

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.808 C

REQUERENTE: INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES
APPLIQUÉES (I.R.C.E.B.A.),
francesa, industrial, com sede em 62, Grande Rue
78490 FRANÇA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE
METIL-4-TIAZOL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE
OS CONTÉM"

INVENTORES: Fabienne JOBARD-ROUPPERT; Patrick HOUZIAUX;
Jean-Pierre RIFFAUD; Jean-Yves LACOLLE;
Patrick SAUR; Bernard DANREE, todos residentes
em França

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

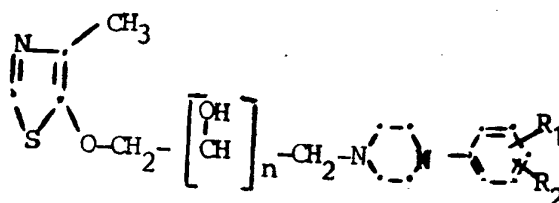
1990/02/19; FR; N.º. 9001979

201101

= R E S U M O =

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE METIL-4-TIAZOL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

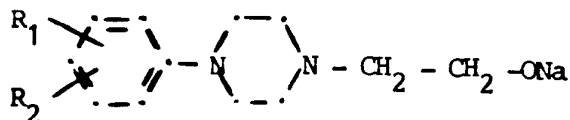
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novos derivados de metil-4-tiazol que corresponde à fórmula geral:



(I)

em que n é igual a 0 ou 1 e R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e são escolhidos de entre um átomo de hidrogénio, halogéneo, grupo hidroxil, grupo trifluorometil, grupo alquilo possuindo entre 1 a 4 átomos de carbono, grupo alcoxi possuindo entre 1 a 5 átomos de carbono, e de composições que os contêm, caracterizado por:

- no caso em que n é igual a 0, se realizar a reacção de condensação do bromo-5 metil-4 tiazol sobre o sal de sódio de um amino-2 etanol de fórmula



em que R_1 e R_2 tem o mesmo significado definido antes;

- no caso em que n é igual a 1, se realizar a reacção de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3-epoxi-1,2

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119

al-7

propano sobre uma aril-4 piperazina de fórmula

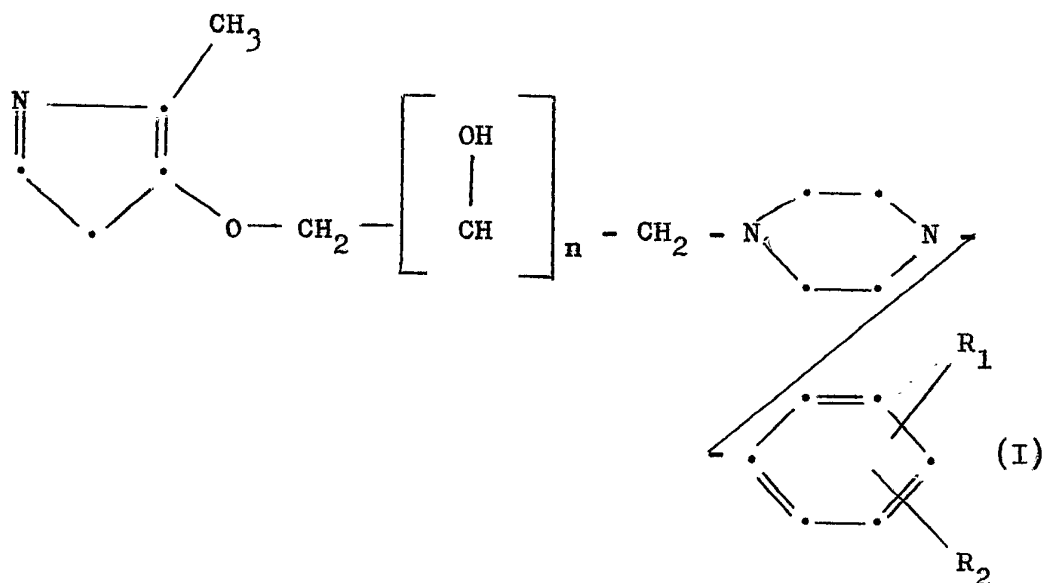


Os derivados preparados têm aplicação no tratamento de doenças cardiovasculares ligadas a uma hiperactividade do sistema nervoso simpático.

12.55.1991

A presente invenção refere-se a novos derivados de metil-4 tiazol, nomeadamente derivados amina- dos de metil-4 oxi-5 tiazol, aos seus processos de prepa- ração e às composições farmacêuticas que os contêm.

Os compostos de acordo com a invenção são derivados de metil-4 tiazol que respondem à fórmula geral



na qual n é igual a 0 ou 1, R_1 e R_2 , idênticos ou dife- rentes, são escolhidos de entre um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo hidroxí, um grupo trifluoro- metilo, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono, um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono.

A invenção compreende igualmente no seu conjunto todos os isómeros ópticos possíveis dos compos- tos da fórmula (I) zssim como as suas misturas.

A invenção compreende por outro lado no seu conjunto os sais dos compostos da fórmula (I) supra- citados.

Nesta fórmula, um átomo de halogéneo é de preferência um átomo de cloro ou de flúor.

Os grupos alquilo e alcoxi podem ser

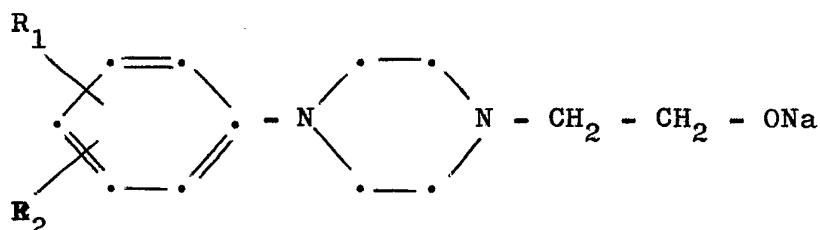
12 FEB 1991

1 grupos de cadeia direita ou ramificada.

Um grupo alquilo possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono, é, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo, isôpropilo, butilo, isobutilo, ou terciobutilo, de preferência metilo ou etilo.

Um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono é por exemplo um grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terciobutoxi, n-pentoxi, isopentoxi ou neopentóxi, de preferência metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

O processo geral da invenção para a preparação de compostos de fórmula (I), tal como anteriormente definida, na qual n é igual a 0, comporta a reação de condensação de bromo-5 metil-4 tiazol sobre o sal de sódio de (aril-4 piperazinil-1)-2-etanol de fórmula:



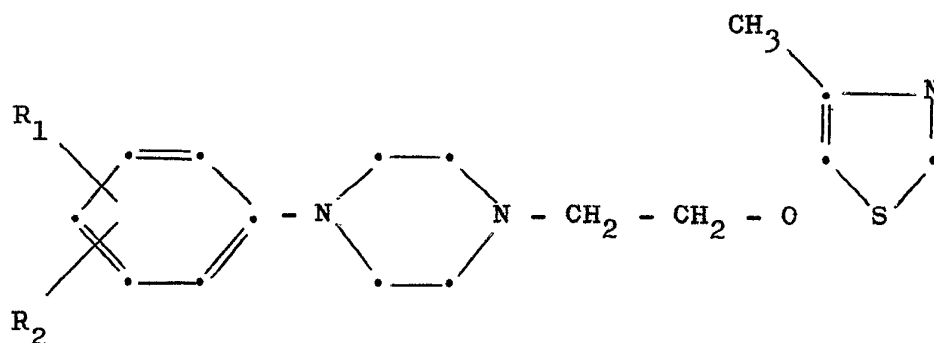
na qual R_1 e R_2 têm o mesmo significado que o indicado anteriormente.

