



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91401 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D513/04 A

C07D277/56 B

A61K031/425 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.08	(73) <i>Títular(es):</i> LILLY INDUSTRIES LIMITED ERL WOOD MANOR WINDLESHAM SURREY GU20 6PH GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.08.11 GB 8819059	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> JIBAN KUMAR CHAKRABARTI GB TERRENCE MICHAEL HOTTEN GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/94 1994.10.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO MANUEL MAY PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE BENZODIAZEPINA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 401

REQUERENTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED, inglesa, industrial,
com sede em Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey GU20 6PH, Inglaterra.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE
BENZODIAZEPINA "

INVENTORES: Jiban Kumar Chakrabarti e Terrence Michael
Hotten.

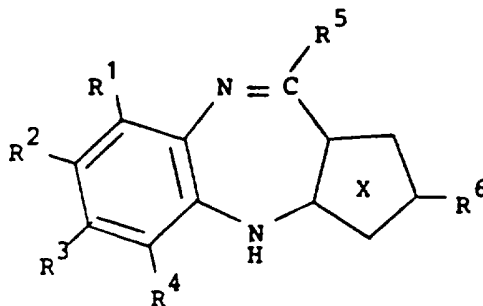
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido em 11 de Agosto de 1988, sob
o n.º . 8819059.0.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de tiazol-[1,5]benzodiazepinas úteis como produtos farmacêuticos de fórmula

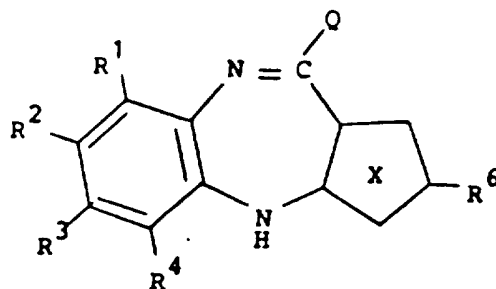
=====
LILLY INDUSTRIES LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE BENZODIAZEPINA"



na qual R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente hidrogénio, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquênilo, halogéneo, C₁₋₄ haloalquilo, nitro, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alquiltio ou fenil sulfonilo.

Os referidos compostos podem ser preparados por exemplo pela reacção de uma amina R⁵H com um composto de fórmula



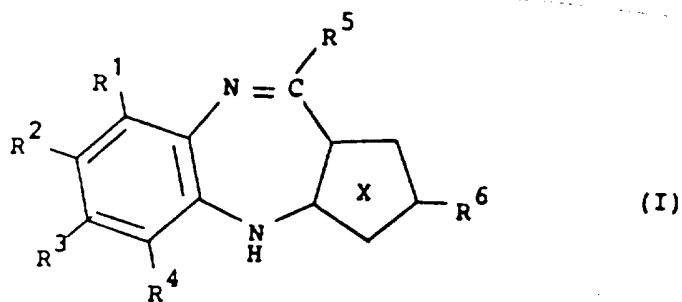
Os compostos têm actividade no sistema nervoso central.

COMPOSTOS DE BENZODIAZEPINA E SEU
USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Este invento diz respeito a novos compostos, processos para os preparar e seu uso como produtos farmacêuticos.

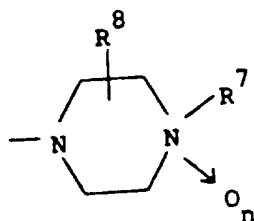
Vários compostos com propriedades farmacêuticas já foram investigados e por exemplo, a Patente Britânica 1 533 235 divulga alguns compostos tieno-benzodiazepina deste género. Alguns compostos são descritos como tendo actividade eficiente no sistema nervoso central.

Os compostos do invento são tiazol-[1,5]-benzodiazepina com a seguinte fórmula

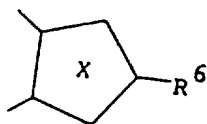


na qual R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente hidrogénio, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, halogéneo, C₁₋₄ haloalquilo, nitro, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alquiltio ou fenil sulfonilo; no qual R⁵ é um grupo de fórmula

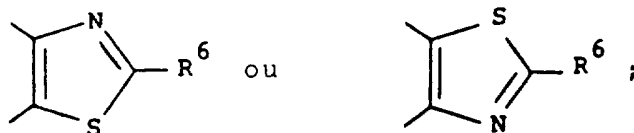
~~Handwritten scribbles~~



em que R⁷ é hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo, benzilo ou ZO-C₂₋₆ alquilo onde Z é hidrogénio ou um grupo acilo, R⁸ é hidrogénio ou C₁₋₄ alquilo e n é 0 ou 1, apesar de que quando R⁷ é hidrogénio n é 0; no qual R⁶ é hidrogénio, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquiltio; e no qual



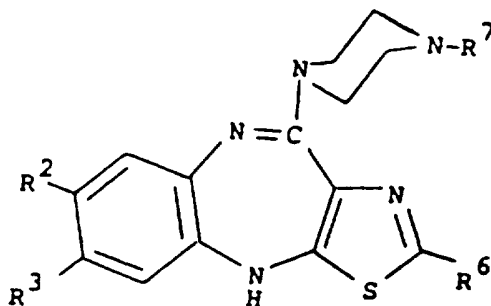
representa um anel tiazol seleccionado de



e daí os sais de adição de ácido.

Descobriu-se que os compostos de fórmula (I) possuem propriedades biológicas eficientes e o invento inclui um composto de fórmula (I) para uso como produto farmacêutico, especialmente para uso no tratamento de perturbações do sistema nervoso central.

