2:3) de 6,10-di-hidro-10-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinilideno]-5H-tieno[2,3-d]-[12,4]triazolo[1,5-a]azepina mono-hidratado; p.f. 158,6° C (comp. 16); e

(±)-10-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil]-10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 170,8° C (comp. 17).

Exemplo 5

Adicionou-se em porções o intermediário (4) (0,116 moles) a ácido metano-sulfônico (210 ml), a 0° C, e agitou-se a mistura a 80° C durante 3 horas. Vazou-se a mistura para dentro de gelo, baseificou-se com hidróxido de sódio e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo (28 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2) (15 µm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Cristalizou-se o resíduo (0,87 g) a partir de 1,1'-oxibisetano, originando 0,67 g (2%) de 5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinilideno)-pirrolo[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 169,1° C (comp. 4).

Exemplo 6

Adicionou-se, gota a gota, à temperatura ambiente, cloreto de estanho (IV) (12,6 ml) a uma solução do intermediário (5) (0,0285 moles) em 1,2-dicloroetano (300 ml) e agitou-se a mistura e aqueceu-se a 80° C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura, vazou-se para dentro de gelo e baseificou-se com amônia. Filtrou-se a mistura com celite e extraiu-se o filtrado com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (11,52 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1 a 95/5/0,1) (35-70 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo (4,4 g) a partir de 2-butanona e 2,2'-oxibispropano, originando 3,19 g (38%) de (±)-7,10-di-hidro-10-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil]-7-metilpirrolo-[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 140,1° C (comp. 5).

De forma semelhante, preparou-se:

(±)-8-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)-10H-furo[3,2-d].[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 111,8° C (comp. 18).

Exemplo 7

Hidrogenou-se o composto (1) (0,00355 moles) em etanol (250 ml) com paládio em 10% de carbono activado (1 g) como catalisador, durante 6 horas, à temperatura ambiente, sob uma pressão de 3 bares num aparelho de Parr. Depois da absorção do hidrogénio (1 eq.), filtrou-se o catalisador através de celite e evaporou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo (0,9 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5) (15-40 μm). Recolheram-se as fracções puras e

evaporaram-se. Cristalizou-se o resíduo (0,7 g) a partir de 2-butanona/2,2'-oxibispropano, originando 0,57 g (70%) de 5,6,9,10-tetra-hidro-9-metil-10-(1-metil-4-piperidinilideno)pirrolo[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepina; p.f. 214,1° C (comp. 6).

De forma semelhante, prepararam-se:

(±)-5,6,7,10-tetra-hidro-10-[1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-piperidinil]-7-metilpirrolo-[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]azepina; 132,1° C (comp. 7); e
(±)-5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)pirrolo[3,2-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 142,8° C (comp. 8).

Exemplo 8

a) Agitou-se uma mistura do intermediário (6) (0,034 moles) em ácido fosfórico a 98% (80 ml) e aqueceu-se a 100° C durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura, vazou-se para dentro de água gelada, baseificou-se com amônia e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (10,61 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1 para 90/10/0,1 para 75/25/0,2) (35-70 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Cristalizou-se a fracção 1 a partir de n-pentano, originando 1,6 g (21%) de 6,10-di-hidro-10-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-tieno[2,3-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepina; 141,2° C (comp. 9). Tratou-se a fracção 2 com norit em metanol e cristalizou-se a partir de n-pentano, originando 1,12 g (12%) de (±)-10-(1-metil-4-piperidinil)-10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 136,7° C (comp. 10).

b) Hidrogenou-se uma mistura do composto (10) (0,00342 moles) e do composto (9) (0,00342 moles) em ácido acético (1,65 ml) e etanol (150 ml) com paládio em carbono activado (2 g) como catalisador a 50° C, durante a noite, sob uma pressão de 3 bares num aparelho de Parr. Filtrou-se o catalisador através de celite e evaporou-se o filtrado até à secura. Retirou-se o resíduo em diclorometano e lavou-se com 10% de carbonato de potássio. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1) (15-40 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Cristalizou-se o resíduo (1,5 g) a partir de 2,2'-oxibispropano, originando 0,92 g (76%) de (±)-6,10-di-hidro-10-(1-metil-4-piperidinil)-5H-tieno-[2,3-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 123,4° C (comp. 11).