De acordo com uma característica específica, o bromo-5 metil-4 tiazol é obtido por bromação do amino-2 metil-4 tiazol em condições que permitem a obtenção do amino-2 bromo-5 metil-4 tiazol; e

A desaminação de amino-2 bromo-5 metil-4 tiazol obtido da seguinte forma:

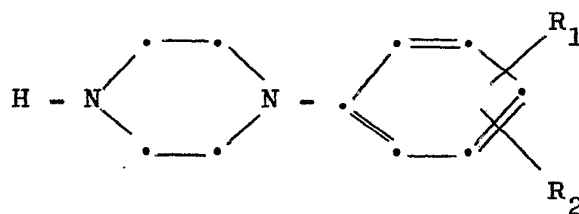
O amino-2 metil-4 tiazol é um produto conhecido cujo processo de preparação é descrito na literatura (Merck Index, 10ª edição, No. 454).

O processo de preparação dos compostos, de acordo com a invenção, de fórmula (I) na qual n é igual a 0 é realizado de preferência em três etapas seguin-



10

O processo geral da invenção para a preparação dos compostos de fórmula (I), tal como definida anteriormente, na qual n é igual a 1, comporta a reacção de (metil-4-tiazoliloxi-5)-3 epoxi-1,2 propano sobre uma aril-4 piperazina de fórmula:



20

na qual R_1 e R_2 têm o mesmo significado que o indicado anteriormente.

De acordo com uma característica específica, o (metil-4-tiazoliloxi-5)-3-epoxi-1,2 propano é obtido por:

- 25
- a - reacção do sal de sódio de glicerol acetónido sobre bromo-5 metil-4 tiazol;
- b - hidrólise ácida do composto assim obtido em condições que permitem a obtenção de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3 propanediol 1,2; e
- 30
- c - reacção do composto obtido na etapa b) com azodicarboxilato de etilo e trifetil fosfina.

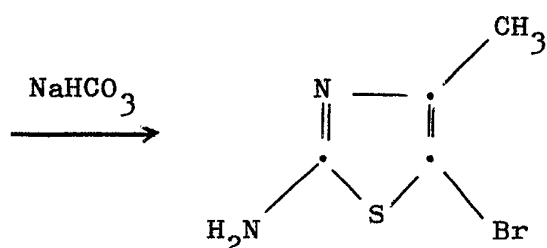
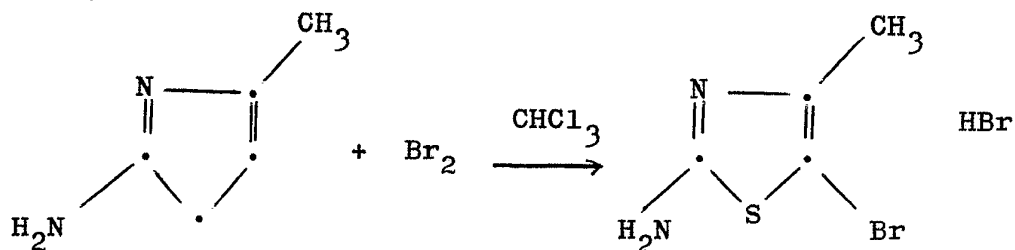
35

O glicerol acetónido (ou 2,2-dimetil-1,3 dioxolano-4 metanol) vendido pela sociedade ALDRICH, é um produto conhecido cujo processo de preparação se encontra descrito por exemplo no Beilstein 19, 65, Merck

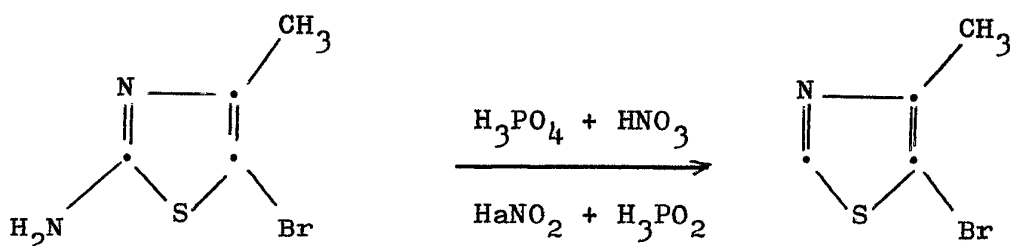
12 FEB 1991

do o processo de reacção acima descrito:

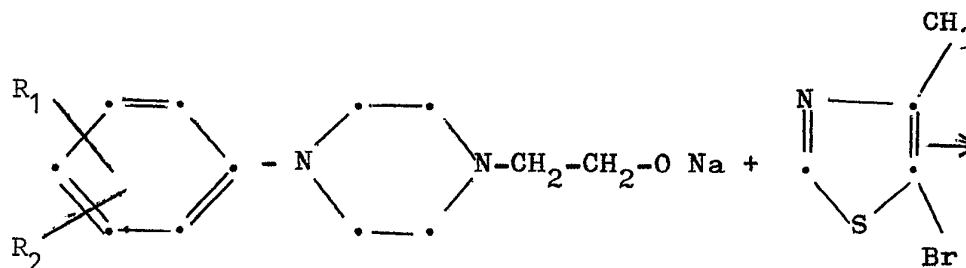
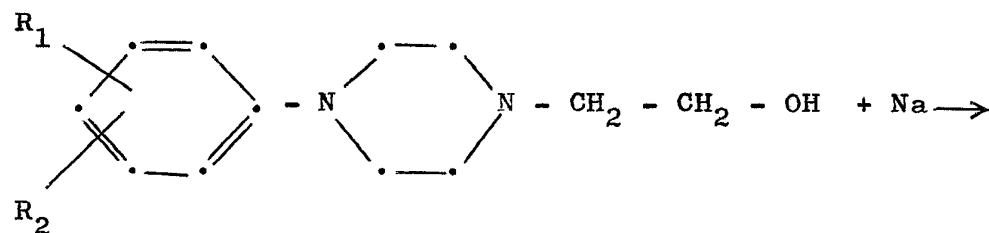
FASE 1