Um grupo preferido de compostos de fórmula (I) é um no qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representam independentemente hidrogénio, halogéneo ou C_{1-4} haloalquilo, R^6 é hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-4} alquiltio, R^7 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo, R^8 é hidrogénio e n é 0, tendo a fórmula:



e daí os sais de adição de ácido.

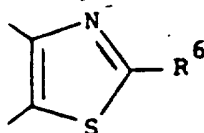
Na fórmula geral em cima (I), o termo " C_{1-10} alquilo" significa um grupo alquilo de cadeia direta ou ramificada contendo 1 a 10 átomos de carbono e especialmente " C_{1-6} alquilo" por exemplo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, butilo seco, isobutilo, butilo terc, pentilo ou hexilo. Um grupo alquilo preferido é " C_{1-4} alquilo". O termo " C_{1-4} haloalquilo" significa qualquer grupo alquilo substituído por um ou mais, de preferência três átomos de halogénio, e especialmente trifluormetilo, O termo "halogéneo" é de preferência bromo, fluor e cloro, e especialmente cloro e fluor. Os termos " C_{1-4} alcoxi" e " C_{1-4} alquiltio" significa



qualquer grupo ligado através de um átomo de oxigênio ou enxofre a um átomo em anel e "C₁₋₄ haloalcoxi" significa um grupo C₁₋₄ alcoxi substituído por um ou mais de preferência três átomos de halogênio e especialmente trifluormetoxi. O termo "C₂₋₄ alqueno" refere-se a grupos tal como vinilo, alilo e butenilo. "C₃₋₇ cicloalquilo" significa um anel saturado tendo 3 a 7 átomos de carbono no anel tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo, o qual pode no grupo "C₃₋₇ cicloalquilo" C₁₋₄ alquilo estar agarrado ao anel via uma cadeia alquilo tendo 1 a 4 átomos de carbono.

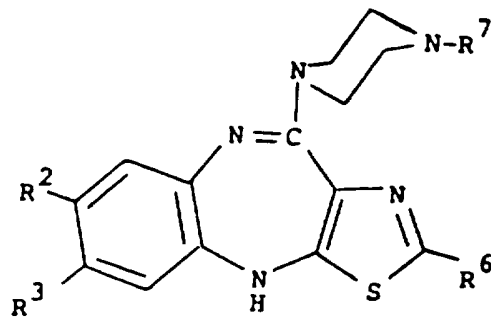
Quando R⁷ é ZO-C₂₋₆ alquilo, Z é hidrogênio ou um grupo acilo. De preferência quando Z é um grupo acilo, o grupo é de fórmula RCO- onde R é C₁₋₂₀ alquilo por exemplo, C₁₀₋₂₂ alquilo. Os exemplos preferidos de R⁷ deste tipo são hidroxietilo ou hidroxipropilo de fórmula -(CH₂)_m OH onde m é 2 ou 3.

Os grupos R⁶ e R⁷ são de preferência C₁₋₄ alquilo, por exemplo metilo ou etilo. Também de preferência R¹, R⁴ e R⁸ são hidrogênio, e n é 0, e X é



Um grupo particular de compostos é um da seguinte fórmula

[Handwritten signature]



na qual R^2 e R^3 representam independentemente hidrogénio ou halogénio, R^6 é C_{1-4} alquilo e R^7 é C_{1-4} alquilo.

Exemplos de compostos do invento são como se seguem:

- 8-Fluor-2-metil-4-(metil-1-piperazinil)-10H-tiazolo [5,4-b] [1,5]benzodiazepina
- 2-Metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 7-Fluor-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina
- 7-Cloro-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina
- 7,8-Difluor-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina
- 2-Etil-8-Fluor-4-(4-metil-1-piperazinil)10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina
- 2-Etil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5] benzodiazepina

- 2-Etil-7-Fluor-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b]
[1,5]benzodiazepina
- 7-Cloro-2-etil-4-(4-metil-1-piperazinil)10H-tiazol [5,4-b]
[1,5]benzodiazepina
- 4-(8-Fluor-2-metil-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina-
-4-il)-1-metil piperazina-1-óxido
- 4-(2-Metil-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepin-4-il)-1-metil
piperazina-1-óxido
- 4-(7-Fluor-2-metil-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepin-4-il)
1-metil piperazina-1-óxido
- 4-(7-Fluor-2-metil-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepin-4-il)
piperazina-1-etanol
- 4-(7-Cloro-2-metil-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepin-4-il)
1-metil piperazina-1-óxido
- 8-Fluor-2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tiazol [4,5-b]
[1,5]benzodiazepina
- 2-Metil-10(4-metil-1-piperazinil)-4H-tiazol [4,5-b] [1,5]
benzodiazepina
- 7-Fluor-2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tiazol [4,5-b]
[1,5]benzodiazepina
- 7-Cloro-2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tiazol [4,5-b]
[1,5]benzodiazepina;
- e daí sais de adição de ácido.