Exemplo 9

a) Adicionou-se gota a gota, a 80° C, éster etílico do ácido carbonoclorídrico (14,8 ml) a uma solução do composto (4) (0,0193 moles) em N,N-dietiletanamina (5,4 ml) e metilbenzeno (500 ml) e agitou-se a mistura e levou-se a refluxo durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura, vazou-se para dentro de água, decantou-se e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo (9,34 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97,5/2,5/0,1) (15 μm). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo a partir de 2-butanona/2,2'-oxibispropano, originando 1,8 g (36%) de 4-(5,6,7,10-tetra-hidro-7-metilpirrolo-[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-ilideno)-1-

piperidinocarboxilato de etilo mono-hidratado;
p.f. 104,1° C (comp. 12).

De forma semelhante, prepararam-se:

4-(5,6-di-hidro-10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo-
[1,5-a]azepin-10-ilideno)-1piperidinocarboxilato
de etilo (comp. 13);

4-(10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-
10-il)-1-piperidino-carboxilato de (±)-etilo
(comp. 19); e

10-(10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-
10-ilideno)-1-piperidino-carboxilato de etilo
(comp. 20).

- b) Aqueceu-se o composto (12) (0,0205 moles) numa
solução de hidróxido de potássio (11,5 g) em
2-propanol (175 ml) e água (175 ml), durante 63
horas. Arrefeceu-se a mistura e evaporou-se.
Diluiu-se o resíduo em água (200 ml) e extraiu-se
com diclorometano. Secou-se a camada orgânica
(MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o
resíduo (5,95 g) por cromatografia em coluna sobre
gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,5
a 80/20/0,5). Recolheram-se as fracções puras e
evaporaram-se, originando 4,1 g (74%) do produto.
Cristalizou-se uma amostra (2 g) a partir de
2-butanona/2,2'-oxibis-propano, originando 1,8 g
de 5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(4-piperidini-
lideno)pirrolo[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina;
p.f. 183,1° C (comp. 14).

De forma semelhante, mas num meio ácido,
prepararam-se:

6,10-di-hidro-10-(4-piperidinilideno)-5H-tieno-
[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]-azepina; 198,8° C
(comp. 15);

hemi-hidrato de (\pm)-10-(4-piperidinil)-10H-tieno-
[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]-azepina; p.f. 136,3° C
(comp. 21); e

10-(4-piperidinilideno)-10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-
triazolo[4,3-a]azepina (comp. 22).

Exemplo 10

Agitou-se uma mistura do composto (14)
(0,00471 moles), 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenzeno
(0,007 moles), iodeto de potássio (0,08 g) e
carbonato de potássio (1,3 g) em 4-metil-2-pentanona
(50 ml) e levou-se a refluxo durante a noite.
Arrefeceu-se a mistura e evaporou-se. Retirou-se o
resíduo em diclorometano. Lavou-se a camada orgânica
com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se.
Purificou-se o resíduo (4 g) por cromatografia em
coluna sobre gel de sílica (eluente:
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2) (15 μm). Recolheram-se as
fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se
o resíduo (1,45 g) a partir de etanol/2,2'-
oxibispropano, originando 1,14 g (55%) de
5,6,7,10-tetra-hidro-10-[1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-
4-piperidinilideno]-7-metil-pirrólo[3,2-d][1,2,4]-
triazolo[1,5-a]-azepina; p.f. 138,9° C (comp. 23).