FASE 2



FASE 3

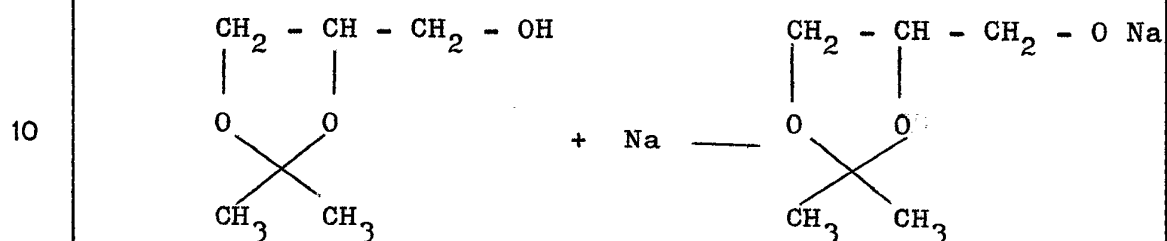


10-15-91

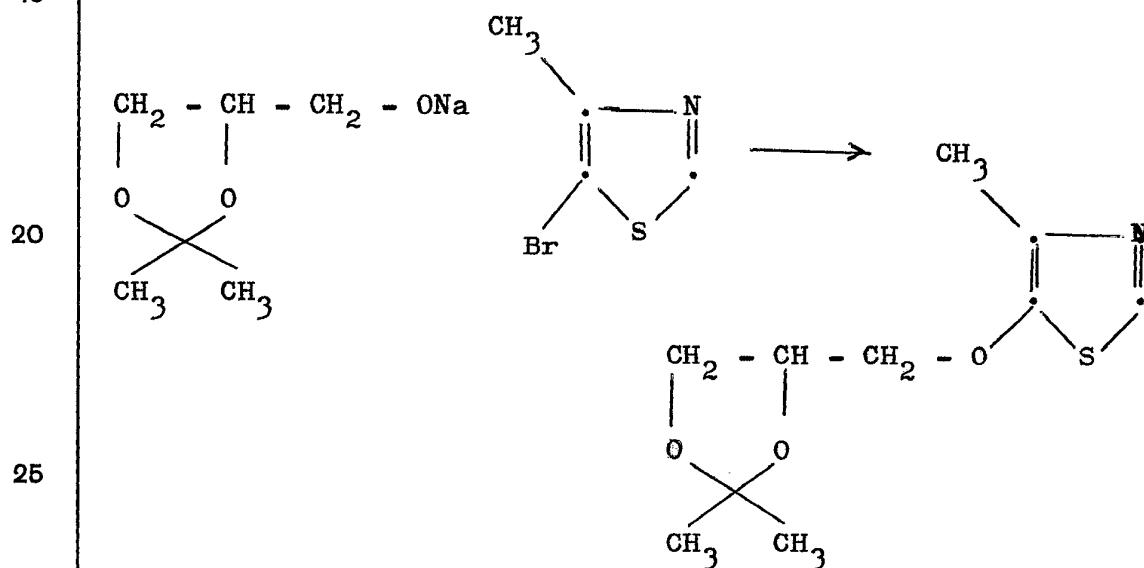

1 Index 10, 3236.

Assim, o processo de preparação dos compostos, de acordo com a invenção, de fórmula (I) na qual n é igual a 1, é realizado de preferência em quatro etapas seguindo o processo de reacção assim descrito:

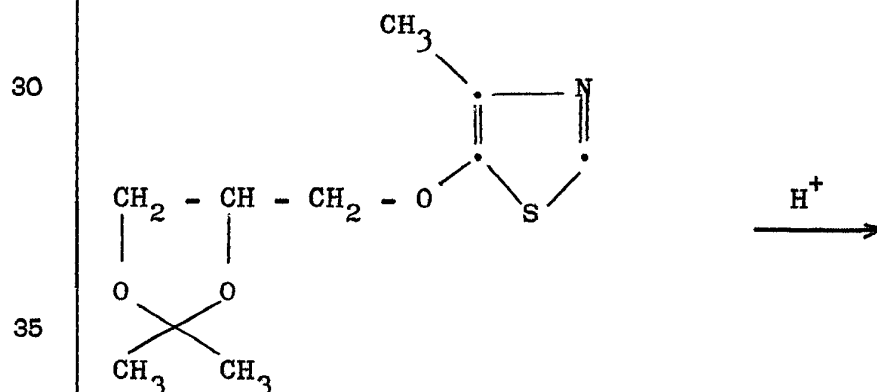
Fase 1



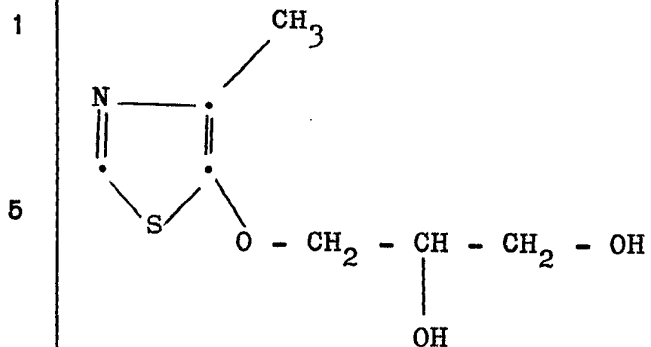
15



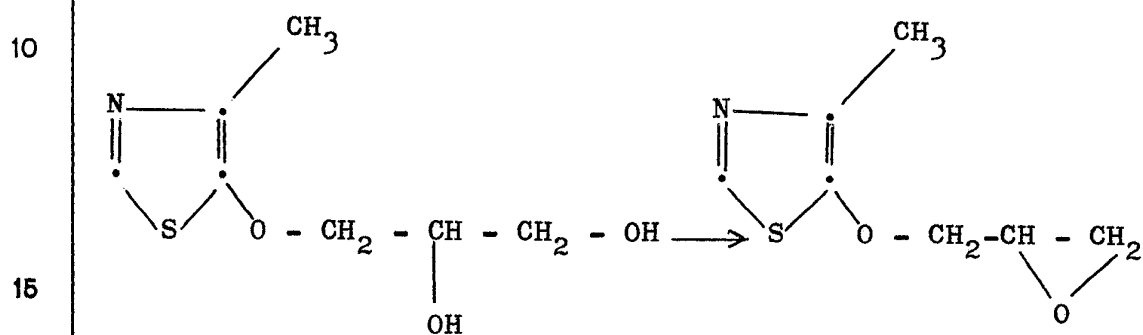
Fase 2



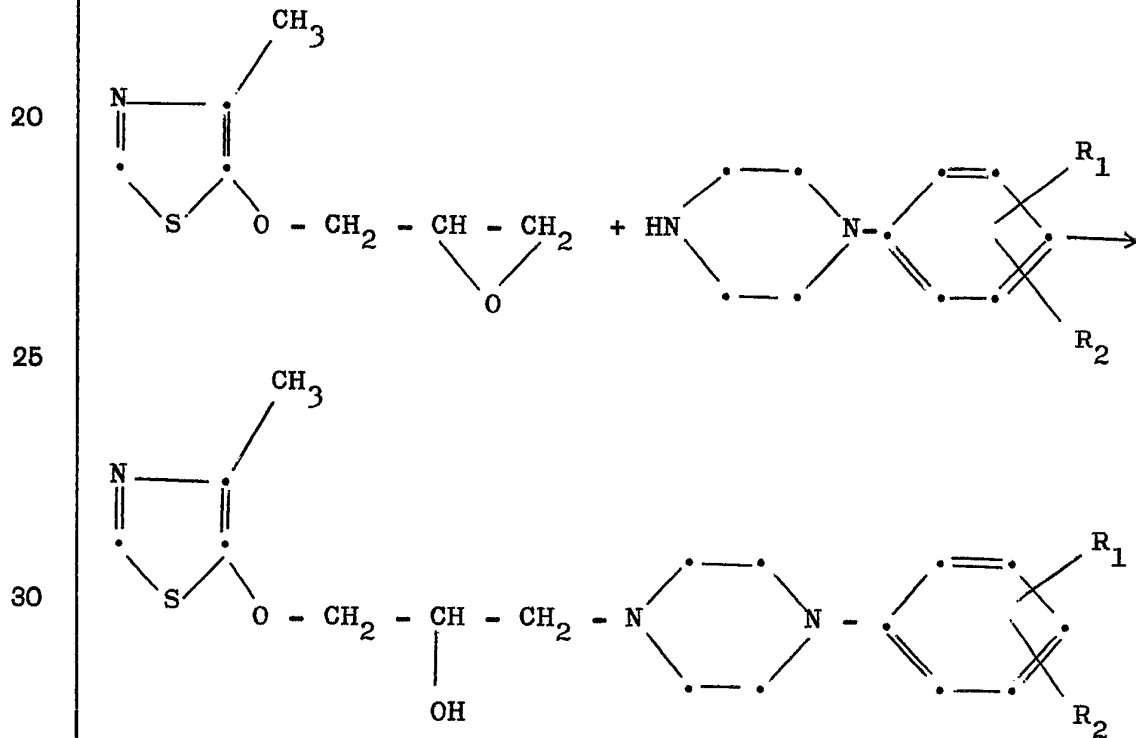
270.171

Fase 3



Fase 4



1 Os compostos de fórmula (I) prepara-
dos de acordo com a invenção e os seus sais farmaceutica-
mente aceitáveis apresentam propriedades farmacológicas
5 interessantes que prevêem uma aplicação terapêutica des-
tes compostos principalmente no tratamento das manifesta-
ções cardio-vasculares ligadas a uma hiperactividade do
sistema nervoso simpático de tipo de α -adrenérgico.