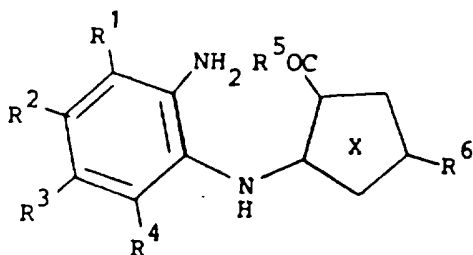
Como indicado em cima, os compostos do invento são usados quer na sua forma de base livre e sal de adição de ácidos. Os sais de adição de ácidos são de preferência farmacêuticamente aceitáveis, sais de adição não tóxicos com ácidos apropriados, tais como ácidos inorgânicos, por exemplo ácido clorídrico, brômico, nítrico, sulfúrico ou fosfórico, ou com ácidos orgânicos, tais como ácidos carboxílicos orgânicos, por exemplo, ácido glicólico, maleico, hidroximalico, fumárico, málico, tartárico, cítrico ou láctico,

~~4~~

ou ácidos sulfônicos orgânicos por exemplo ácido metano sulfônico, etano sulfônico, 2-hidroxietano sulfônico, tolueno-p-sulfônico ou naftaleno-2-sulfônico. Para além dos sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis, estão também incluídos outros sais dentro do âmbito dos sais de adição tal como, por exemplo, ácido picrico ou ácido oxálico, desde que eles possam servir como intermediários na purificação de compostos ou na preparação de outros, por exemplo, sais de adição de ácidos, farmacêuticamente aceitáveis, ou são usados para identificação, caracterização ou purificação das bases.

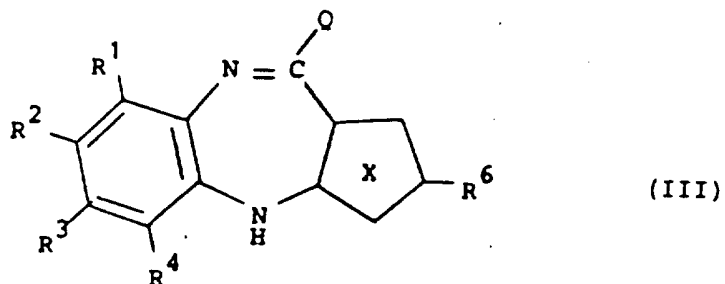
De acordo com um outro aspecto do invento é fornecido um processo para produzir um composto de fórmula (I) ou daí um sal de adição de ácido, que compreende a)

um anel encerrando um composto de fórmula (II)



(II)

no qual R¹ a R⁶ e X tem os valores definidos em cima, opcionalmente seguidos quando R⁷ é hidrogénio por alquilação para dar um composto no qual R⁷ é C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo, benzilo ou ZO-C₂₋₆ alquilo onde Z é hidrogénio ou um grupo acilo, (b) fazendo reagir uma amina de fórmula R⁵H com um composto de fórmula (III)



no qual R^1 a R^6 e X têm os valores definidos em cima e Q re apresenta um radical capaz de ser expulso com o átomo de hidrogénio da amina R^5H , opcionalmente seguida quando R^7 é hidrogénio por alquilação para dar um composto no qual R^7 é C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, benzilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo em que Z é hidrogénio ou um grupo acilo, ou (c) oxidando um composto de fórmula (I) no qual R^7 é C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-4} alquilo, benzilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo onde Z é um grupo acilo e n é 0, para dar um composto no qual n é 1.

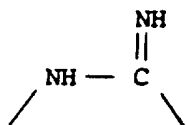
Os processos em cima são de um tipo geral descrito previamente na literatura e podem-se escolher rapidamente as condições de reacção apropriada e os radicais Q apropriados.

Na reacção (a), os compostos de fórmula (II) podem ser de anel fechado empregando por exemplo, como catalisador tetracloreto de titânio e como solvente anisol, e de preferência a uma temperatura de $100^\circ C$ a $250^\circ C$, por exemplo de $150^\circ C$ a $200^\circ C$. Os compostos de fórmula (II) são de preferência preparados in situ sem isolamento, como descrito em baixo.

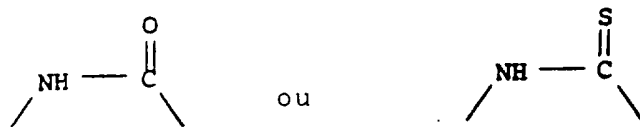
Pode ser mencionado, por exemplo, que na reacção (b) o radical Q pode ser um grupo amino ou um grupo

amino mono ou dialquil substituído (contendo cada substituinte alquilo 1 a 4 átomos de carbono), grupo hidroxilo, tiol, ou um grupo alcoxi, alquiltio ou alquilsulfonilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo um grupo metoxi ou metiltio, ou um átomo de halogéneo, especialmente um átomo de cloro. De preferência Q é um amino (NH_2), hidroxilo ou tiol, e amino é o mais preferido. A reacção é de preferência levada a cabo a uma temperatura de 50°C a 200°C .

Quando Q é amino os intermediários de fórmula (III) podem também existir na forma imino:



e quando Q é hidroxilo ou tiol, os intermediários de fórmula (III) podem existir nas suas formas amida e tioamida:



As amidinas de fórmula (III) (Q é NH_2), podem estar na forma de sal por exemplo como hidrocloreto, e eles podem reagir com aminas de fórmula R^5H , opcionalmente diluídas com um solvente como anisol, tolueno, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, num intervalo de temperatura de 100 a 150°C . Alternativamente a amidina pode ser convertida na cor-

respondente amida de fórmula (III) (Q é OH) por hidrólise alcalina.

Quando Q é hidroxilo, a reacção (b) pode ser levada a cabo na presença de tetracloreto de titânio o qual tem a capacidade para reagir com a amina de fórmula R^5H para formar um complexo de amina metálica. Outros cloretos metálicos tais como o zircónio, hafnio ou vanádio também podem ser empregues. A reacção pode ser levada a cabo na presença de um agente ligante ácido tal como uma amina terciária por exemplo, trietilamina.

