INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 568437 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D249/12 A A61K031/41 B
A61K031/495 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1993.04.26

(30) *Prioridade:* 1992.04.28 US 875044

(43) *Data de publicação do pedido:*
1993.11.03

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.02.21

(73) *Titular(es):*
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US

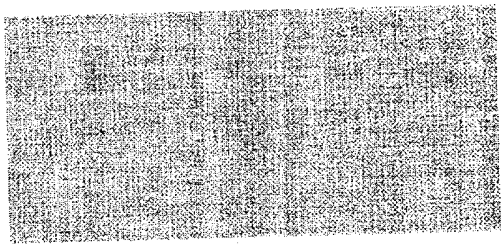
(72) *Inventor(es):*
ROBERT F. MAYOL US
GEORGE M. LUKE US

(74) *Mandatário(s):*
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS ANTIDEPRESSORES 3-HALOFENILPIPERAZINIL-PROPÍLICOS DE TRIAZOLONAS E TRIAZOLDIONAS SUBSTITUÍDAS

(57) *Resumo:*

DERIVADOS ANTIDEPRESSORES 3-HALOFENILPIPERAZINIL-PROPÍLICOS DE TRIAZOLONAS E TRIAZOLDIONAS SUBSTITUÍDAS



259

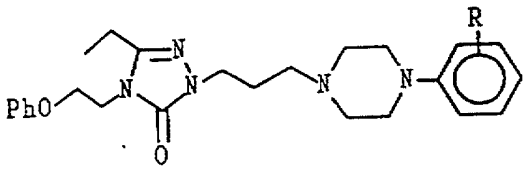
Descrição

"Derivados antidepressores 3-halofenilpiperazinil-propílicos de triazolonas e triazoldionas substituídas"

Antecedentes da invenção

A presente invenção diz respeito a compostos carbonados heterocíclicos de 1,2,4-triazol, à sua preparação, às suas transformações metabólicas e à sua utilização. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a análogos de ceto e triazoldiona da nefazodona como agente antidepressor.

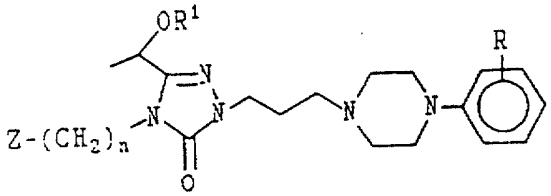
A nefazodona constitui um membro de uma série de compostos com estrutura (1) conforme descrito por Temple, Jr., et al. em U.S. 4 338 317.



(1)

A nefazodona (R é meta-cloro) tem sido estudada exaustivamente sob o ponto de vista clínico como um agente antidepressor.

Uma via metabólica principal para a nefazodona e análogos afins envolve a hidroxilação do átomo de carbono α do grupo etilo ligado à posição 5 do anel da triazolona. Estes compostos antidepressores, bem como determinados derivados etéreos e ésteres, foram descritos e reivindicados na patente de invenção norte-americana N.° 4 613 600 como estrutura (2).



(2)

258

Nestes compostos, o símbolo Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo fenóxi e o símbolo R^1 representa, inter alia, um radical alquilo ou acilo.

A patente de invenção norte-americana N.º 4 338 317 descreve triazolonas 1,2,4-fenoxietil-substituídas com propriedades antidepressoras tipidificadas por 2--[3-[4-(3-cloro-fenil)-1-piperazinil]-propil)-5-etil-4-(2-fenoxietil)-2H-1,2,4-triazol--3-(4H)-ona.

Estes compostos diferem estruturalmente dos da presente invenção. Além disso, os ensinamentos deste documento incitam o técnico da especialidade a estudar as diferentes possibilidades para a posição e a natureza do substituinte representado pelo símbolo R no grupo fenilo ligado à posição 4 da piperazina de nefazodona e não a natureza e a posição de um substituinte na posição 1 do anel da 1,2,4--triazolona.

O documento US 4 613 600 descreve 2-[3-[4-(3-Halofenil)-1-piperazinil]--propil]-5-(1-hidroxietil)-2,4-triazol-3-onas e compostos muito afins que constituem agentes psicotrópicos que são promissores como antidepressores em virtude dos seus perfis de afinidade de ligação ao sítio do receptor e farmacologia animal.

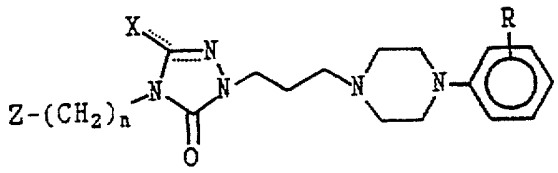
Estes compostos diferem estruturalmente dos compostos de acordo com a presente invenção. De facto, este documento constitui um estudo de natureza do substituinte no grupo do anel triazol da nefazodona e incita o técnico da especialidade a estudar outros substituintes possíveis sobre o anel aromático na posição 4 da piperazina tal como no documento da patente de invenção norte--americana N.º 4 338 317.

Sumário e Descrição Pormenorizada da Invenção

A presente invenção diz respeito a compostos de Fórmula geral I e aos seus

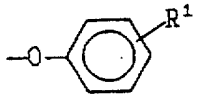
258

sais de adição de ácido e/ou hidratos.