10 Assim, de acordo com um outro aspecto,
a invenção visa igualmente cobrir a preparação de novas
composições farmacêuticas, caracterizadas pelo facto de
conterem, em associação com um excipiente farmaceuticamen-
te aceitável, pelo menos um composto de fórmula (I) ou o
seu sal de adição não tóxica, na qualidade de princípio
15 activo.

20 Os sais aceitáveis em farmácia dos
compostos de fórmula (I) são obtidos de forma conhecida em
si, pondo em contacto os produtos de fórmula (I) com uma
quantidade conveniente de ácido farmaceuticamente aceitá-
vel como por exemplo um ácido mineral tal como o ácido clo-
rídrico ou o ácido sulfúrico, ou um ácido orgânico tal co-
mo o ácido cítrico, tartárico ou fumárico.

25 As composições farmacêuticas prepara-
das de acordo com a invenção podem ser preparadas por pro-
cessos clássicos e administrados sob uma forma farmacêuti-
ca apropriada.

30 Os compostos podem ser administrados
por via oral 1 a 3 vezes ao dia, por exemplo, na ordem de
2 a 200 mg cada conforme o composto, no tratamento de ma-
nifestações cardio-vasculares ligadas a uma hiperactivida-
de do sistema nervoso simpático de tipo α -adrenérgico.

35 Segundo outro aspecto, a invenção
visa cobrir um processo de preparação de uma composição
farmacêutica, caracterizado pelo facto de se incorporar
uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um
composto de fórmula (I) tal como definido anteriormente,

1 ou um sal de adição não tóxica deste composto, num excipiente farmacêuticamente aceitável.

5 A invenção visa enfim cobrir um processo de tratamento das manifestações cardio-vasculares ligadas à hiperactividade do sistema nervoso simpático de tipo de α -adrenérgico, caracterizado por compreender a administração num mamífero (homem e/ou animal), de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I) tal como definido anteriormente, ou
10 de um sal de adição deste composto farmacêuticamente aceitável.

A invenção será ilustrada com a ajuda dos exemplos não limitativos que se seguem:

15 EXEMPLO 1

Síntese de metil-4 /⁻(o-etoxifenil-4-piperazinil-1)-2-etoxi-7-5 tiazol ((B 1258).

Fase 1: Síntese de amino-2 bromo-5 metil-4 tiazol.

20 Uma solução clorofórmica de bromo, 66,7 ml (1,30 mol) de Br₂ em 1000 ml de CHCl₃, é adicionada gota a gota e sob agitação a uma solução de 120 g (1,05 mol) de amino-3 metil-4 tiazol em 2300 ml de CHCl₃.

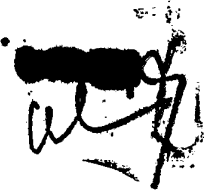
Um precipitado surge no decurso da adição. A agitação é mantida durante 48 h.

25 O meio de reacção é em seguida filtrado e o bromidrato é banhado em diclorometano, depois em pentano.

O bromidrato é dissolvido em 2000 ml de água, depois basificado por adição de 850 ml de solução aquosa a 10 % de bicarbonato de sódio.
30

Esta solução é em seguida extraída pelo diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. Após eliminação do solvente sob vácuo, é obtido um resíduo cristalizado.

35 Cristais castanhos: m = 155 g
(rendimento bruto: 76 %)



$$F_{BK_1} = 112 - 113^{\circ}C$$

δ_{NMR}^1H (δ ppm, DMSO) 2,05 (s, 3H, CH_3)
7,15 (s, 2H, NH_2).

Fase 2: Síntese de metil-4 bromo-5 tiazol.

70,7 g (0,366 mol) de amino-2 bromo-5 metil-4 tiazol obtido na fase 1 são dissolvidos numa mistura de ácido nítrico (65 %, 102 ml) e de ácido fosfórico (85 %, 480 ml) e diazotados entre $-10^{\circ}C$ e $-5^{\circ}C$ com uma solução de nitrito de sódio: 39,4 g (0,571 mol) em 130 ml de água.

O meio de reacção é deixado sob agitação a esta temperatura durante 30 min. O ácido hipofosforoso (50 %, 197 ml) é em seguida adicionado, lentamente ao meio reaccional a $-10^{\circ}C$. Após a adição, este é mantido sob agitação a esta temperatura durante 3 h, depois o conjunto é deixado toda a noite à temperatura ambiente.

Neutraliza-se com uma solução aquosa de soda a 30 % (1,670 mol) depois extrai-se com diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, o solvente é eliminado por evaporação sob vácuo, sendo o óleo assim recolhido purificado por passagem pelo cloridrato, e libertação da base.

Óleo amarelo: m = 31,28 g (rendimento: 48 %)

n_D^{27} 1,5735

C_4H_4BrNS :

% Calculado: C 26,98 H 2,26 Br 44,88
N 7,87

% Verificado: C 26,80 H 2,29 Br 44,80
N 7,78

δ_{NMR}^1H (δ ppm, DMSO): 2,35 (s, 3H, CH_3)
9,05 (s, H, Ar.)

Fase 3:

1,4 g (0,061 mol) de sódio são adicionados a 83,5 g (0,33 mol) de (o-etoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etanol a 40°C. A formação do sal de sódio necessita de um aquecimento de 5 h a 120°C.

9,43 g (0,053 mol) de metil-4 bromo-5 tiazol obtido na fase 2 são então introduzidos sob agitação no meio reaccional a 60-65°C. Esta temperatura é mantida durante 5 h, depois elevada a 80°C durante 1 h.

O meio reaccional adicionado de diclorometano é centrifugado a 3000 tr/min. durante 15 min. Após decantação e evaporação sob vácuo do solvente, o (o-etoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etanol é eliminado por destilação fraccionada sob pressão reduzida. O resíduo da destilação é purificado por cromatografia sobre coluna de gel de sílica (AcOET).

O tricloridrato é preparado em éter etílico anidro por adição de HCl gasoso seco, depois recristalizado numa mistura de isopropanol e de pentano.

$$F_{BK} = 170^{\circ}X \text{ (sublimação)}$$

$$C_{18} H_{28} Cl_3 N_3 O_2 S : 456,85$$

$$C.H.N. \% \text{ Calc. } 47,32 \quad 6,18 \quad 9,20$$

$$\% \text{ Verif. } 47,34 \quad 6,23 \quad 9,05$$

$$^{13}C-NMR \text{ (} \delta \text{ ppm) DMSO } d_6$$

H Tiazol	H Fenil	O-CH ₂	CH ₂ alif.	O-CH ₂ -CH ₂
8,85	7,00	4,60	4,05	3,10
(s, 1H)	(s, 4H)	(t, 2H)	(q, 2H)	(t, 2H)

CH ₂ piperazina	CH ₃ tiazol	CH ₃ alif.
2,80	2,30	1,35
(m, 8H)	(s, 3H)	(t, 3H)

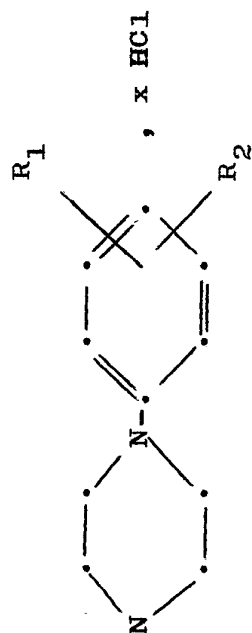
EXEMPLOS 2 a 12

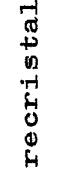
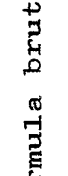
Utilizando processos experimentais análogos aos descritos no Exemplo 1, e que o técnico encontrará facilmente, preparam-se os compostos seguintes:

- metil-4/-m-trifluorometilfenil-4 piperazinil-1)-2-etoxi7-5 tiazol (B 1194),
- metil-4/-(fenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 tiazol (B 1216),
- metil-4/-10-metoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 toazol (B 1223),
- metil-4/-(p-fluorofenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 tiazol (B 1227),
- metil-4/-/-(cloro-4 metil-2 fenil)-4 piperazinil-17-2 etoxi7-5 tiazol (B 1259),
- metil-4 (10-fluorofenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 tiazol (B 1305),
- metil-4/-/-(cloro-5 metil-2 fenil)-4 piperazinil-17-2 etoxi7-5 tiazol (B 1313),
- metil-4/-(m-etoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi/--5 tiazol (B 1325),
- metil-4/-(o-propoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 tiazol (B 1342),
- metil-4/-/-(cloro-6 metil-2 fenil)-4 piperazinil-17-2 etoxi7-5 tiazol (B 1366),
- metil-4/-(o-hidroxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi7-5 tiazol (B 1430).