Alternativamente, a reacção pode ser levada a cabo usando um excesso de amina de fórmula R^5H para actuar como agente ligante ácido. Pode-se usar um solvente orgânico apropriado, tal como tolueno ou clorobenzeno como meio de reacção, embora se tenha descoberto que o uso de anisol é particularmente desejável, pelo menos como um co-solvente, em vista à sua capacidade para formar um complexo solúvel com $TiCl_4$.

Se desejado podem-se usar temperaturas elevadas, por exemplo até $200^\circ C$, para acelerar a reacção e um intervalo de temperaturas preferidas para levar a cabo a reacção é de $80^\circ C$ a $120^\circ C$.

As tiomidas de fórmula (III) (Q é SH) iminotioeteres, iminoeteres ou iminohaletos, ou outros derivados contendo radicais Q activos como especificado em cima, tendem a ser mais reactivos para a amina R^5H e podem usualmente reagir sem a necessidade da presença de $TiCl_4$, mas por outro lado empregando as mesmas condições de temperatura e solvente.

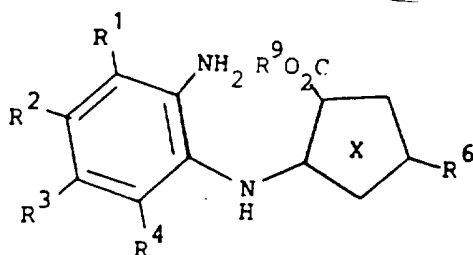
Quando se deseja preparar um composto no qual R^7 é outro além do hidrogéneo, é preferível começar com os reagentes de fórmula (II) ou amina de fórmula R^5H

na qual R^7 tem o valor requerido, e então executar a reacção (a) ou (b). Contudo, como uma alternativa, o correspondente composto de fórmula (I) no qual R^7 é hidrogénio pode ser preparado primeiro e este então reagir com um agente de alquilação apropriado de fórmula R^7X por métodos convencionais empregando um solvente inerte e base, sendo X um grupo abandonante tal como por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou um grupo tal como tosilo ou mesilo.

Como mencionado em cima, na reacção (c), os compostos de fórmula (I) na qual R^7 é outro além do hidrogénio e n é 1, pode ser feito por oxidação dos correspondentes compostos nos quais n é 0. Agentes oxidantes apropriados incluem por exemplo ácido-m-cloro-perbenzóico e a reacção é de preferência levada a cabo num solvente inerte tal como por exemplo diclorometano, a uma temperatura de -20° a $+20^\circ\text{C}$ por exemplo de -10°C a $+10^\circ\text{C}$.

Os compostos de fórmula (I) produzidos pelos processos em cima, podem ser isolados per se ou podem ser convertidos aos seus correspondentes sais de adição de ácidos usando os métodos convencionais.

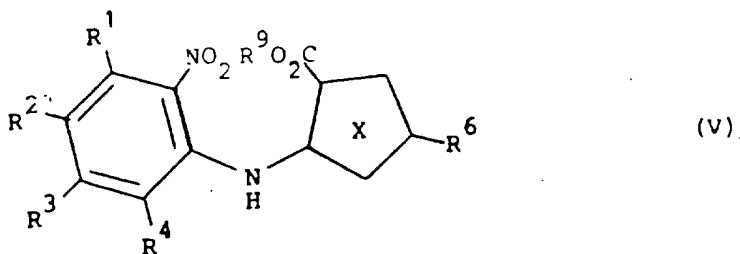
Os compostos intermediários de fórmula (II) no processo (a) descrito em cima, são de preferência preparados in situ sem isolamento por reacção de um composto de fórmula



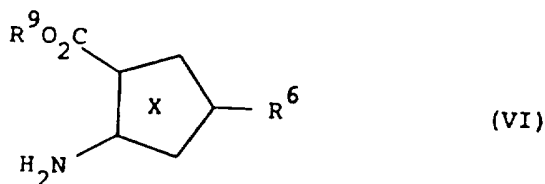
(IV)

no qual R^1 a R^4 e R^6 têm os valores definidos em cima e R^9 é um grupo éster, de preferência C_{1-4} alquilo, com uma amina de fórmula R^5H , aquecendo a uma temperatura entre $30^\circ C$ e $120^\circ C$ por exemplo cerca de $100^\circ C$ num solvente apropriado tal como por exemplo anisol, e empregando como catalisador $TiCl_4$.

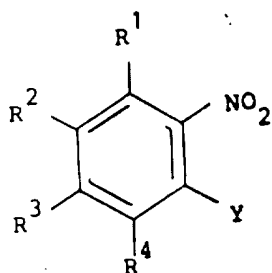
Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados dos correspondentes compostos nitro de fórmula



se conveniente sem isolamento, por reacção directa com a amina R^5H . Os compostos intermediários de fórmula (V) são novos e estão incluídos como um aspecto do presente invento. Eles podem ser feitos por condensação de um composto tiazol de fórmula