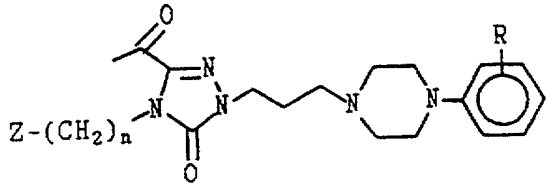


I

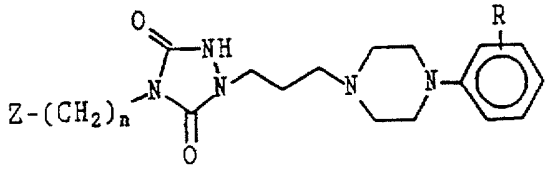
Na fórmula estrutural anterior o símbolo R representa um átomo de halogéneo, de preferência cloro, ou um grupo trifluorometilo; o símbolo Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral



na qual o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alcoxi C_1-C_4 e trifluorometilo; e o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 4. O símbolo X representa ou um átomo de oxigénio, que proporciona o radical carbonilo, ou um grupo acetilo. As linhas simples ou a ponteado representam quer uma ligação covalente simples ou uma ligação dupla. Os compostos de fórmula geral I existem, deste modo, em duas subclasses estruturais, Ia e Ib.



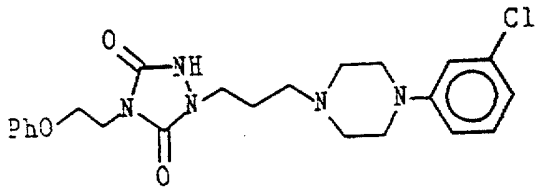
Ia



Ib

258

Os compostos de fórmula geral I resultam de investigações do metabolismo do fármaco antidepressor nefazodona. Observaram-se níveis sanguíneos de um novo metabolito principal não caracterizado de nefazodona após a administração de nefazodona a seres humanos e a animais (ratos e cães). Não se observou qualquer indicação deste metabolito circulante em amostras de urina ou da bílis. Subsequentemente, isolou-se e identificou-se este novo metabolito principal como tendo a estrutura seguinte:



Metabolito de nefazodona-triazoldiona
XIb

No seu aspecto mais lato, a presente invenção diz respeito a uma variação estrutural na posição 5 do anel da 3H-1,2,4-triazol-3-ona de nefazodona e aos seus análogos afins. Os compostos de acordo com a presente invenção são caracterizados pela substituição do grupo etilo na posição 5 por um grupo acetilo (Ia) ou pela transformação da posição 5 num radical carbonilo (Ib). A presente invenção diz igualmente respeito à descoberta de que os compostos de acordo com a presente invenção constituem agentes psicotrópicos que apresentam efeitos selectivos sobre o sistema nervoso central os quais se encontram associados com uma actividade antidepressora útil. Os compostos mais vantajosos da presente série têm as estruturas de fórmula XIb.

Para fins médicos, preferem-se os sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, sais esses em que o anião não contribui

258

significativamente para a toxicidade ou a actividade farmacológica do catião orgânico. Os sais de adição de ácido são obtidos quer mediante reacção de uma base orgânica de estrutura I com um ácido inorgânico ou orgânico, de preferência por contacto em solução, ou por quaisquer dos métodos convencionais pormenorizados na literatura e disponíveis para um técnico da especialidade. Exemplos de ácidos orgânicos úteis são ácidos carboxílicos, tais como ácido maleico, ácido acético, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido pamóico, ácido ciclâmico ou ácido tânico; ácidos inorgânicos úteis são halogenidrácidos tais como HCl, HBr, HI; ácido sulfúrico, ácido fosfórico.

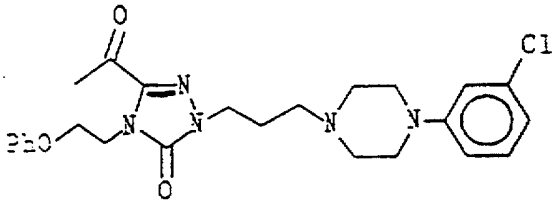
Os compostos de fórmula geral I constituem agentes farmacológicos úteis com propriedades psicotrópicas. A este respeito exibem efeitos selectivos sobre o sistema nervoso central os quais se encontram associados com uma actividade antidepressora. Os efeitos são demonstrados por meio das características de ligação convencionais in vitro em certos sistemas de ensaio do sítio do receptor do CNS e num modelo escolhido in vivo que se verificou ser correlativo da actividade antidepressora associada com os agentes estruturalmente afins, nefazodona e o seu metabolito de 5-hidroxietilo.