Agrupámos no Quadro 1 os dados principais que dizem respeito aos produtos sintetizados nos exemplos 1 a 12.

Ref: PH/SG - H 15252/119

CN1C(=O)SC1=O

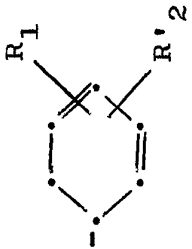
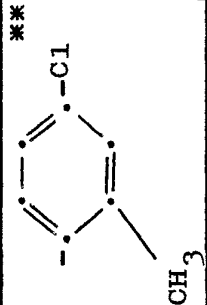
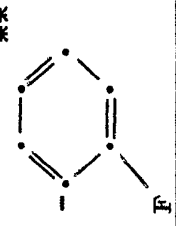
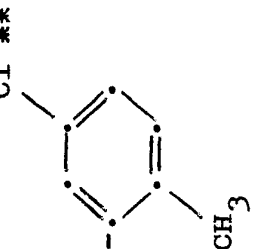
Exem- plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente(s) de recristalização
2	1194	*** 	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O S	444,34	> 140	AcOEt (lavagem A)
3	1216	*** 	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O S	412,81	> 110	IPA/EtOH (1/9)

QUADRO No. 1 (Cont.)

Exem- plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente(s) de recristalização
4	1223	*** 	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₃ N ₃ O ₂ S	442,82	115	Acetona (lavagem)
5	1227	*** 	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₃ F N ₃ O S	430,79	> 100	IPA/AcOEt (85/15)
1	1258	*** 	C ₁₈ H ₂₈ Cl ₃ N ₃ O ₂ S	456,85	> 170	IPA/Pentano



QUADRO No. 1 (Cont.)

Exem- plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente(s) de recristalização
6	1259		C ₁₇ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O S	424, 82	> 95	IPA/Pentano
7	1305		C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ F N ₃ O S	394, 34	> 100	IPA/Pentano (95/5)
8	1313		C ₁₇ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O S	424, 82	> 170	IPA/Pentano

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119

QUADRO No. 1 (Cont.)

Exem- plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente(s) de recristalização
9	1325		C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	420,40	> 120	EtOH
10	1342		C ₁₉ H ₂₈ Cl N ₃ O ₂ S	379,96	178	IPA/Hexano (2/1)
11	1366		C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O S	388,35	> 120	IPA/Hexano Et ₂ O/AcOEt
12	1430		C ₁₆ H ₂₂ Cl N ₃ O ₂ S	355,89	180	I.P.A./Hexano (3/1)

1 Etapa 1: Síntese de (metil-4 tiazoluloxi-5)-3 propanediol-
-1,2 acetónido

5 6,17 g (0,268 mol) de sódio são adicionados a 430 ml de glicerol acetónido. Após 3 h 30 à temperatura ambiente e 1 h 30 a 50°C, 36,8 g (0,207 mol) de bromo-5 metil-4 tiazol são introduzidas e o meio de reação aquecido durante 7 h a 110°C.

10 O bromo-5 metil-4 tiazol pode ser obtido seguindo o processo experimental descrito nas fases 1 e 2 do exemplo 1.

Após filtração do meio, retomado pelo diclorometano, depois da concentração sob pressão reduzida. O composto é purificado por destilação fraccionada sob vácuo.

15 $Eb/_{0,4 \text{ mbar}} = 95 - 100^\circ X$

27,5

n_D : 1,5010

20 RMN $^1H(CCl_4)$ (δ ppm)

δ H Tiazol	2 CH ₂ -CH	CH ₃ Tiazol	2 CH ₃ acetónido
8,20	3,45-4,50	2,30	1,35
(s, 1H)	(m, 5H)	(s, 3H)	(s, 6H)

25 Etapa 2: Síntese de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3-propanediol 1,2.

30 400 ml de ácido clorídrico aquoso 1N são adicionados a uma solução que contém 30 g (0,31 mol) de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3 propanediol-1,2 acetónido obtido na etapa 1 em 1600 ml de metanol à temperatura ambiente.

O meio reaccional é agitado durante 15 h.

35 Após concentração a seco sob pressão reduzida do meio, o cloridrato é cristalizado numa mistura de isopropanol e de éter etílico. A base é libertada por adição de uma solução de bicarbonato de sódio a 10 %, de-

Al. G.
~~XXXXXXXX~~

pois purificada por recristalização numa mistura de acetato de etilo e de pentano (80/20). Obtém-se 19,1 g de cristais brancos.

$$F_{BK} = 72 - 73^{\circ}\text{C}$$

$$[\alpha]_{D}^{20} \text{ (DMSO)} \text{ (} \delta \text{ ppm)}]$$

δ H Tiazol	CH-OH	-CH ₂ -OH	CH ₂ /CH	CH ₃ Tiazol
8,45	5	4,65	3,25-4,20	2,25
(s, 1H)	(d, 1H)	(t, 1H)	(m, 5H)	(s, 3H)

Etapa 3: Síntese de metil-4 tiazoliloxi-5)-3 epoxi-1,2 propano

12,2 g (0,07 mol) de azodicarboxilato de etilo são adicionados gota a gota a uma solução contendo 10 g (0,053 mol) de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3 propanediol-1,2 obtido na etapa 2, e 14 g (0,053 mol) de trifenil fosfina em 200 ml de tolueno à temperatura ambiente.

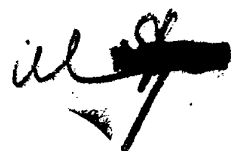
O meio de reacção é aquecido durante 10 h a 70°C.

Após cristalização selectiva de dicarboxihidrazina e do óxido de trifenil fosfina, por adição de pentano no meio reaccional, o filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida e o (metil-4 tiazoliloxi-5)-3 epoxi-1,2 propano é purificado por cromatografia sobre coluna de gelo de sílica (AcOEt). Obtém-se 6,75 g de epóxido, sob a forma de um óleo amarelo pálido.

I.R. : 3 080 cm⁻¹, 1 560 C = C, 1 260 C-O 840 C-O
 Tiazol Tiazol^C = N Tiazol Epoxido

RNM ¹H(DMSO) (δ ppm)

δ H Tiazol	CH ₂ /CH	CH ₃ Tiazol
8,4	2,6-4,5	2,2
(s, 1H)	(m, 5H)	(s, 3H)



Etapa 4: Síntese de monoclóridrato de (o-propoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1395).

2,5 g (0,0113 mol) de o-propoxifenil piperazina são adicionados gota a gota a uma solução que contém 1,94 g (0,0113 mol) de (metil-4 tiazoliloxi-5)-3 epoxi-1,2 propano obtido na etapa 3 em 90 ml de etanol à temperatura ambiente.