com uma orto-halonitrobenzeno de fórmula

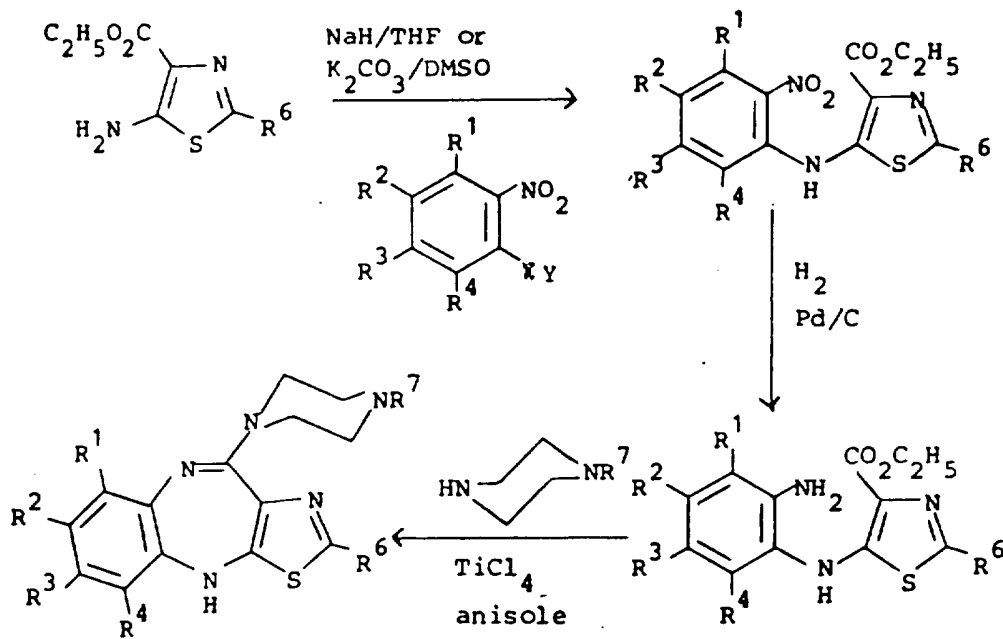


(VII)

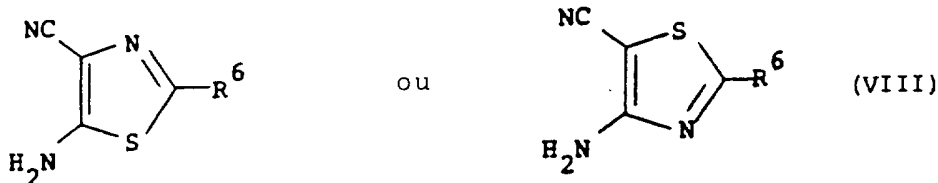
em que X é um halogênio, de preferência fluor, bromo ou cloro, na presença de uma base por exemplo, hidreto de sódio, num solvente tal como por exemplo tetrahidrofurano e a uma temperatura de -20°C a 30°C , ou carbonato de potássio anidro num solvente tal como dimetilsulfóxido a uma temperatura de 90°C a 120°C . Os compostos de fórmula (V) são convertidos para os compostos de fórmula (IV) por redução, por exemplo cataliticamente empregando por exemplo, hidrogênio e paládio/carbono ou quimicamente, empregando por exemplo, cloreto estanoso e cloreto de hidrogênio em etanol aquoso, ou polisulfito de amônio.

~~_____~~

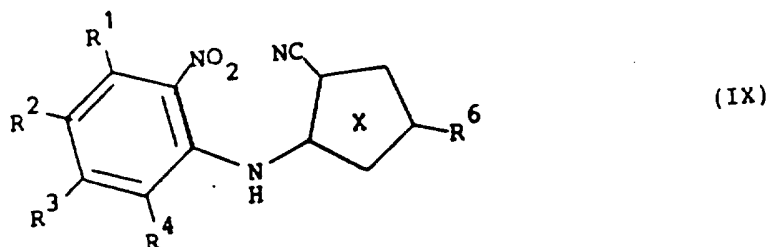
Uma ilustração da preparação dos com
postos representativos do invento (4-(4-alkil-1-piperazinil)
10H-tiazol [5,4-b] [1,5] benzodiazepinas) por este caminho
é dado no esquema da reacção em baixo:



As imidinas intermediárias de fórmula (III) (Q é NH₂) empregues no processo (b), podem ser preparadas por condensação de um tiazol de fórmula



com um orto-halonitrobenzeno de fórmula (VII) em cima, na presença de uma base por exemplo, hidreto de sódio num solvente tal como tetrahydrofurano ou n-bútil lítio em tetrahydrofurano, ou carbonato de potássio em dimetilsulfóxido ou com sal tetraalquilamónio num sistema de duas fases, para formar um nitronitrilo de fórmula:




o qual pode ser simultaneamente reduzido, e fechar o anel para a amidina de fórmula (III) empregando por exemplo, cloreto estanoso e cloreto de hidrogénio em etanol aquoso ou, alternativamente por redução com hidrogénio e paládio/ carbono ou polisulfureto de amónio seguido por encerramento do anel com catalisador ácido.

Similarmente, as amidas intermediárias de fórmula (III) (Q é OH), empregues no processo (b), podem ser derivadas de compostos de fórmula (IV) em cima, empregando para o encerramento do anel por exemplo, metanida metilsulfinil de sódio num solvente apropriado tal como dimetilsulfóxido pode dar uma amida de fórmula (III) (Q é OH). Alternativamente, estas amidas podem ser preparadas por encerramento do anel de um aminoácido, empregando por exemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC) num solvente apropriado tal como tetrahidrofurano. Estes aminoácidos podem ser obtidos por exemplo dos ésteres de fórmula (IV) por hidrólise básica usando por exemplo hidróxido de sódio em etanol.