De forma semelhante, prepararam-se:

10-[1-[3-(4-fluorfenoxi)propil]-4-piperidinilideno]-
6,10-di-hidro-5H-tieno[2,3-d]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]azepina; p.f. 131,3° C (comp. 24);

(\pm)-(E)-10-[1-(3-fenil-2-propenil)-4-piperidinil]-
10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo-[1,5-a]azepina;
p.f. 149,0° C (comp. 25);

1-etil-1,4-di-hidro-4-[2-[4-(5,6,7,10-tetra-hidro-7-
metilpirrólo[3,2-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepin-10-
ilideno)-1-piperidinil]etil]-5H-tetrazol-5-ona
(comp. 26);

10-[1-(2-etoxietil)-4-piperidinilideno]-6,10-di-hidro-5H-tieno[2,3-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepina; p.f. 82,5° C (comp. 27); e
(±)-2-metil-3-[2-[4-(10H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-il)-1-piperidinil]etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona; p.f. 200,1° C (comp. 28).

Exemplo 11

Agitou-se uma mistura do composto (14) (0,0092 moles), 2-propanoato de metilo (0,018 moles) em metanol (40 ml) e levou-se a refluxo durante a noite. Evaporou-se a mistura até à secura. Purificou-se o resíduo (2,7 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,2). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Cristalizou-se o resíduo a partir de 2-propanona/2,2'-oxibispropano, originando 1,3 g (52%) de 4-(5,6,7,10-tetra-hidro-7-metilpirrolo[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-ilideno)-1-piridinopropanoato de metilo; p.f. 138,9° C (comp. 29).

De forma semelhante, preparou-se:

10-(10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-10-ilideno)-1-piperidino-propanoato de metilo; p.f. 128,1° C (comp. 30).

Exemplo 12

Borbulhou-se oxirano (0,017 moles) através de metanol a 0° C. Adicionou-se esta mistura, gota a gota, durante um período de 30 minutos, a uma solução do composto (15) (0,00844 moles) em metanol, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Evaporou-se a mistura e retirou-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se

(MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5) (15-40 µm). Recolheram-se as frações puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo (2 g) a partir de 2-propanona, originando 1,15 g (43%) de 4-(5,6-di-hidro-10H-tieno[2,3-d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-10-ilideno)-1-piperidinoetanol; p.f. 149,8° C (comp. 31).

Exemplo 13

a) Adicionou-se, gota a gota, a 0° C, cloreto de fosforilo (0,022 moles) a N,N-dimetilformamida (13 ml). Agitou-se esta mistura durante 30 minutos. Adicionou-se o composto (4) (0,0106 moles), em porções, a 0° C. Depois, aumentou-se a temperatura para 30° C e continuou-se a agitação a esta temperatura durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional, vazou-se para dentro de água gelada e alcalinizou-se a solução resultante com carbonato de potássio. Extraiu-se a mistura com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica separa com água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se, tratou-se com carvão activado, filtrou-se sobre terra de diatomáceas e evaporou-se o filtrado. Cristalizou-se o resíduo a partir de 2,2'-oxibispropano. Filtrou-se o precipitado (2,2 g) e recristalizou-se a partir de acetonitrilo. Filtrou-se o precipitado e secou-se, originando 1,3 g (39%) de 5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperinilideno)pirrolo[3,2-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]azepino-8-carboxaldeido; p.f. 204,5° C (comp. 32).

b) Arrefeceu-se até 0° C uma mistura do composto (32) (0,018 moles) em metanol (190 ml). Adicionou-se em porções boro-hidreto de sódio (5,8 g) e agitou-se a mistura durante 1 hora. Vazou-se a mistura para

dentro de gelo e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo (5,05 g) por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,5). Recolheram-se as fracções puras e evaporaram-se. Recristalizou-se o produto a partir de 2,2'-oxibispropano, originando 1,4 g (24%) de hemi-hidrato de 5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperinilideno)-pirrolo[3,2-d]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepino-8-metanol; p.f. $201,2^\circ \text{C}$ (comp. 33).