Especificamente, a nefazodona-triazoldiona (XIb, "neftriazoldiona") foi ensaiada comparativamente com a nefazodona e o metabolito de 5-hidroxietilo ("OH-nefazodona"). Ambos estes agentes possuem propriedades antidepressoras úteis (Cf: US 4 338 317 e US 4 613 600). De acordo com o ensaio de ligação in vitro, a nef-triazoldiona apresenta afinidade para os receptores da serotonina conforme o fazem a nefazodona e a OH-nefazodona. De maneira análoga, a nef-triazoldiona foi relativamente inactiva em relação à ligação do receptor da

dopamina, à ligação do receptor colinérgico e à ligação do alfa-receptor, encontrando-se de uma maneira geral estas actividades de ligação entre as da nefazodona e da OH-nefazodona. A ligação da nef-triazoldiona aos receptores tipo 2 da serotonina não era tão robusta como tanto a nefazodona e a OH-nefazodona; no entanto, a nef-triazoldiona apresentava uma afinidade inferior nos sítios de ligação do alfa-receptor do que os dois compostos de referência. A última observação é significativa na medida em que os agentes com afinidade reduzida para os receptores alfa em relação aos receptores de tipo 2 da serotonina são menos propensos a elicitar determinados efeitos secundários indesejáveis, tais como a sedação e o abaixamento da tensão arterial. Deste modo. A triazoldiona, um representante dos presentes compostos de fórmula XIb, apresentava um perfil de ligação semelhante ao de agentes antidepressores afins.

Determinou-se a eficácia da nef-triazoldiona nos sítios do receptor de tipo 2 da serotonina in vivo mediante exame do seu efeito agudo num modelo de rato com base na DOI mediada por 5-HT_2 (quimicamente, resposta aos abanões da cabeça induzidos por 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano). Cf: Bedard e Pycock, Neuropharmacology 16: 663-670 (1977). Produziu-se uma inibição modesta da resposta aos abanões da cabeça induzidos por DOI e a este respeito verificou-se que o composto de fórmula XIb era menos potente do que tanto a nefazodona como a OH-nefazodona neste ensaio in vivo. Estes resultados eram comparáveis às potências de ligação in vitro dos compostos em estudo para os receptores de tipo 2 da serotonina. Deste modo, os resultados in vivo que se correlacionam com a ligação selectiva in vitro são indicativos de efeitos antidepressores úteis após a administração sistémica destes compostos.

Relativamente aos compostos de fórmula geral Ia (5-acetil-triazolonas), os dados experimentais indicam que eles constituem precursores metabólicos dos compostos de triazoldiona de fórmula Ib. Utilizando uma preparação microsomal de fígado humano in vitro com "ceto-nefazodona" (Fórmula XIa) como substrato numa experiência de conversão de metabolito,



ceto-nefazodona
XIa

produziu-se e isolou-se a nefazodona triazoldiona (XIb).

O exame das cromatografias de HPLC do plasma de cães a que foi administrada nefazodona mostra pequenas quantidades de um composto com os mesmos tempos de retenção de HPLC que a ceto-nefazodona. A semelhança dos tempos de retenção de HPLC tanto para a ceto-nefazodona como para o fármaco principal nefazodona em muitos sistemas de HPLC, bem como a pequena quantidade do composto complicam a detecção deste metabolito putativo. Conforme demonstrado com as experiências de enzima de fígado in vitro, pode esperar-se que os compostos de fórmula Ia actuem como precursores metabólicos para os compostos de fórmula Ib após administração sistémica e circulação pórtica. Tal como os precursores dos compostos de fórmula Ib, os compostos de fórmula Ia possuem inerentemente actividade antidepressora útil.

Um outro aspecto, por consequência, da presente invenção é proporcionar um método de tratamento de um mamífero afectado com depressão que compreende a

258

administração sistémica ao referido mamífero de uma quantidade antidepressora terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula geral I ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. A utilização e a administração dos compostos de acordo com a presente invenção é considerada como sendo efectuada pela mesma maneira que para os fármacos de referência nefazodona ou trazodona. Uma dose antidepressora eficaz encontra-se compreendida entre 1 e 40 mg/kg de peso do corpo com uma dosagem dependente dos efeitos pretendidos, modo de administração e, em certa medida, do composto de fórmula I particular escolhido. Uma gama de dosagem preferida encontra-se compreendida entre 5 e 10 mg/kg de peso do corpo. A administração sistémica refere-se a administração oral, sublingual, bucal, trandérmica, transnasal, rectal e parentérica (isto é intramuscular, intravenosa e subcutânea). De uma maneira geral, verificar-se-á que, quando se administra por via oral um composto de acordo com a presente invenção, se torna necessária uma quantidade maior do agente activo para produzir o mesmo efeito do que quando se administra por via parentérica uma quantidade mais pequena. De acordo com uma boa prática clínica, prefere-se ser administrar os presentes compostos para um nível de concentração que produzirá efeitos antidepressores eficazes sem provocar efeitos secundários prejudiciais ou adversos.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados para fins antidepressores quer como agentes terapêuticos individuais ou sob a forma de misturas com outros agentes terapêuticos. Terapeuticamente, administra-se de uma maneira geral os presentes compostos sob a forma de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade antidepressora de um composto de fórmula geral I ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou um

seu hidrato e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Prefere-se as composições farmacêuticas que proporcionam entre cerca de 1 e 750 mg do ingrediente activo por dose unitária e prepara-se convencionalmente sob a forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, pós, suspensões aquosas ou oleosas, xaropes, elixires e soluções aquosas.