Podem-se preparar tiomidas de fórmula (III) (Q é SH) por tratamento de uma solução da correspondente amida num solvente básico anidro tal como por exemplo piridina com pentasulfureto de fósforo. Similarmente, as amidas podem ser convertidas a iminotioeteres, iminoeteres ou imino haletos, ou outros derivados contendo radicais Q activos, por tratamento com reagentes convencionais tal como por exemplo no caso de um iminocloreto, pentacloreto de fósforo.

Os materiais de arranque tiazol de fórmula (VI) e (IX), usados nos processos descritos em cima, são quer compostos conhecidos, ver por exemplo Chem. & Ind. (1970) 1470; J. Chem. Soc. (1947) 1594, 1598; (1948) 2028; (1959) 4040; J. Prakt. Chem. (1967) 35 70; Arch. Pharm. (Weinheim) (1970) 303 625; Tetrahedron Lett. (1981) 22 2285; Monatsch. Chem. (1981) 112 1393; Bull. Chem. Soc. Japan (1983) 56 3851; J. Prakt. Chem. (1985) 327 604; Liebigs Ann. Chem. (1986) 780; ou podem ser preparados por técnicas convencionais dos conhecidos compostos. Os intermediários orto-haloni trobenzeno são obtidos quer comercialmente ou podem ser simplesmente preparados das substâncias fornecidas comercialmente.



Como mencionado em cima, os compostos do invento têm actividade eficiente no sistema nervoso central. Esta actividade tem sido demonstrada em animais modelo, usando processos bem conhecidos. Em estudos do comportamento do rato, por exemplo, os compostos do invento descritos nos seguintes exemplos observou-se que produzem diminuição da actividade numa dose no intervalo de 1.6 a 200 mg/kg p.o.. Em adição descobriu-se que os compostos são activos no teste de ligação do espiroperidol descrito por P.Seeman e col., em Nature 261. 717-719 (1976) e por exemplo tem um valor CI_{50} (a concentração do composto necessária para reduzir a ligação do espiroperidol em 50 por cento) de menos de 1 μ M. Embora os compostos sejam potentes agentes, actuando centralmente com propriedades neurolépticas, sedativas ou relaxantes, ansiolíticas ou anti-eméticas. Estas propriedades acopladas com o seu alto índice terapêutico, tornam-nos eficazes no tratamento de certos tipos de condições psicóticas tal como esquizofrenia e mania aguda e estados de ansiedade moderada.

Os compostos deste invento são eficazes num largo intervalo de dosagem, sendo a dose actual administrada dependente de tais factores como o composto particular a ser usado, a condição a ser tratada e o tipo e tamanho do mamífero a ser tratado. Contudo, a dose necessária cairá normalmente dentro do intervalo de 0.01 a 2 mg/Kg por dia, por exemplo no tratamento de adultos humanos, dosagens de 0,5 a 100 mg por dia podem ser usadas.

Os compostos do invento serão normalmente administrados oralmente ou por injeção e, para este fim, os compostos habitualmente serão utilizados na forma de uma composição farmacêutica. Tais condições são preparadas de um modo bem conhecido na ciência farmacêutica e compreendem pelo menos um composto activo.



De acordo o invento inclui uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente activo um composto de fórmula (I) ou daí um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, associado com um transportador farmacêuticamente aceitável. Ao fazer as composições do invento, o ingrediente activo será usualmente misturado com um transportador, ou diluído por um transportador, ou encerrado num transportador o qual pode estar na forma de uma cápsula, saquinho, papel ou outro recipiente. Quando o transportador serve como diluente, pode ser um sólido, semi-sólido ou material líquido o qual actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Alguns exemplos de transportadores apropriados são lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, xarope, metil celulose, metil-e propil-hidroxibenzoato, talco, estearato de magnésio ou óleo mineral. As composições do invento podem, se desejado, ser formuladas para fornecer rápido, libertação contínua ou retardada do ingrediente activo após administração ao doente.

Dependendo da via de administração, as composições anteriores podem ser formuladas como comprimidos, cápsulas ou suspensões para uso oral e soluções para injeções para uso parenteral ou como supositórios. Uma formulação preferida é uma injeção especialmente uma formulação de libertação contínua para injeção intramuscular. De preferência as composições são formuladas na forma de dose única, contendo cada dosagem de 0.5 a 100 mg, mais habitualmente de 1 a 100 mg, do ingrediente activo.

Os seguintes Exemplos ilustram o invento:

EXEMPLO 1

5-(5-fluoro-2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo

Agitam-se sob atmosfera de azoto 5-amino-2-metiltiazol-4-carboxilato etilo (Chem. § Ind.(1970) 1470) (3,72 g) 2,4-difluornitro-benzeno (3.2 g) e carbonato de potássio (5.6 g) em dimetilsulfóxido (80 ml) a 110°C durante 50 minutos. A mistura foi decantada para uma mistura de gelo triturado e ácido clorídrico 2M (100 ml) e extraída em diclorometano. O extracto foi lavado com água, seco com sulfato de magnésio e o solvente removido para libertar o produto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de sílica e recristalização de etanol, p.f. 179-182°C.

Foram preparados similarmente:

5-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo. p.f. 170-174°C.

5-(4-cloro-2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo, p.f. 175-181°C.

5-(2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo, p.f. 133-134°C.