C. Exemplos de Composição

As seguintes formulações exemplificam composições farmacêuticas típicas numa forma de dosagem unitária apropriada para administração sistémica ou tópica a animais de sangue quente, de acordo com a presente invenção.

"Ingrediente activo" (I.A.) tal como é usado ao longo destes exemplos, refere-se a um composto de fórmula (I) ou um composto de fórmula (VII), a um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou a uma sua forma estereoquimicamente isomérica.

Exemplo 14: Gotas orais

Dissolvem-se 500 g de I.A. em 0,5 l de ácido 2-hidroxipropanoico e 1,5 l de polietileno glicol a $60-80^\circ \text{C}$. Depois de se arrefecer para $30-40^\circ \text{C}$, adicionam-se-lhe 35 l de polietileno glicol e agita-se bem a mistura. Depois, adiciona-se-lhe uma solução de 1750 g de sacarina de sódio em 2,5 l de água purificada e, enquanto se agita, adicionam-se-lhe 2,5 l de apaladante de cacau e polietileno glicol q.b. para um volume de 50 l, proporcionando uma

solução em gotas oral que compreende 10 mg/ml do I.A.. A solução resultante é despejada em recipientes apropriados.

Exemplo 15: Soluções orais

Dissolvem-se 9 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 1 g de 4-hidroxibenzoato de propilo em 4 l de água purificada em ebulição. Dissolvem-se em 3 l desta solução, primeiro 10 g de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico e depois 20 g do I.A.. Combina-se a última solução com a parte restante da anterior solução e adicionam-se-lhe 12 l de 1,2,3-propanotriol e 3 l de uma solução a 70% de sorbitol. Dissolvem-se 40 g de sacarina de sódio em 0,5 l de água e adicionam-se 2 ml de essência de framboesa e 2 ml de essência de groselha. Combina-se a última solução com a anterior, adiciona-se água q.b. para um volume de 20 l, proporcionando uma solução oral que compreende 5 mg do I.A. por colher de chá (5 ml). A solução resultante é despejada para recipientes apropriados.

Exemplo 16: Cápsulas

Agitam-se vigorosamente em conjunto 20 g de I.A., 6 g de lauril sulfato de sódio, 56 g de amido, 56 g de lactose, 0,8 g de dióxido de silício coloidal e 1,2 g de estearato de magnésio. Despeja-se depois a mistura resultante em 1000 cápsulas de gelatina endurecida apropriadas, cada uma compreendendo 20 mg do I.A..

Exemplo 17: Comprimidos revestidos com película

Preparação do núcleo do comprimido

Mistura-se bem uma mistura de 100 g do I.A., 570 g de lactose e 200 g de amido e seguidamente humedece-se com uma solução de 5 g de dodecil sulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona (Kollidon-K 90[®]) em

cerca de 200 ml de água. Peneira-se a mistura em pó humida, seca-se e peneira-se novamente. Adicionam-se depois 100 g de celulose microcristalina (Avicel[®]) e 15 g de óleo vegetal hidrogenado (Sterotex[®]). Mistura-se bem o conjunto e comprime-se em pastilhas, dando 10 000 pastilhas, compreendendo cada uma 10 mg do ingrediente activo.

Revestimento

A uma solução de 10 g de metil celulose (Methocel 60 HG[®]) em 75 ml de etanol desnaturado adiciona-se uma solução de 5 g de etil celulose (Ethocel 22 cps[®]) em 150 ml de diclorometano. Adicionam-se-lhe depois 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Fundem-se 10 g de polietileno glicol e dissolvem-se em 75 ml de diclorometano. Adiciona-se a última solução à anterior e depois adicionam-se-lhe 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 ml de uma suspensão colorida concentrada (Opaspray K-1-2109[®]) e homogeneiza-se tudo. Revestem-se os núcleos das pastilhas com a mistura assim obtida num aparelho de revestimento.