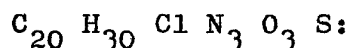
O meio de reacção é aquecido a 40°C durante 21 h.

O solvente é eliminado por destilação sob pressão reduzida. Obtém-se um óleo.

O monoclóridrato é obtido por adição de uma quantidade estequiométrica de uma solução etanólica de ácido clorídrico previamente doseado, numa solução etanólica de base, arrefecida por um banho de gelo. Após 1 h de agitação e eliminação do etanol por destilação sob pressão reduzida, o produto é cristalizado numa mistura de éter etílico e de acetona, depois recristalizado na acetona.

Obtêm-se cristais brancos: 3,21 g.

$$F_{BK} = 144-145^{\circ}\text{C}$$

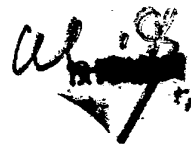


Calc. % C 56,13 H 7,07 N 9,82

Encont.% C 56,50 H 7,01 N 9,80

RMN ^1H (DMSO) (ppm)

OH (m, 1H)	H Tiazol (s, 1H)	H Fenil ("s", 4H)	CH ₂ -O (m, 2H)
CH ₂ N CH ₂ piperazina CH	CH ₃ Tiazol	CH ₂ propoxi	CH ₂ propoxi
CH ₂ 3,4 (m, 13H)	2,2 (s, 3H)	1,7 (m, 2H)	1 (t, 3H)



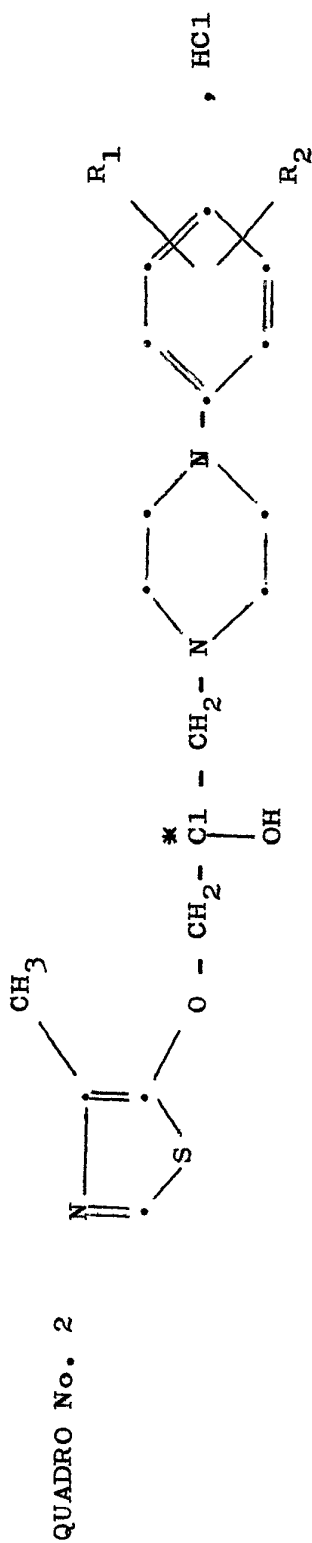
1

EXEMPLOS 14 a 24

Utilizando os processos experimentais análogos aos descritos no exemplo 13, e que o técnico facilmente encontrará, preparam-se os seguintes compostos:

- 5
- (o-etoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1392),
 - (o-hidroxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1396),
 - 10 - [-(cloro-4 metil-2 fenil)-4 piperazinil-1]-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1406),
 - (o-isopropoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1429),
 - (o-isobutoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1431),
 - 15 - (m-trifluorometilfenil-4-piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1489),
 - (o-metoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1510),
 - 20 - (o-pentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1525),
 - (m-clorofenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1548),
 - 25 - (o-isopentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1552),
 - (o-neopentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1562),

30 Agrupámos no Quadro 2 as fórmulas e as principais propriedades físicas que respeitam aos produtos sintetizados nos exemplos 13 a 24.



Exem- plo	B	R ₁	Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente de recristalização
14	1392		C ₁₉ H ₂₈ Cl N ₃ O ₃ S	413,97	149 - 151	Acetona
13	1395		C ₂₀ H ₃₀ Cl N ₃ O ₃ S	427,99	144 - 145	Acetona

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119

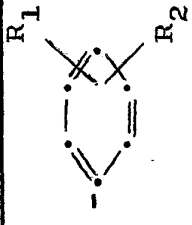
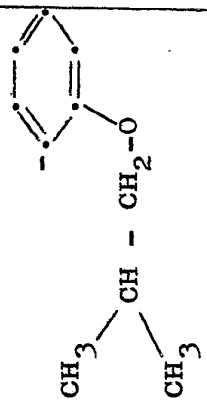
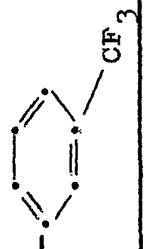
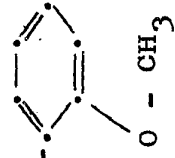
QUADRO No. 2 (Cont.)

Exem plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente de recristalização
15	1396		C ₁₇ H ₂₄ Cl N ₃ O ₃ S	385,91	110	EtOH/pentano
16	1406		C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ F N ₃ O ₂ S	418,38	162 - 163	Acetato de etilo
17	1429		C ₂₀ H ₃₀ Cl N ₃ O ₃ S	427,99	174 - 176	Acetato de etilo I.P.A.

63.151

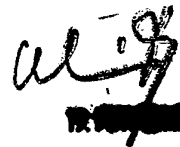
Ref: PH/SG - H 15252/119

QUADRO No. 2 (Cont.)

Exem plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente de recristalização
18	1431		C ₂₁ H ₃₂ Cl N ₃ O ₃ S	442,02	170 - 171	Acetona/I.P.A.
19	1489		C ₁₈ H ₂₃ Cl F ₃ N ₃ O ₂ S	437,91	132 - 134	AcOEt
20	1510		C ₁₈ H ₂₆ Cl N ₃ O ₃ S	399,93	120 - 122	AcOEt/I.P.A. (15/1)

QUADRO No. 2 (Cont.)

Exem plo	B		Fórmula bruta	PM	F _{BK} (°C) sublimação	Solvente de recristalização
21	1525		C ₂₂ H ₃₄ Cl N ₃ O ₃ S	456,04	134 - 136	AcOEt
22	1548		C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	404,35	124 - 126	AcOEt
23	1552		C ₂₂ H ₃₄ Cl N ₃ O ₃ S	456,04	120 - 122	AcOEt
24	1562		C ₂₂ H ₃₄ Cl N ₃ O ₃ S	456,04	166 - 168	AcOEt



1 A toxicidade e as propriedades farmacológicas dos produtos de fórmula (I) foram testados e os resultados obtidos são descritos a seguir:

5 I. Toxicidade aguda no rato.

Princípio da medida.

Os produtos foram misturados por via oral em dose única num rato macho com o peso médio de 22 g. A mortalidade foi registada após um período de observação de 14 dias.

Os resultados são expressos sob forma de dose letal 50 (DL 50): dose teórica em mg.kg^{-1} , por via oral, que provoca a morte de 50 % dos animais.

15 Resultados

Eles são preferidos no quadro 3. A maior parte das moléculas têm uma DL 50 superior a 1g.kg^{-1} . São pois, produtos pouco tóxicos após uma única administração.

20 II. Determinação da actividade alfa-bloqueante sobre canal diferente isolado de uma ratazana

Princípio

A estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos postsinápticos pela noradrenalina provoca a contração do canal diferente isolado.

Determina-se a concentração de produto em presença da qual é necessário multiplicar por dois a concentração de noradrenalina para obter o mesmo efeito que na ausência do referido produto. O logaritmo mudado o sinal desta concentração constitui a pA_2 dos produtos.

30 Resultados

Os valores dos pA_2 referidos no quadro 4 mostram que os produtos se comportam como antagonistas competitivos da noradrenalina ao nível dos receptores alfa-adrenérgicos.

A sua actividade alfa-bloqueante é impor-

1 tante visto que ela aparece em fracas concentrações entre
10⁻⁶ M e 10⁻⁸ M.

III. Determinação da actividade adrenolítica " in vivo"
 na ratazana

5 Princípio da medida

 A injeção intravenosa da noradrenalina
(0,4 mg.kg⁻¹) na ratazana macho vigília provoca a morte
de 100 % dos animais. A administração prévia de uma sub-
10 tância com propriedade alfa-bloqueante permite reduzir es-
ta toxicidade.

Resultados

 Os resultados são expressos a forma de
dose eficaz 50 (DE 50), dose em mg.kg⁻¹, que protege 50 %
15 dos animais (quadro 5). Os produtos B 1258, B 1242,
B 1392, B 1395, B 1396, B 1429 e B 1431, B 1510,
B 1525, B 1548 e B 1552 revelam-se particularmente muito
activos no animal íntegro, confirmando assim a sua acção
evidenciada in vitro.

20 IV. Determinação da actividade inibidora de hipertensão
 arterial no coelho

Princípio da medida

 A pressão arterial é medida por catete-
rismo da carótida esquerda, no coelho macho anestesiado. O
25 aumento de pressão arterial é induzida por uma injeção
intra-venosa de noradrenalina. Esta hipertensão pode ser
inibida por administração prévia de moléculas de potencial
alfa-bloqueante.

 Apenas os compostos B 1216, B 1258,
30 B 1305, B 1342, B 1392, B 1395 e B 1431 foram experimen-
tados neste modelo.

Resultados

 São apresentados no quadro 6 sob forma
de dose inibidora 50 % (DI 50) definida como sendo a dose
35 de produto que, administrada em I.V., inibe em 50 % a hi-
perpressão arterial induzida pela noradrenalina. O compos-

to B 1395 é particularmente eficaz com uma dose activa inferior a 1 mg.kg^{-1} .

V. Determinação da actividade cardiovascular

Princípio da medida.

Os efeitos cardiovasculares de três produtos foram procurados na ratazana anestesiada com pentobarbitol e colocada sob respiração artificial. A pressão arterial femural e a frequência cardíaca são registadas com a ajuda de material GOULDBRUSH.

Os produtos são administrados por via intra-venosa em doses crescentes. Três animais são testados por produto. A dose que provoca uma baixa de pressão arterial média de 25 % (DE 25) foi avaliada por cada produto e comparada à Nicardipina 1 a 5 min. após administração.

Resultados

Os produtos têm efeitos hipotensores dose-dependentes mas que não afectam ou pouco afectam a frequência cardíaca (quadro 7). O mais hipotensor em termos de dose eficaz é B 1395 (DE 25 a $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os DE 25 avaliados 5 min. após a injeção permitem situar o potencial hipotensor dos produtos B 1395, B 1396, B 1431 e B 1552 ao nível da Nicardipina.

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119


QUADRO No. 7 :

Produtos	Pressão arterial : Hipertensão		Frequência cardíaca Efeito máximo em %
	DE 25 % a 1 minuto (mg.kg ⁻¹ I.V.)	DE 25 % a 5 minutos (mg.kg ⁻¹ I.V.)	
B 1258	0,8	1	- 5,6
B 1392	0,024	0,048	- 11,2
B 1395	0,004	0,1	- 4
B 1396	0,008	0,06	0
B 1429	0,016	0,03	- 5,1
B 1431	0,1	0,24	- 12



QUADRO No. 7 : (Cont.)

Produtos	Pressão arterial : Hipertensão		Frequência cardíaca Efeito máximo em %
	DE 25 % a 1 minuto (mg.kg ⁻¹ I.V.)	DE 25 % a 5 minutos (mg.kg ⁻¹ I.V.)	
B 1510	0,01	0,01	- 16
B 1525	0,04	0,04	- 8
B 1552	0,12	0,25	- 7,9
NICARDIPINA	0,0015	0,2	0

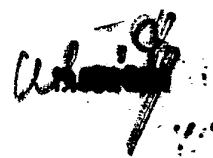
63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119



Os dados deixam prever uma boa actividade terapêutica dos compostos de fórmula (I) nas manifestações cardiovasculares ligadas à hiperactividade do sistema nervoso simpático de tipo alfa-adrenérgico.

Mod. 71 - 20.000 ex. - 90/08



Quadro 3: Toxicidade aguda dos diferentes compostos por via oral no rato

Código B	B.1194	B.1216	B.1223	B.1227	B.1258	B.1259	B.1305	B.1313	B.1325	B.1342	B.1366	B.1393
D.L.50 mg.kg ⁻¹	> 1000	> 1000	> 1000	1000	> 1000	630	> 1000	770	> 1000	> 1000	740	260

Código B	B.1395	B.1396	B.1406	B.1429	B.1430	B.1431	B.1489	B.1510	B.1525	B.1548	B.1552	B.1562
D.L.50 mg. Kg ⁻¹	515	315	515	428	305	1000	> 1000	235	> 1000	> 500	> 1000	> 1000

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119

QUADRO 4: Actividade alfa-bloqueante dos produtos face à noradrenalina sobre canal diferente isolado da ratazana

Código B	B.1194	B.1216	B.1223	B.1227	B.1258	B.1259	B.1305	B.1313	B.1325	B.1342	B.1366	B.1392
PA ₂	5,59	7,05	6,57	≤6	7,80	5,87	7,09	7,09	6,09	7,79	≤6	7,88

Código B	B.1395	B.1396	B.1406	B.1429	B.1430	B.1431	B.1489	B.1510	B.1525	B.1548	B.1552	B.1562
PA ₂	7,70	6,50	6,40	8,34	6,64	8,13	--	7,67	8,10	--	7,64	--

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119



Quadro 5: Actividade adrenalítica dos produtos face ao efeito letal da noradrenalina na ratazana (D.E. 50 = dose eficaz 50 %)

Código B	B.1194	B.1216	B.1223	B.1227	B.1258	B.1259	B.1305	B.1313	B.1325	B.1342	B.1366	B.1392
D.E.50 mg.kg ⁻¹	200	33	13	30	6,5	45	35	109	49	4,0	100	0,3

Código B	B.1395	B.1396	B.1406	B.1429	B.1430	B.1431	B.1489	B.1510	B.1525	B.1548	B.1552	B.1562
D.E.50 mg.kg ⁻¹	0,2	0,6	0,1	0,5	8,3	0,4	59,7	0,52	1,27	15,8	1,55	—

63.151

Ref: PH/SG - H 15252/119

Mod. 71 - 20.000 ex. - 90/08

35 30 25 20 15 10 5 1

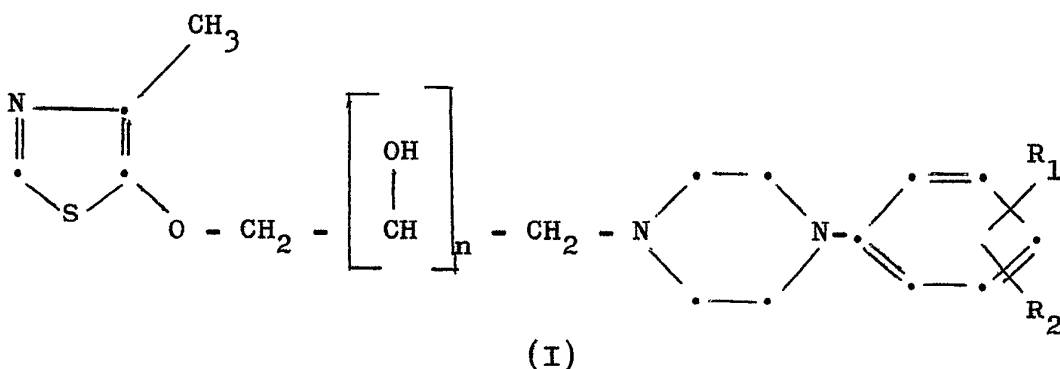
Quadro 6:

Código B	B.1194	B.1216	B.1223	B.1227	B.1258	B.1259	B.1305	B.1313	B.1325	B.1342	B.1366	B.1392
D.I.50 mg.kg ⁻¹	---	> 3	---	---	5,6	---	3,0	---	---	7,3	---	2,6

Código B	B.1395	B.1396	B.1406	B.1429	B.1430	B.1431
D.I.50 mg.kg ⁻¹	0,2	---	---	---	---	---

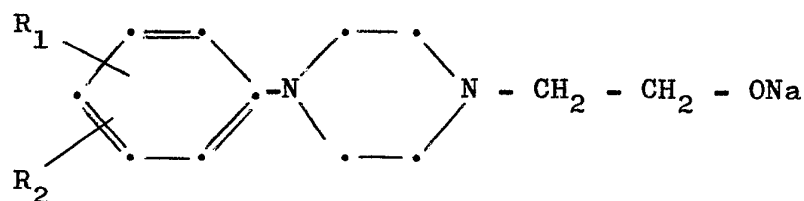
= R E I V I N D I C A Ç Õ E S =

1ª - Processo para a preparação de derivados de metil-4-tiazol de fórmula geral:

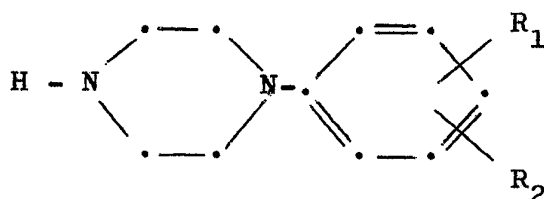


em que n é igual a 0 ou 1 e R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e são escolhidos de entre um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio, um grupo hidroxil, um grupo trifluorometil, um grupo alquilo possuindo entre 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcoxi possuindo entre 1 a 5 átomos de carbono; e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico caracterizado por:

- no caso em que n é igual a 0, se realizar a reacção de condensação do bromo-5-metil-4-tiazol sobre o sal de sódio de um amino-2-etanol de fórmula



- no caso em que n é igual a 1, se realizar a reacção de (metil-4-tiazoliloxi-5-)-3-epoxi-1,2 propano sobre uma aril-4-piperazina de fórmula



em que R_1 e R_2 têm o mesmo significado definido antes.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o bromo-5-metil-4-tiazol ser obtido por:

bromação de amino-2-metil-4-tiazol em condições que permitem a obtenção do amino-2-bromo-5-metil-4-tiazol e desaminação de amino-2-bromo-5-metil-4-tiazol.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o (metil-4-tiazoliloxi-5)-3-epoxi-1,2- propano ser obtido por:

- a) reação do sal de sódio de glicerol acetinida sobre bromo-5-metil-4-tiazol;
- b) hidrólise ácida do composto assim obtido em condições que permitem a obtenção de (metil-4-tiazoliloxi-5)-3-propanodiol-1,2; e
- c) reação do composto obtido na etapa b) com azodicarboxilato de etilo e trifenil fosfina.

4ª - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por no caso em que n é igual a 0 se preparar os derivados seguintes:

- metil-4/-(m-trifluorometilfenil-4-piperazinil-1)-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1194),
- metil-4/-(fenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1216),
- metil-4/-(o-metoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1223),
- metil-4/-(p-fluorofenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1227),
- metil-4/-(cloro-4 metil-2 fenil)-4 piperazinil-1-7-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1259),
- metil-4/-(o-fluorofenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-7-5 tiazol (B 1305),
- metil-4/-(cloro-5 metil-2 fenil)-4 piperazinil-1-7-2 etoxi-5 tiazol (B 1313),

AL-8
MAY 1968

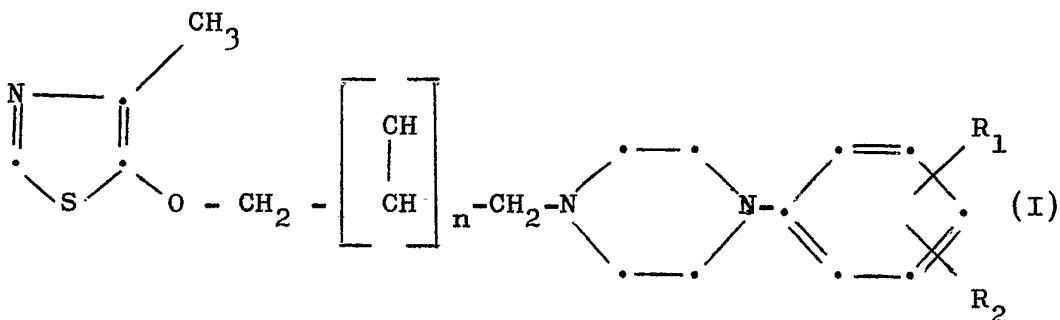
- 1 - metil-4/-(m-metoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-5
tiazol (B 1325),
- metil-4/-(o-propoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-5
tiazol (B 1342),
5 - metil-4/-(cloro-6 metil-2 fenil)-4 piperazinil-1-7-2
etoxi-5 tiazol (B 1366),
- metil-4/-(o-hidroxifenil-4 piperazinil-1)-2 etoxi-5
tiazol (B 1430),

10 5ª - Processo de acordo com uma das
reivindicações 1 a 3, caracterizado por no caso em que n
é igual a 1 se preparar os derivados seguintes:

- (o-etoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 oxi-5 tiazolil)-1 propanol-2 (B 1392),
15 - (o-hidroxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 oxi-5-tiazolil)-1 propanol-2 (B 1396),
- /-(cloro-4 metil-2 fenil-4) piperazinil-1-7-3 (metil-4 oxi-5 tiazolil)-1 propanol-2 (B 1406),
- (o-isopropoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 oxi-5 tiazolil)-1 propanol-2 (B 1429),
20 - (o-isobutoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 oxi-5 tiazolil)-1 propanol-2 (B 1431),
- (m-trifluorometilfenil-4-piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1489),
25 - (o-metoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1510),
- (o-pentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1525),
- (m-clorofenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1548),
30 - (o-isopentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1552),
- (o-neopentoxifenil-4 piperazinil-1)-3 (metil-4 tiazoliloxi-5)-1 propanol-2 (B 1562).

35 6ª - Processo para a preparação de

uma composição farmacêutica útil no tratamento de doenças cardiovasculares ligadas a uma hiperactividade do sistema nervoso simpático de tipo α -adrenérgico caracterizado por se incorporar, pelo menos, um derivado de metil-4-tiazol de fórmula geral:



em que n é igual a 0 ou 1 e R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e são escolhidos de entre um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um grupo hidroxil, um grupo trifluorometil, um grupo alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcoxi possuindo 1 a 5 átomos de carbono ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico num excé farmacêuticamente aceitável.

7^a - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar uma dose unitária contendo entre 2 a 200 mg de composto activo.

Lisboa, ~~17.08.1968~~

Por INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES
APPLIQUEES (I.R.C.E.B.A.)

O AGENTE OFICIAL

VASCO MARQUES LEITE
Agente Oficial
da Propriedade Industrial
Cantório - Arco da Conceição, 3, 1.º - 1100 LISBOA