EXEMPLO 2

5-(2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo

Adicionou-se ao hidreto de sódio (50% de dispersão em óleo, 1.44 g) em tetrahydrofurano seco (25 ml) sob atmosfera de azoto 5-amino-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (2.78 g) e o-fluoronitrobenzeno (2.83 g) em tetrahydrofurano (100 ml). A mistura foi agitada a 25°C por 20 horas e cuidadosamente decantada num excesso de gelo triturado. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico 2M e o precipitado filtrado, lavado com água e seco. O produto bruto foi

recristalizado do etanol, p.f. 133-134°C.

5-(4-fluor-2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo, p.f. 170-174°C, foi preparado similarmente.

EXEMPLO 3

8-Fluoro-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina

5-(5-fluoro-2-nitrofenilamino)-2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (2,85 g) foi hidrogenado a 60 p.s. i. em etanol (100ml) com paládio a 10% em carvão (0,35 g). O catalisador foi removido por filtração e o solvente removido sob pressão reduzida para libertar o diaminoester o qual foi usado sem posterior purificação no passo seguinte.

Este diaminoester foi agitado na mistura de N-metilpiperazina (17,65 ml) e anisol (40 ml) sob atmosfera de azoto. Adicionou-se durante 5 minutos uma solução de tetracloreto de titânio (2,9 ml) em anisol (15 ml) e a mistura agitada foi aquecida a 100°C por 1 hora e então a 160-180°C, sob refluxo por 48 horas. Após arrefecimento da mistura agitada a cerca de 70°C, uma mistura de solução de amónia 20M (5 ml) e 2-propanol (5 ml) adicionou-se cuidadosamente. A suspensão agitada deixou-se arrefecer lentamente a 25°C durante 1 hora para precipitar os sais de titânio os quais foram removidos por filtração através de um bloco de celite lavado com acetato de etilo (100 ml). O filtrado combinado e lavado foi extraído duas vezes com ácido clorídrico 2N e os extractos lavados com acetato de etilo. A solução ácida foi basificada com solução de amónia 20M e extraída em diclorometano. Após lavagem com água e secagem com sulfato de magnésio, o solvente foi removido sob pressão reduzida, para libertar o produto bruto o qual foi purificado por cromatografia em coluna de silicato de magnésio seguido por cristalização de acetonitrilo, p.f. 234-237°C.

Similarmente foram preparados:

2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazolo[5,4-b] [1,5] benzodiazepina, p.f. 258-263°C (acetonitrilo)

7-Fluor-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol [5,4-b] [1,5]benzodiazepina, p.f. 253-255°C.(acetonitrilo)

7-Cloro-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiazol-[5,4-b] [1,5]benzodiazepina, p.f. 256-264°C (acetonitrilo)

EXEMPLO 4

Comprimidos contendo cada um 10 mg do ingrediente activo são feitos como se segue

Ingrediente activo	10 mg
Amido	160 mg
Celulose microcristalina	100 mg
Polivinilpirrolidona	
(como solução a 10% em água)	13 mg
Carboximetil-amido sódico	14 mg
Estearato de magnésio	3 mg
	<hr/>
Total	300 mg

O ingrediente activo, amido e celulo se são misturados cuidadosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes e passada através de um tamiz. Os grânulos assim produzidos são secos e passados de novo pelo tamiz. O carboximetil-amido sódico e estearato de magnésio são então adicionados aos grânulos, os quais após mistura, são comprimidos numa máquina de comprimidos para obter comprimidos pesando cada um 300 mg.

EXEMPLO 5

Cápsulas contendo cada uma 20 mg do medicamento são feitas como se segue

Ingrediente activo	20 mg
Amido seco	178 mg
Estearato de magnésio	2 mg
	<hr/>
Total	200 mg

O ingrediente activo, amido e estearato de magnésio passam-se através de um tamiz e enchem-se cápsulas de gelatina dura em quantidades de 200 mg.

EXEMPLO 6

Uma formulação seca congelada para reconstituição numa injeção aquosa prepara-se dos seguintes ingredientes

Ingrediente activo	15 mg
Ácido clorídrico 0,1M	0.48 ml
Manitol	100 mg
Água	para 2 ml

O ingrediente activo é suspenso em água, acidificado com ácido clorídrico e adiciona-se manitol, e ajusta-se o pH5. Adiciona-se água para 2 ml e a mistura enche frascos e então é seca e congelada.



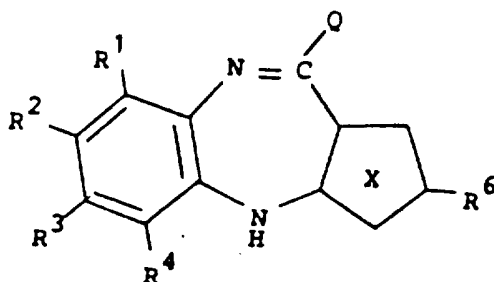
EXEMPLO 7

Uma formulação para libertação contínua para injeção intramuscular prepara-se dos seguintes ingredientes

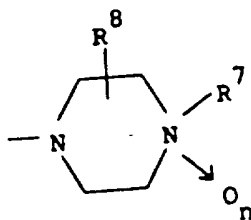
Ingrediente activo	20 mg
Estearato de alumínio	2 mg
Óleo semente de soja	para 2 ml

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula.