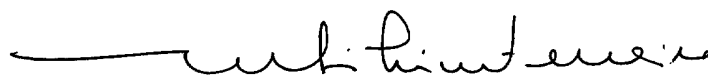
Exemplo 18: Soluções injectáveis

Dissolvem-se 1,8 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 0,2 g de 4-hidroxibenzoato de propilo em cerca de 0,5 l de água em ebulição para injeções. Depois de arrefecer para cerca de 50° C, adicionam-se-lhe, enquanto se agita, 4 g de ácido láctico, 0,05 g de propileno glicol e 4 g do I.A.. Arrefece-se a solução para a temperatura ambiente e suplementa-se com água para injeções q.b. para um volume de 1 l, dando uma solução de 4 mg de I.A. por ml. Esteriliza-se a solução por filtração (U.S.P. XVII p. 811) e despeja-se para recipientes esterilizados.

Exemplo 19: Supositórios

Dissolvem-se 3 g do I.A. numa solução de 3 g de ácido 2,3-di-hidroxibutanodioico em 25 ml de polietileno glicol 400. Fundem-se conjuntamente 12 g de agente tensioactivo (SPAN®) e triglicéridos (Witepsol 555®) q.b. até 300 g. Mistura-se bem a última mistura com a solução anterior. Vaza-se a mistura assim obtida em moldes, a uma temperatura de 37-38° C, para formar 100 supositórios, contendo cada um 30 mg do I.A..

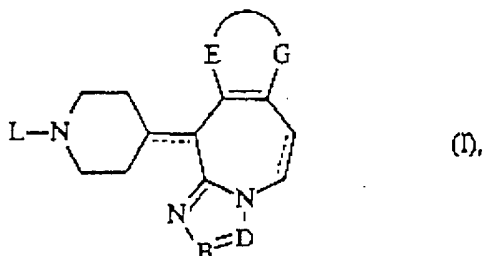
Lisboa, - 4 OUT. 2000



Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula



um seu sal de adição farmacologicamente aceitável ou
uma sua forma estereoisomérica
em que

cada uma das linhas a tracejado representa,
independentemente, uma ligação opcional;

-E-G- é um radical bivalente de fórmula

-X-C(R¹)=CH- (a-1); ou

-CH=C(R²)-X- (a-2);

X representa O, S ou NR³;

R³ representa hidrogénio, alquilo em C₁-C₆ ou
alquilo em C₁-C₄ carbonilo;

R¹ e R² cada um, independentemente, representa
hidrogénio, alquilo em C₁-C₄, halogénio,
etenilo substituído por hidroxicarbonilo ou
alquiloxi em C₁-C₄ carbonilo, hidroxialquilo
em C₁-C₄, formilo, hidroxicarbonilo ou
hidroxicarbonil alquilo em C₁-C₄;

-B=D- é um radical bivalente de fórmula

-C(R⁴)=N- (b-1); ou

-N=C(R⁵)- (b-2);

R⁴ representa hidrogénio ou alquilo em C₁-C₄;

R⁵ representa hidrogénio ou alquilo em C₁-C₄;

L representa hidrogénio; alquilo em C₁-C₆;
alquilo em C₁-C₆ substituído por um
substituente seleccionado do grupo que
consiste em hidroxil, alquiloxi em C₁-C₄,
hidroxicarbonilo, alquiloxi em C₁-C₄

carbonilo, alquiloxi em C₁-C₄ carbonil alquiloxi em C₁-C₄, hidroxicarbonil alquiloxi em C₁-C₄, C₁-C₄ alquilamino-carbonilamino, C₁-C₄ alquilamino tiocarbonilamino, arilo e ariloxi; alquilo em C₁-C₆ substituído por hidroxí e ariloxi; alcenilo em C₃-C₆; alcenilo em C₃-C₆ substituído por arilo; em que cada arilo é fenilo ou fenilo substituído por halogéneo, ciano, hidroxí, alquilo em C₁-C₄, alquiloxi em C₁-C₄ ou aminocarbonilo; ou,

L representa um radical de fórmula

-Alk-Y-Het¹ (c-1),

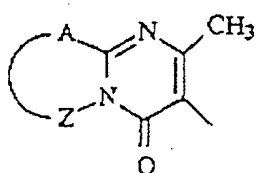
-Alk-NH-CO-Het² (c-2) ou

-Alk-Het³ (c-3); em que

Alk representa alcanodiilo em C₁-C₄;

Y representa O, S ou NH;

Het¹, Het² e Het³ representam, cada um, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo ou imidazolilo, cada um opcionalmente substituído por um ou dois substituintes alquilo em C₁-C₄; pirrolilo ou pirazolilo opcionalmente substituído por formilo, hidroxí alquilo em C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alquiloxi em C₁-C₄ carbonilo ou por um ou dois substituintes alquilo em C₁-C₄; tiadiazolilo ou oxadiazolilo opcionalmente substituído por amino ou alquilo em C₁-C₄; piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada um opcionalmente substituído por alquilo em C₁-C₄, alquiloxi em C₁-C₄, amino, hidroxí ou halogéneo; e Het³ pode também representar 4,5-di-hidro-5-oxo-1H-tetrazolilo substituído por alquilo em C₁-C₄, 2-oxo-3-oxazolidinilo, 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ilo ou um radical de fórmula



em que

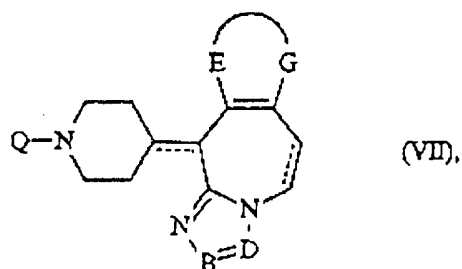
A-Z representa S-CH=CH, S-CH₂-CH₂, S-CH₂-CH₂-CH₂,
CH=CH-CH=CH, ou CH₂-CH₂-CH₂-CH₂.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹, R², R⁴ e R⁵ são hidrogénio.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que X é S ou NCH₃.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto é seleccionado do grupo que consiste em
5,6,7,10-tetra-hidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinilideno)pirrolo[3,2-d][1,2,4]-triazolo[1,5-a]-azepina;
10-(1-metil-4-piperidinilideno)-10H-tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepina; e
6,10-di-hidro-10-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-tieno[2,3-d][1,2,4]triazolo-[1,5-a]azepina, seus estereoisómeros e seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis.
5. Composição farmacêutica que compreende como ingrediente activo uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto tal como se definiu na reivindicação 1 e um agente veicular farmacêuticamente aceitável.
6. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, tal como reivindicado na reivindicação 5, caracterizado pelo facto de se misturar intimamente uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto, tal como

reivindicado na reivindicação 1, com um agente veicular farmacêutico.

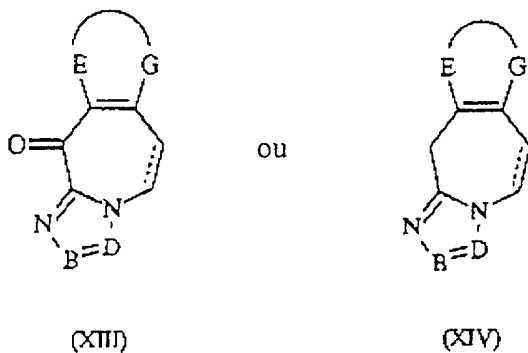
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, para uso como medicamento.

8. Composto tendo a fórmula



um seu sal de adição ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que cada uma das linhas a tracejado, -E-G e -B=D- é tal como se definiu na reivindicação 1; Q representa alquilo em C₁-C₆ carbonilo, alquilo em C₁-C₄ carbonilo ou alquilo em C₁-C₆ substituído por halogéneo, ciano, amino ou metilsulfonilo.

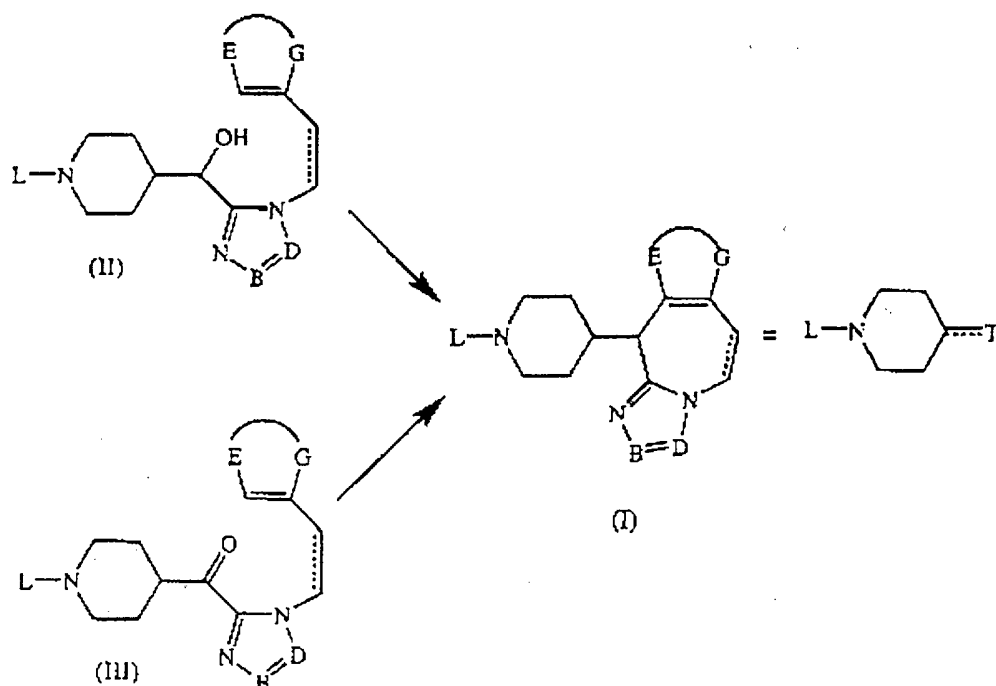
9. Composto tendo a fórmula



um seu sal de adição ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que a linha a

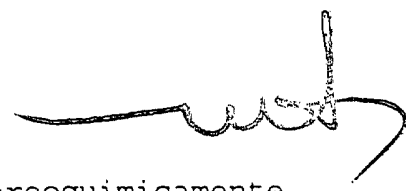
tracejado, -E-G- e -B=D-, são tal como se definiu na reivindicação 1.

10. Processo para a preparação de um composto tal se reivindicou na reivindicação 1, caracterizada pelo facto de se ciclizar um álcool de fórmula (II) ou uma cetona de fórmula (III) na presença de um ácido;



em que cada uma das linhas a tracejado representa, independentemente, uma ligação opcional, e L, -E-G- e -B=D- são tal como se definiu na reivindicação 1:

e ainda, se se desejar, se converter os compostos de fórmula (I) uns nos outros seguindo procedimentos de transformação de grupos funcionais conhecidos na técnica; se converter os compostos de fórmula (I) numa forma de sal por meio de tratamento com um ácido ou base farmacologicamente aceitável; ou, inversamente, se converter a forma de sal na base livre do ácido livre por tratamento com alcali, respectivamente um ácido; e/ou se



preparar as suas formas estereoquimicamente
isoméricas.

Lisboa, - 4 OUT. 2000



Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613