A natureza da composição farmacêutica utilizada dependerá, como é evidente, da via de administrada desejada. Por exemplo, as composições orais podem apresentar-se sob a forma de comprimidos ou cápsulas e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes (por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta ou polivinilpirrolidona), cargas (por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina), lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno-glicol ou sílica), agentes desintegrantes (por exemplo, amido) e agentes molhantes (por exemplo lauril--sulfato de sódio). Utiliza-se soluções ou suspensões de um composto de fórmula geral I com veículos convencionais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para composições parentéricas tais como uma solução aquosa para injecção intravenosa ou uma suspensão oleosa para injecção intramuscular.

Tais composições que têm a limpidez, a estabilidade e a capacidade de adaptação desejadas para utilização parentérica são obtidas mediante dissolução de entre cerca de 0,1% e 10% em peso de um composto de fórmula geral I ou uma das suas formas salinas em água ou um veículo que consiste num álcool alifático polifuncional tal como glicerina, propileno-glicol e os polietileno-glicóis ou as suas misturas. Os polietileno-glicóis consistem numa mistura de polietileno-glicóis não voláteis, normalmente líquidos, que são solúveis tanto em água como em líquidos

258

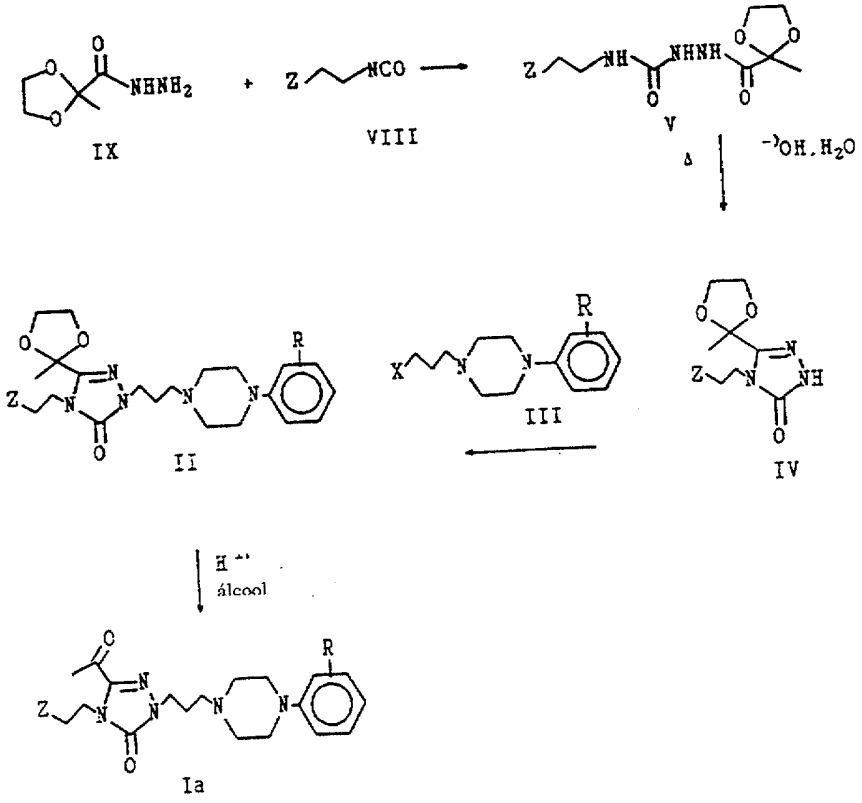
orgânicos e que têm pesos moleculares compreendidos entre cerca de 200 e 1500.

Quando se pretende uma aplicação transnasal, formula-se a composição farmacêutica que contem o composto de fórmula geral I em uma composição farmacêutica que melhora a penetração através da mucosa nasal. Tais formulações utilizam normalmente sais de ácidos gordos do composto de base de fórmula geral I e a sua preparação e o seu uso são bem conhecidas dos técnicos especialistas na arte farmacêutica.

Os processos gerais para a preparação dos compostos de fórmula geral I encontram-se delineados nos Esquemas 1 e 2.

Esquema 1

Preparação dos compostos de Fórmula geral Ia



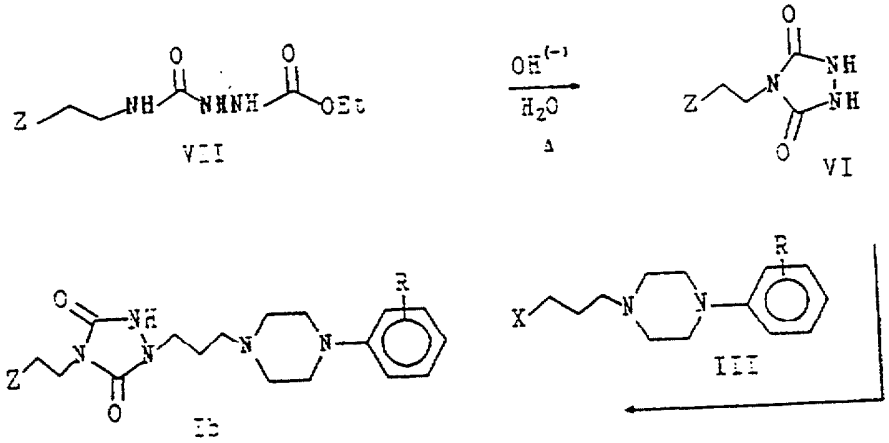
258

No Esquema 1, prepara-se o etileno-cetal da hidrazida do ácido pirúvico de fórmula (IX), mediante tratamento de uma solução alcoólica do etileno-cetal de piruvato de etilo com hidrato de hidrazina; faz-se reagir com um isocianato apropriado de fórmula geral (VIII) no seio de uma solução toluénica para proporcionar o composto intermediário semicarbazida de fórmula geral (V). Fecha-se o anel da samicarbazida no seio de hidróxido aquoso para proporcionar a triazolona-cetal (IV) que se alquila na posição 2 do anel com uma fenilpiperazina de fórmula geral III, tal como 1-(3-cloropropil)-4-(3-clorofenil)-piperazina, para proporcionar o derivado cetálico de fórmula geral (II). A hidrólise dos compostos de fórmula geral II em meio ácido tem como resultado o produto de fórmula geral Ia.

Prepara-se o composto intermediário de fórmula geral (III) de acordo com o processo de síntese descrito na patente da nefazodona de Temple, Jr., et al., US 4 338 317.

Esquema 2

Preparação dos compostos de Fórmula geral Ib



258

No Esquema 2, prepara-se a semicarbazida de fórmula geral VII, mediante o tratamento de uma solução toluénica de um isocianato apropriado de fórmula geral (VIII) com carbazato de etilo; fecha-se o anel em hidróxido aquoso para se obter o intermediário de 1,2,4-triazolidina-3-,5-diona de fórmula geral VI. A alquilação do composto de fórmula geral VI com uma fenilpiperazina (III), tal como 1-(3--cloropropil)-4-(3-clorofenil)-piperazina proporciona o produto de triazoldiona de fórmula geral Ib. A formação de um produto de adição bis-alquilado não constitui um problema já que a sua formação não ocorre numa medida apreciável.

Em ambos estes esquemas de síntese, os símbolos R e Z são os mesmos que foram definidos anteriormente. O símbolo X representa um grupo eliminável sintético orgânico tal como cloro, bromo, iodo, mesilo ou tosilo; todos eles são familiares dos especialistas da síntese orgânica. Os compostos iniciais utilizados para preparar os compostos de fórmula gerais VII e IX são reagentes de síntese comuns e encontram-se disponíveis no comércio ou são preparados facilmente de acordo com processos bem conhecidos dos técnicos da especialidade.

Deve apreciar-se que o composto de fórmula geral Ib pode também ser obtido mediante conversão enzimática (microsomas de fígado humano) de compostos de fórmula geral Ia in vitro. A administração da nefazodona ou de análogos estruturais a mamíferos trará como consequência níveis significativos no plasma dos composto afins de fórmula geral Ib. Por "níveis significativos no plasma" pretende-se significar que esses níveis variam entre uma e várias vezes mais do que os do fármaco principal.

Relativamente à estrutura molecular dos compostos de fórmula geral Ib, a análise espectral de RMN indica que esses compostos existem quase completamente

na forma diona em oposição às formas enólicas.

Descrição de formas de realização específicas

Os compostos que constituem a presente invenção e os seus processos de preparação aparecerão mais completamente a partir de uma consideração dos exemplos seguintes que são dados a título meramente ilustrativo. Todas as temperaturas devem ser entendidas como expressas em graus C a menos que se especifique de outros modo.

As características espectrais de ressonância magnética nuclear (RMN) referem-se a desvios químicos (δ) expressos como partes por milhão (ppm) versus tetrametilsilano (TMS) como referência padrão. A área relativa referida para os diversos desvios nos valores espectrais do RMN do protão correspondem ao número de átomos de hidrogénio de um tipo funcional particular na molécula. A natureza dos desvios quanto à multiplicidade é referida como singuleto largo (bs), singuleto (s), multipleto (m), dupleto (d), dupleto de dupletos (dd) ou quarteto (q). As abreviaturas utilizadas são DMSO-d_6 (deutero-dimetilsulfóxido). $CDCl_3$ (deuterocloroformio) e são de outro modo convencionais. As descrições espectrais de infravermelhos (IV) incluem apenas números de onda de absorção (cm^{-1}) tendo um valor de identificação do grupo funcional. As determinações de IV foram utilizadas recorrendo ao brometo de potássio (KBr) como diluente. As análises elementares encontram-se indicadas como percentagem em peso.

Determinaram-se os pontos de fusão num aparelho de ponto de fusão de Thomas-Hoover e não são corrigidos. Todos os espectros de RMN^{1}H foram registados no espectrómetro de Brucker 360 MHz utilizando TMS como padrão interno. Realizou-se a cromatografia em camada fina (CCF) sobre placas de gel de

sílica previamente revestidas GF (250μ) (Analtech) e visualizaram-se utilizando luz ultravioleta (254 nm). Realizou-se a cromatografia intermitente utilizando gel de sílica finamente dividido (32-63μ) obtido a partir de ICN Biochemicals.

Síntese dos Intermediários

A. Intermediários para a Síntese dos compostos de fórmula geral Ia

Exemplo 1

Etileno-cetal de Hidrazida do Ácido Pirúvico (IX)

Combinaram-se piruvato de etilo (5,09 g, 4,81 mL, 43 mmole) e etileno--glicol (5,39 g, 4,84 mL, 87 mmole) em 4,5 mL benzeno, a que se adicionou mono--hidrato do ácido p-tolueno-sulfónico (113 mg) e agitou-se a mistura resultante à temperatura de refluxo durante 18 horas, sendo a água resultante da reacção recolhida num separador de Dean-Stark. Após concentração in vacuo, retomou-se o óleo amarelo residual em etanol em 40 mL de etanol absoluto, tratou-se com mono--hidrato de hidrazina (3,23 g; 3,13 mL; 65 mmol) e aqueceu-se esta solução reaccional a refluxo durante cerca de 7 horas. A concentração in vacuo proporcionou um produto sólido branco que se recristalizou em cerca de 20 mL de isopropanol para se obter, após secagem in vacuo, o produto cristalino de fórmula IX como 3,65 g (58%) de agulhas brancas, P.F. 120-122°C.

Exemplo 2

Intermediário de Fenoxietil-semicarbazida (V)

Adicionou-se gota a gota no decurso de 6,5 minutos uma solução de nitrito de sódio (9,90 g, 144 mmole) em 30 mL de H_2O a uma mistura bem agitada de cloridrato de 3-fenoxipropionil-hidrazida (28,0 g, 120 mmole) em 155 mL de H_2O e

258

78 mL de tolueno mantendo-se à temperatura de 5° com arrefecimento com banho de gelo. A temperatura subiu para 13°. Após a temperatura ter recuado para 5° agitou-se a mistura durante mais uma hora, adicionou-se Celite® e filtrou-se a mistura através de uma almofada de Celite®. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a fase aquosa com tolueno (2 x 20 ml). Secaram-se os extractos reunidos (Na_2SO_4) e filtraram-se através de uma almofada de $MgSO_4$. Adicionou-se o filtrado toluénico lentamente, gota a gota, sob atmosfera de N_2, a um balão de reacção de 3 tubuladuras de 250 mL mergulhado num banho de óleo aquecido à temperatura de 100°. A azida decompôs-se lentamente e agitou-se e aqueceu-se a solução toluénica até terminar a libertação gasosa.

Arrefeceu-se a solução de isocianato de fórmula VIII até 18° e adicionou-se de uma só vez a cetal-hidrazida do ácido pirúvico (IX; 18,9 g, 129 mmole). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 horas (durante a primeira hora a temperatura da mistura reaccional subiu para 31° antes de baixar). Precipitou um sólido durante este tempo e arrefeceu-se e filtrou-se a mistura espessa resultante. Lavou-se o sólido amarelo com mais tolueno e secou-se in vacuo para se obter 36,1 g (90,5%) de intermediário de semicarbazida de fórmula V, P.F. 103-111°.

A análise espectral de RMN estava consistente com a estrutura do produto desejado.

Exemplo 3

5-(2-Metil-1,4-dixolan-2-il)-4-(2-fenoxietil)-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (IV)

Introduziu-se o intermediário de fenoxietil-semicarbazida de fórmula V (30,5

g, 98,6 mmole; conforme preparado no Exemplo 2) em uma solução agitada quente (95°) de KOH (6,37 g de grânulos de KOH a 87%, 98,6 mmole) em 600 mL de H_2O e submeteu-se a uma agitação a refluxo suave durante 6 horas. Filtrou-se a mistura e arrefeceu-se o filtrado básico (banho de gelo) e neutralizou-se (9,0 mL de ácido clorídrico concentrado) e precipitou lentamente um sólido amarelo durante um período adicional de 2 horas de arrefecimento e agitação. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com H_2O e em seguida secou-se in vacuo (sobre P_2O_5) para se obter 14,07 g (49%) do composto de fórmula IV, P.F. 142-144°C.

A análise espectral de RMN estava consistente com a estrutura desejada.

Exemplo 4

2-(3-[4-(3-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil)-5-(2-metil-1,4-dioxolan-2-il)-2,4-di-hidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (II)

Converteu-se o sal cloridrato de 1-(3-cloropropil)-4-(3-clorofenil)-piperazina (III; 9,35 g; 30,2 mmole) na forma básica com uma solução de NaOH a 40%. A extracção do líquido aquoso básico com CH_2Cl_2 e a concentração in vacuo dos extractos de CH_2Cl_2 proporcionou 8,5 g da base sob a forma de um óleo. Reuniu-se o óleo com o intermediário de triazolona-cetal de fórmula IV (preparado no Exemplo 3; 8,00 g, 2,75 mmole), K_2CO_3 (11,4 g, 82,5 mmole) e KI (1,0 g) em 100 mL de acetonitrilo que se agitou a refluxo durante 24 horas. A filtração da mistura quente e a lavagem do resíduo com mais acetonitrilo proporcionou um filtrado que se concentrou in vacuo para se obter 16,3 g de um óleo viscoso laranja amarelo que foi utilizado como tal para a hidrólise na fase subsequente.

B. Intermediários para a síntese dos compostos de fórmula geral Ib

255

Exemplo 5

1-Carbetoxi-4-(2-fenoxietil)-semicarbazida (VII)

Adicionou-se gota a gota no decurso de 6,5 minutos uma solução de nitrito de sódio (7,72 g, 0,112 mol) em 23,3 mL de água desionizada a uma mistura bem agitada de cloridrato[1] de 3-fenoxi-propionil-hidrazida (22,00 g, 0,102 mol), 110 mL de água desionizada e 55 mL de tolueno que foi arrefecida até 5°C com um banho de gelo. A temperatura subiu para 13°C. Uma vez a mistura agitada à temperatura de 5°C durante uma hora, adicionou-se Celite® e filtrou-se a mistura através de uma almofada de Celite®. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a fase aquosa com tolueno (2 x 20 mL). Secaram-se os extractos reunidos sobre Na_2SO_4 e filtraram-se através de uma almofada de $MgSO_4$.

Adicionou-se, gota a gota, a solução toluénica límpida, amarela brilhante, que contem a azida intermediária, sob atmosfera de azoto, a um balão reaccional de 3 tubuladuras de 250 mL, colocado num banho de óleo que tinha sido aquecido à temperatura de 100°C (temperatura do banho de óleo). A azida decompôs-se lentamente e prosseguiu-se a agitação e o aquecimento até terminar a libertação gasosa. Arrefeceu-se então a solução de isocianato amarelo até à temperatura de 15°C e tratou-se tudo de uma só vez com uma quantidade equimolar (10,90 g, 0,102 mol) de carbazato de etilo. Agitou-se a mistura resultante espessa à temperatura ambiente durante uma hora (a temperatura subiu gradualmente para 33°C) e completou-se a reacção mediante aquecimento à temperatura de 90°C (temperatura do vaso). Finalmente, arrefeceu-se a mistura até 10°C e filtrou-se. Lavou-se o

[1] Preparado de acordo com o Exemplo 5 da patente norte-americana 4 487 773.

258

produto com tolueno fresco e secou-se in vacuo para se obter 21,36 g (78%) de VII sob a forma de um sólido branco; P.F. 170-173°C. A RMN^{1}H (DMSO-d_6) estava consistente.

Anal. Calcul. para $C_{12}H_{17}N_3O_4$:

C, 53,92; H, 6,41; N, 15,72.

Encontrada: C, 54,04; H, 6,37; N, 15,55.

Exemplo 6

4-(2-Fenoxietil)-1,2,4-triazolidina-3,5-diona (VI)

Adicionou-se a 1-(etoxicarbonil)-semicarbazida VII (10,28 g, 0,0385 mol) a uma solução de hidróxido de potássio (4,96 g, 0,0769 mol) em 105 mL de água e agitou-se e aqueceu-se a suspensão com um banho de óleo à temperatura de 95°C (temperatura do banho de óleo) durante uma hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 25°C e filtrou-se. Arrefeceu-se ainda o filtrado com um banho de gelo e neutralizou-se mediante adição lenta de 6,72 ml (0,0807 mol) de ácido clorídrico concentrado. Decorridos 15 minutos, isolou-se um precipitado branco do composto de fórmula VI mediante filtração, lavou-se com água e secou-se até peso constante. Rendimento: 6,56 g (77%); P.F. 187-189°C. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ = 10,15 (s, 2H, equivalente NH's).

Anal. Calcul. para $C_{10}H_{11}N_3O_3$:

C, 54,29; H, 5,01; N, 19,00.

Encontrada: C, 54,23; H, 4,92; N, 18,60.

Síntese dos produtos de fórmula geral I

A. Fórmula geral Ia

258

Exemplo 7

Cloridrato de 2-(3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-propil)-5-acetil-2,4-di-hidro-4-(2--fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Ia)

Dissolveu-se o precursor de etileno-cetal (II; 14,50 g; 27,5 mmole) em uma mistura de HCl 3N (14 mL) e 100 mL de etanol e aqueceu-se a refluxo durante 4 horas. Seguiu-se o progresso da reacção mediante CCF (gel de sílica; CH_2Cl_2/MeOH, 96:4). Concentrou-se a solução reaccional in vacuo e distribuiu-se o resíduo entre H_2O (40 mL) e CH_2Cl_2 (50 mL). Alcalinizou-se esta mistura com NaOH 4N (12 mL) e separou-se a camada orgânica. Extraiu-se a camada aquosa com uma porção de 30 mL de CH_2Cl_2. Secou-se as porções reunidas de CH_2Cl_2 sobre Na_2SO_4 e concentrou-se para se obter 16,5 g do composto de fórmula geral Ia sobre a forma de um óleo que se purificou mediante cromatografia intermitente sob gel de sílica (120 g de tamanho 32-63μ) eluindo com CH_2Cl_2-1% de MeOH. Reuniram-se as fracções apropriadas e concentraram-se para se obter 8 g (rendimento de 59,9% do composto de fórmula IV) da base sob a forma de uma goma.

Converteu-se a base num sal cristalino mediante retoma da goma em 80 mL de n-propanol e acidificação com HCl 4N (4,15 mL, um equivalente). A eliminação do propanol e a trituração do resíduo do sólido residual em acetona proporcionou um sal cloridrato cristalino que pesava 7,4 g após isolamento e secagem in vacuo (P_2O_5), P.F. 162-165°C.

As análises espectrais de RMN e IV estão conformes com a estrutura atribuída.

258

Anal. Calcul. para $C_{25}H_{30}ClN_5O_3$·HCl:

C, 57,69; H, 6,00; N, 13,46; Cl, 13,62.

Encontrada: C, 57,76; H, 6,10; N, 13,25; Cl, 13,90.

Exemplo 8

Cloridrato de 2-(3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinilpropil)-4-(2-fenoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3,5(1H,2H)-diona (Ib)

Suspendeu-se em água cloridrato de 1-(3-cloropropil)-4-(3-clorofenil)-piperazina (III) (13,58 g, 0,0438 mol), acamou-se com cloreto de metileno e tornou-se fortemente básico com NaOH aquoso a 40% enquanto se agitava e arrefecia com banho de gelo. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a fase aquosa uma vez mais com cloreto de metileno. Lavou-se os extractos reunidos uma vez com água, secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se o solvente para se obter um óleo âmbar transparente.

Reuniu-se uma mistura da triazolidina-3,5-diona (VI) (9,70 g, 0,0438 mol), a base livre de (III) (11,96 g, 0,0438 mole) e grânulos de hidróxido de sódio pulverizado (1,75 g, 0,0438 mol) em 2-propanol (340 mL) e aqueceu-se a refluxo durante 3,5 horas. Filtrou-se a mistura enquanto quente e concentrou-se in vacuo para se obter um óleo âmbar turvo. Purificou-se então o produto bruto mediante cromatografia intermitente sobre 225 g de gel de sílica utilizando uma mistura de gradiente de 2-4,5% de metanol/cloreto de metileno como eluente. Identificaram-se as fracções que continham o produto puro mediante CCF (gel de sílica, 4% de CH_3OH/CH_2Cl_2), combinaram-se e evaporaram-se até à secura para se obter 12,58 g (63%) de uma goma amarela pálida.

Dissolveu-se a base livre (12,58 g, 0,0274 mol) em 2-propanol (175 mL) e

tratou-se com um equivalente de HCl 2N (13,70 mL). O sal começou rapidamente a precipitar da solução. Arrefeceu-se a mistura e filtrou-se para se obter 10,21 g (47%) de composto de fórmula geral Ib sob a forma de um sólido branco após secagem in vacuo sobre P_2O_5; P.F. 201-204°C. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ = 7,04 (s, 1H, NH).

Anal. Calcul. para $C_{23}H_{28}N_5O_3$·HCl:

C, 55,87; H, 5,91; N, 14,17; Cl, 14,34.

Encontrada (corrigida para H_2O e IPA):

C, 56,13; H, 5,78; N, 14,24; Cl, 14,04.

Lisboa, 28 de Março de 2001

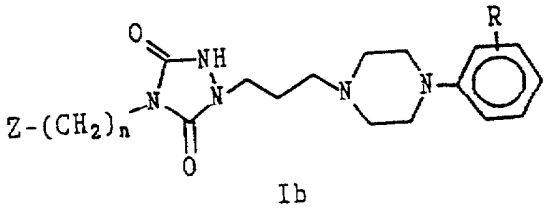
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1250 LISBOA

258

Reivindicações

1. Composto de fórmula geral Ib



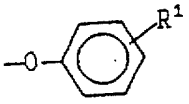
Ib

ou um seu sal de adição de ácido e/ou hidrato aceitável sob o ponto de vista farmacêutico em que

o símbolo R representa um átomo de halogéneo ou um grupo trifluorometilo;

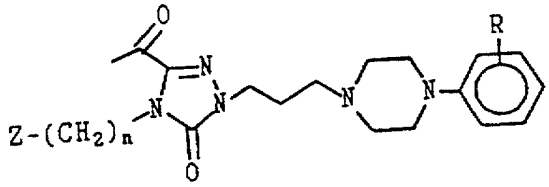
o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 4; e

o símbolo Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral



na qual o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alcoxi C_1-C_4 ou trifluorometilo.

2. Composto de fórmula geral Ia



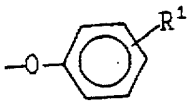
Ia

ou um seu sal de adição de ácido e/ou hidrato aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que

o símbolo R representa um átomo de halogéneo ou um grupo trifluorometilo;

o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 4; e

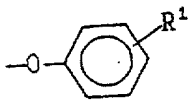
o símbolo Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral



na qual o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alcoxi C_1-C_4 ou trifluorometilo,

que é um precursor metabólico do composto de fórmula geral Ib tal como definido na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o símbolo Z representa um grupo de fórmula geral



4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o símbolo R representa um grupo 3-cloro.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 2, que é a 2-(3-[4-(3-cloro-fenil)-1-piperazinil]-propil)-5-acetil-2,4-di-hidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é a 2-(3-[4-(3-cloro-fenil)-1-piperazinil]-propil)-4- (2-fenoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3,5(1H,2H)-diona.

8. Formulação farmacêutica que compreende, como ingrediente activo, um composto de fórmula geral Ib tal como reivindicado em uma qualquer das

reivindicações 1, 3-5 e 7, associado com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

9. Utilização de um composto de fórmula geral Ib tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1, 3-5 e 7 como agente antidepressor na preparação de um medicamento para o tratamento da depressão num mamífero.

Lisboa, 28 de Março de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1250 LISBOA