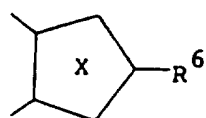
na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente hidrogénio, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, halogéneo, C_{1-4} haloalquilo, nitro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio ou fenil sulfonilo; na qual R^5 é um grupo de fórmula



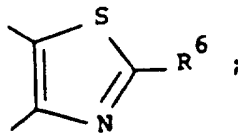
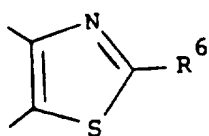
em que R^7 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-4} alquilo ou benzilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo em que Z é hidrogénio ou um grupo acilo, R^8 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo e n é 0 ou 1, com a condição de que, quando R^7 é hidrogénio n seja 0; na qual R^6 é hidrogénio, C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

~~Handwritten scribbles~~

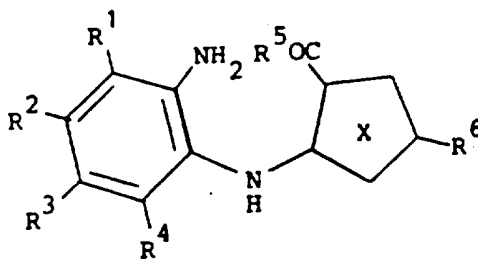
C₁₋₄ alcoxi ou C₁₋₄ alquiltio; na qual



representa um anel tiazol seleccionado de

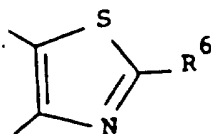


e seus sais de adiçõ de ácido; caracterizado por compreender: (a) fechamento ede anel de um composto de fórmula



na qual R^1 a R^6 e X têm os valores definidos anteriormente, opcionalmente seguidos quando R^7 é hidrogénio por alquilação para dar um composto no qual R^7 é C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-4} alquilo, benzilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo em que Z é hidrogénio ou um grupo acilo,

(b) a reacção de uma amina de fórmula R^5H com um composto de fórmula

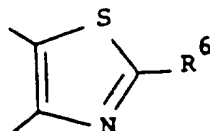


na qual R^1 a R^6 e X têm os valores definidos anteriormente e Q representa um radical capaz de ser retirado com o átomo de hidrogénio da amina R^5H , opcionalmente seguida quando R^7 é hidrogénio por alquilação para dar um composto no qual R^7 é C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-4} alquilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo em que Z é hidrogénio ou um grupo acilo, ou

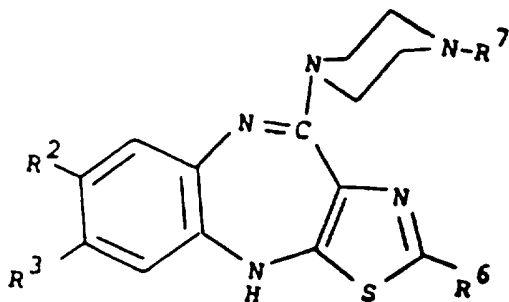
(c) oxidação de um composto com a fórmula 1, na qual R^7 é C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-4} alquilo, benzilo ou $ZO-C_{2-6}$ alquilo em que Z é um grupo acilo e n é 0, para dar um composto no qual n é 1.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por anel tiazol ser

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o anel tiazol ser



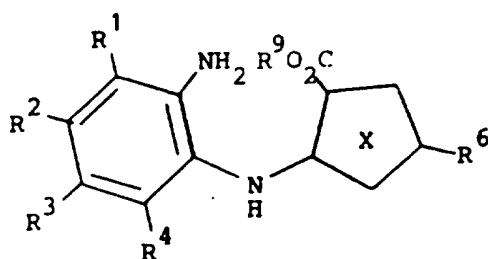
4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2 de fórmula



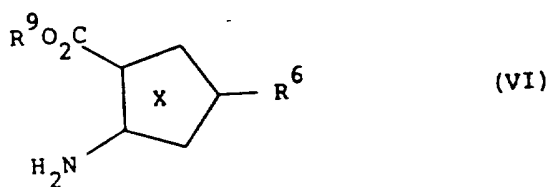
caracterizado por R¹, R², R³ e R⁴ representarem independentemente hidrogénio, halogéneo ou C₁₋₄ haloalquilo, R⁶ ser hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo ou C₁₋₄ alquiltio, R⁷ ser hidrogénio ou C₁₋₄ alquilo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R^1 e R^4 serem hidrogénio e R^2 e R^3 serem independentemente hidrogénio ou halogéneo, R^6 ser C_{1-4} alquilo e R^7 ser C_{1-4} alquilo.

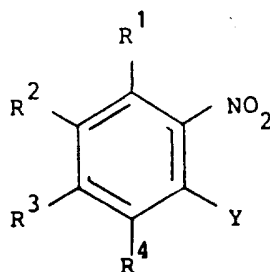
6a. - Processo para a preparação de um composto intermediário de fórmula



na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e X são como definidos na reivindicação 1, e R^9 é um grupo éster, caracterizado por se condensar um tiazol de fórmula



com um orto-halonitrobenzeno de fórmula



(VII)

em que Y é halogéneo de preferência fluor, bromo ou cloro, na presença de uma base por exemplo hidreto de sódio num solvente como tetrahidrofurano a uma temperatura de -20°C até 30°C ou carbonato de potássio anidro num solvente como a dimetilsulfóxido a uma temperatura de 90 e 120°C.

7a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se compreender a adição de um composto como preparado e definido na reivindicação 1 com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, de preferência numa dose unitária, contendo cada dose dada 0,5 a 100 mg do ingrediente activo.

Lisboa, 8 de Agosto de 1989

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA