

**DESCRIÇÃO .**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 99 463**

**REQUERENTE:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, com sede em  
6800 Mannheim 31, República Federal Alemã.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FAR-  
MACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE TRIAZOLOISOIN-  
DOLINONA"

**INVENTORES:** Dr.rer.nat. Harald ZILCH, Dr.rer.nat. Alfre-  
MERTENS, Dr.Ing. Herbert LEINERT, Dr. Ulrike  
LESER, Dr.rer.nat. Bernhard KOENIG e Dr.rer.  
nat. Hans SEIDEL.

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

República Federal Alemã em 10 de Novembro de 1990, sob o  
N.º. P 40 35 809.7.

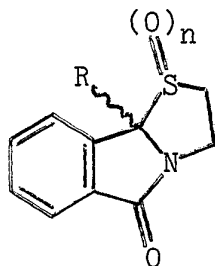


Descrição referente à patente de invenção de BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr.rer.nat. Harald ZILCH, Dr.rer.nat. Alfref MERTENS, Dr.Ing. Herbert LEINERT, Dr. Ulrike LESER, Dr.rer.nat. Bernhard KOENIG e Dr.rer.nat. Hans SEIDEL, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE TRIAZOLOISOINDOLINONA".

#### Descrição

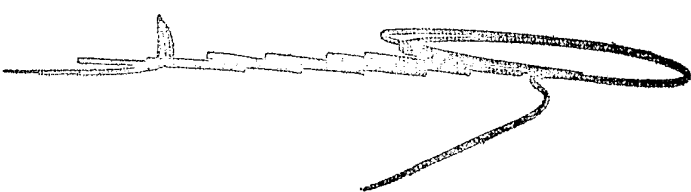
A presente invenção refere-se a uma nova utilização de derivados de triazolo-isoindolinona para a preparação de composições farmacêuticas com acção anti-viral.

Deste modo a presente invenção refere-se à utilização de compostos de fórmula geral:



(I),

em que o radical R representa um átomo de hidrogénio ou um ra-



dical alifático saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada possuindo até 7 átomos de carbono, o qual pode ser facultativamente substituído por um grupo fenilo, ou o radical R representar um anel fenilo o qual é facultativamente substituído uma ou várias vezes por grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, trifluoro-metilo ou alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo ou por átomos de halogéneo, por exemplo, fluor, cloro ou bromo, e o símbolo n representa o inteiro 0, 1 ou 2, e também aos seus tautómeros e sais farmacologicamente compatíveis para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de infecções virais e retrovirais.

No pedido de patente norte-americana nº 3334113 encontra-se descrito, inter alia, o composto 9b-fenil-2,3-dihidrotiazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona como medicamento inibidor de inflamações e anti-convulsivo. São conhecidos outros derivados de tiazolo-isoindolinona com acção semelhante e toxicidade inferior descritos no pedido de patente Suíça nº CH-469773 (R = alquilo, n = 0) e descritos no pedido de patente belga nº 659528 e descritos no pedido de patente norte-americana nº 3646022.

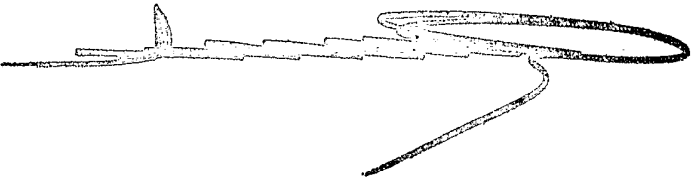
No pedido de patente norte-americana nº 2860985 e no pedido de patente belga nº 564592 os compostos tiazolo-isoindolinonas são utilizados para a estabilização e como agentes de contraste para emulsões fotográficas.

Independentemente dos pedidos de patente anteriormente referidos, a síntese desses compostos encontra-se descrita também na publicação J. Org. Chem., 34, 165/1969.

Surpreendentemente verificou-se agora que esses compostos exibem uma notável acção anti-viral e conseqüentemente são especialmente bem adequados para o tratamento de infecções virais e retrovirais.

As infecções virais nos mamíferos e especialmente nos seres humanos encontram-se bastante disseminadas. Apesar dos esforços intensivos não foi até agora possível preparar agentes quimioterápicos eficazes que interfiram causativa ou sintomati-

2

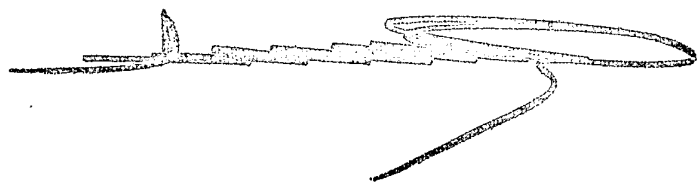


camente com ocorrências de doenças provocadas viral ou retroviralmente, com um sucesso nitidamente comprovado. Até ao presente não tem sido possível curar ou influenciar de uma forma quimioterapeuticamente favorável os sintomas de algumas doenças virais, por exemplo, o síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), o complexo associado à SIDA (CAS) e correspondentes fases preliminares, vírus do herpes, citomegalovirus (CMV), vírus influenza e outras infecções virais. Actualmente, por exemplo, para o tratamento da SIDA, só existe praticamente disponível o composto 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) o qual é conhecido pela designação de zidovudina ou Retrovir<sup>®</sup>. Todavia, o composto AZT caracteriza-se por um domínio terapêutico muito apertado e por níveis de toxicidade muito graves os quais ocorrem no domínio correspondente ao intervalo terapêutico (veja-se M.S. Hirsch, J. Infec. Dis., 157, 427-431/1988). Os compostos de fórmula geral I não apresentam estas desvantagens: actuam antiviralmente sem serem citotóxicos nas doses farmacologicamente relevantes.

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem valiosas propriedades farmacológicas. Em particular podem ser utilizados para a terapia e para a profilaxia de infecções provocadas por vírus de ADN, por exemplo, vírus simplex herpes, citomegalovirus, papilovirus, vírus zoster da varicela e vírus Epstein-Barr, e vírus de ARN, por exemplo, togavirus e especialmente pelos retrovirus, por exemplo, os oncovirus HTLV-I e II, e também os lentivirus visna e ainda os vírus HIV-I e II da imunodeficiência humana.

Admite-se que os compostos de fórmula geral são especialmente bem adequados para o tratamento de manifestações clínicas de infecções retrovirais de HIV em seres humanos, por exemplo, nos casos de linfadenopatia persistente e generalizada (LPG), fases avançadas do complexo associado à SIDA (CAS) e manifestações clinicamente completas da SIDA.

É possível demonstrar agora que os compostos de fórmula geral I inibem a multiplicação dos vírus de ADN e de ARN na fase da transcrição do ADN e do ARN específica dos vírus.

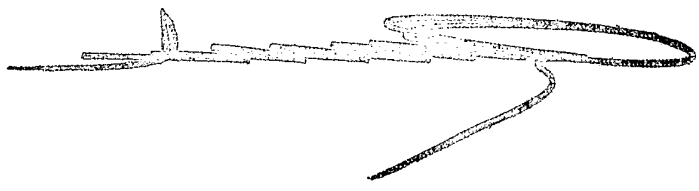


Através da inibição da enzima transcriptase inversa, esses compostos podem influenciar a multiplicação dos retrovirus (cf. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 1911/1986 and Nature, 325, 773/1987).

Uma vez que existe uma enorme necessidade de agentes quimioterapêuticos que interfiram tão especificamente quanto possível com as doenças provocadas por retrovirus ou com os seus sintomas sem influenciarem as funções normais corporais que ocorrem naturalmente, esses compostos podem vantajosamente ser utilizados profilática ou terapêuticamente para o tratamento de doenças nas quais uma infecção retroviral seja de relevância patofisiológica, sintomática ou clínica.

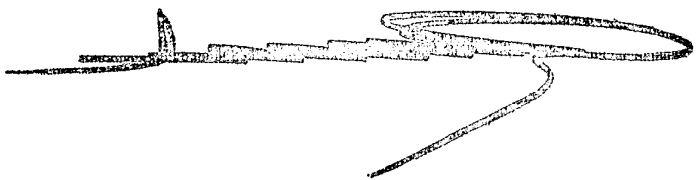
Na fórmula geral I anteriormente representada, o símbolo R representa um radical alifático saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada e especialmente representa um radical alquilo possuindo até 7 e de preferência até 4 átomos de carbono, por exemplo, um grupo metilo, etilo ou isopropilo. O radical alifático também pode ser substituído por um radical fenilo de tal modo que o símbolo R representa um radical fenil-alquilo, por exemplo, um radical benzilo. Os radicais insaturados podem ser radicais alqueno ( $C_2-C_7$ ) e alquino ( $C_2-C_7$ ). Além disso o símbolo R pode representar um radical fenilo o qual pode ser insubstituído ou substituído uma ou várias vezes. O radical fenilo é preferencialmente substituído uma ou duas vezes. Os substituintes podem ser, por exemplo, radicais metilo, etilo, metoxi ou etoxi.

O símbolo R representa preferencialmente um radical fenilo que pode ser substituído uma, duas ou três vezes pelos radicais seguintes: alquilo ( $C_1-C_4$ ), especialmente metilo, etilo, n-propilo ou isopropilo; halogênio, especialmente fluor, cloro ou bromo; trifluoro-metilo, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), especialmente metoxi ou etoxi. São especialmente preferenciais os derivados nos quais a posição 3 ou 4 do anel fenilo suporta um substituinte. Os radicais fenilo dissustituídos são preferencialmente aqueles derivados que são substituídos nas posições 3,5; 3,4; 2,4 ou 2,5.



As composições farmacêuticas que incorporam pelo menos um composto de fórmula geral I podem ser administradas por via enteral ou parenteral, no estado líquido ou no estado sólido, para o tratamento de infecções virais. Podem ser utilizadas em formas convencionais de administração, por exemplo, comprimidos, cápsulas, drageias, xaropes, soluções e suspensões. Se forem utilizadas como injeções, é preferível utilizar água que contenha os aditivos habituais no caso das soluções injectáveis, por exemplo, agentes estabilizadores, agentes solubilizadores e tampões. Esses aditivos englobam, por exemplo, os tampões tartrato e citrato, etanol, agentes formadores de complexos (tais como o ácido etileno-diamina-tetra-acético e seus sais não tóxicos) polímeros de elevado peso molecular (tais como o óxido de polietileno no estado líquido) para regulação da viscosidade. As substâncias no estado líquido utilizadas como veículos para soluções injectáveis devem ser estéreis e devem preferencialmente estar contidas em ampôlas. As substâncias no estado sólido utilizadas como veículos englobam, por exemplo, o amido, a lactose, o manitol, a metil-celulose, o talco, os ácidos silícicos altamente dispersados, os ácidos gordos de elevado peso molecular (tais como o ácido esteárico), a gelatina, a gelose, o fosfato de cálcio, o estearato de magnésio, as gorduras de origem animal e vegetal, os polímeros no estado sólido de elevado peso molecular, (tais como os polietileno-glicóis) e semelhantes. As composições adequadas para administração oral podem conter, se desejado, agentes aromatizantes e edulcorantes.

A dosagem pode depender de diversos factores tais como o modo de administração, as espécies, a idade e o estado clínico do indivíduo. Os compostos de acordo com a presente invenção são administrados normalmente em quantidades variáveis entre 0.1 e 100 mg e de preferência compreendidas entre 0.2 e 80 mg por dia e por quilograma de peso corporal. É preferível dividir a dose diária em duas a cinco sub-doses de tal modo que se efectuará a administração de um ou dois comprimidos com um conteúdo em substâncias activas compreendido entre 0.5 e 500mg. Os comprimidos também podem ser de libertação retardada pelo que o número de administração diárias pode ser reduzido para um



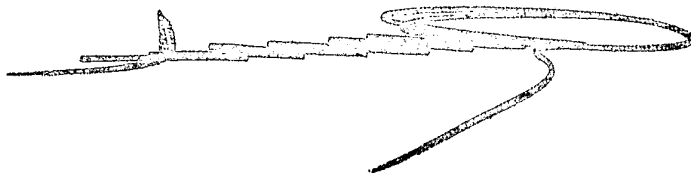
número entre 1 e 3. O conteúdo em substâncias activas nos comprimidos de libertação retardada pode variar entre 2 e 1000 mg. A substância activa também pode ser administrada por infusão contínua, sendo nesse caso suficientes quantidades diárias compreendidas entre 5 e 1000 mg.

Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados em conformidade com procedimentos conhecidos na especialidade descritos nas referências literárias e nas memórias descritivas dos pedidos de patentes anteriormente referidas.

Para além dos compostos referidos nos exemplos seguintes e para além dos compostos obtidos por combinação de todas as possíveis significações que os substituintes possam assumir em conformidade com as reivindicações, no âmbito geral da presente invenção, é possível utilizar também os seguintes compostos de fórmula geral I:

1. 9b-(2,4-dimetil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona
2. 9b-(4-trifluoro-metil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]-isoindol-5(9bH)-ona
3. 9b-(4-etoxi-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona
4. 9b-(3-fluoro-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona
5. 9b-(4-metil-sulfonil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]-isoindol-5(9bH)-ona
6. 1-óxido de 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona

Os exemplos que se seguem tem como objectivo ilustrar a presente invenção:



Exemplo 1

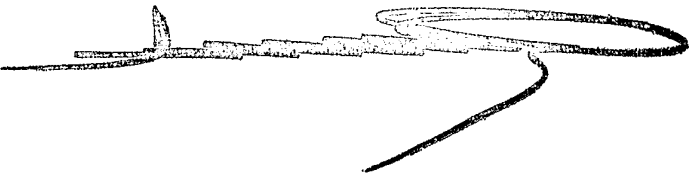
Inibição da transcriptase inversa por acção do composto 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona.

O teste de rastreio contém a transcriptase inversa (RT) proveniente de HIV-1, a qual foi expressada pelos métodos da tecnologia genética em Escherichia coli, e também os componentes do complexo de iniciação, tais como as transcrições in vitro dos vírus HIV-LTR com o sítio de ligação precursor vizinho como matriz e com o oligonucleótico 18mero como precursor complementar do sítio de ligação precursor. Mediu-se a incorporação de [<sup>3</sup>H]-timidina-5'-trifosfato efectuando a contagem num contador de raios β. Os resultados obtidos encontram-se resumidos no Quadro seguinte:

Quadro

Composto	Inibição de HIV-RT CI <sub>50</sub> [M]
3'-azido-3'-desoxi- timidina-5'-trifosfato [AZT-TP]	6.0 x 10 <sup>-6</sup>
3.2	4.0 x 10 <sup>-6</sup>
3.4	4.0 x 10 <sup>-6</sup>
3.8	0.8 x 10 <sup>-6</sup>
3.12	1.1 x 10 <sup>-6</sup>
3.15	1.0 x 10 <sup>-6</sup>
3.18	0.95 x 10 <sup>-6</sup>
3.30	0.7 x 10 <sup>-6</sup>
4	1.4 x 10 <sup>-6</sup>





Exemplo 2

2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona

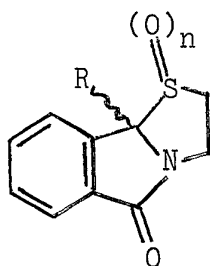
Preparou-se este composto com um rendimento de 64% em relação ao valor teórico por analogia com o processo descrito em J.A.C.S., 80, 702/1958 e deixou-se recrystalizar a partir de etanol; p.f. 101 - 102°C (literatura: 97 - 100°C).

Exemplo 3

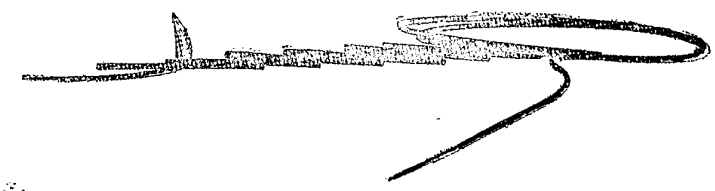
9b-(3,5-dimetil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona

Dissolveu-se 10 mmol de ácido 2-(3,5-dimetil-benzoil)-benzóico em 100 ml de xileno e após a adição de 20 mmol de cisteamina e também após a adição de uma quantidade catalítica de ácido p-tolueno-sulfônico, manteve-se a mistura de reação em ebulição durante 2 horas ao refluxo num aparelho com separador de água. Depois removeu-se o solvente no vácuo e deixou-se recrystalizar o resíduo a partir de etanol. O rendimento conseguido foi de 53% do valor teórico; p.f. 163°C.

Os compostos foram preparados por um processo análogo ao do Exemplo 3:



exemplo	R	rendimento	p.f. °C
3.1	4-metoxifenilo	31%	óleo
3.2	4-clorofenilo	47%	127-131
3.3	4-metilfenilo	81%	72-75
3.4	3,4-diclorofenilo	60%	óleo
3.5	3,4-dimetilfenilo	51%	155-157
3.6	4-isopropilfenilo	30%	óleo
3.7	3-metilfenilo	78%	120-122
3.8	2,3-dimetilfenilo	74%	191-195
3.9	3-isopropilfenilo	42%	99-101
3.10	3-etilfenilo	27%	óleo
3.11	3-clorofenilo	49%	132-134
3.12	3-metoxifenilo	49%	141
3.13	3,5-diclorofenilo	77%	108
3.14	4-fluorofenilo	56%	68
3.15	3-trifluorometilfenilo	40%	105
3.16	2-hidroxi-4-metoxifenilo	37%	176
3.17	4-hidroxifenilo	43%	240
3.18	2,5-dimetilfenilo	74%	91
3.19	4-bromofenilo	66%	145-147
3.20	3-hidroxifenilo	45%	138-140
3.21	4-etilfenilo	71%	óleo
3.22	2-clorofenilo	49%	150
3.23	2-metilfenilo	37%	110
3.24	benzilo	18%	106-110
3.25	pentilo	72%	óleo
3.26	butilo	61%	óleo
3.27	metilo	48%	óleo
3.28	propilo	77%	78-83
3.29	hexilo	67%	óleo
3.30	fenilo	91%	108-110



#### Exemplo 4

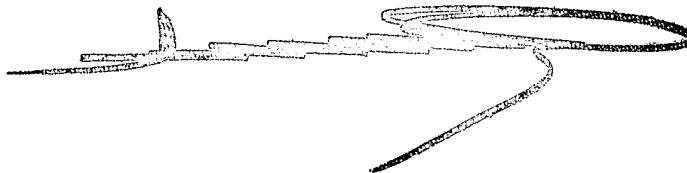
##### 1,1-dióxido de 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona

Dissolveu-se 1.3 g de 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona em 12.5 ml de dicloro-metano e misturou-se depois com uma solução de 1.54 g de permanganato de potássio em 25 ml de água e a seguir adicionou-se 0.6 g de cloreto de benzil-trietil-amônio. Depois de se ter agitado a mistura de reacção durante 4 horas à temperatura ambiente separou-se a fase orgânica, lavou-se duas vezes com água e após a secagem sobre sulfato de sódio anidro procedeu-se à evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica 60 utilizando como eluente uma mistura de dicloro-metano/metanol (9:1 v/v), seguindo-se a cristalização a partir de éter dietílico. Obteve-se um total de 0.77 g (rendimento correspondente a 53% do valor teórico); p.f. 190 - 193°C.

#### Exemplo 5

##### 1-óxido de 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona

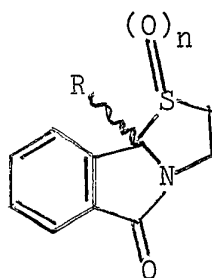
Dissolveu-se uma quantidade de 0.5 g de 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona em 5 ml de ácido acético glacial e depois de se lhe ter adicionado 0.3 ml de peróxido de hidrogénio a 30% agitou-se durante 10 horas à temperatura ambiente. Decorrido metade desse tempo adicionou-se-lhe mais 0.2 ml de peróxido de hidrogénio a 30%. Decorrido o tempo especificado evaporou-se a mistura de reacção e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica 60 utilizando como eluente uma mistura de dicloro-metano/metanol (97:3 v/v). Obteve-se um total de 145 mg (rendimento correspondente a 27% do valor teórico); p.f. 174 - 177°C.



## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de infecções virais ou retrovirais caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula geral (I):



(I),

em que o radical R representa um átomo de hidrogénio ou um radical alifático saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada contendo até 7 átomos de carbono o qual pode ser facultativamente substituído por fenilo ou representa um anel fenilo ou representa um anel fenilo o qual é facultativamente substituído uma ou várias vezes por grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, trifluoro-metilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonylo ou por átomos de halogéneo e o símbolo n representa o inteiro 0, 1 ou 2, os seus tautómeros ou seus sais farmacologicamente compatíveis numa proporção que permita a administração do ingrediente activo em quantidades variáveis desde 0.1 até 100 mg por dia e por quilograma de peso do corpo do paciente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical R representar o átomo de hidrogénio ou um radical alifático saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada contendo até 7 átomos de carbono.

- 3ª -

- 11 -



Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical R representar um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o qual pode ser substituído por um radical fenilo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o radical R representar um grupo fenilo o qual é insubstituído ou é substituído uma, duas ou três vezes com grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou hidroxilo ou com átomos de halogéneo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o substituinte halogéneo facultativo no radical fenil representado pelo símbolo R ser um átomo de fluor, cloro ou bromo.

- 6ª -

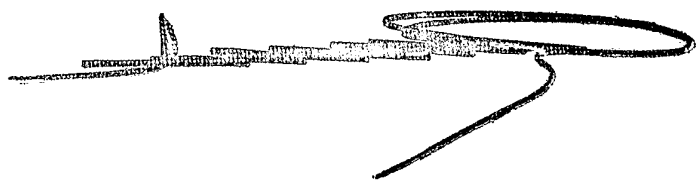
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se incorporar um composto seleccionado entre o grupo constituído por: 9b-fenil-2,3-di-hidrotiazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, 9b-(4-metil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, 9b-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5-(bH)-ona, 9b-(3-metil-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, 9b-(3-cloro-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, 9b-(3,5-dicloro-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona e 9b-(4-cloro-fenil)-2,3-di-hidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente alemão apresentado em 10 de Novembro de 1990, sob

o N.º. P 40 35 809.7.

Lisboa, 8 de Novembro de 1991  
O AGENTE GENCIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

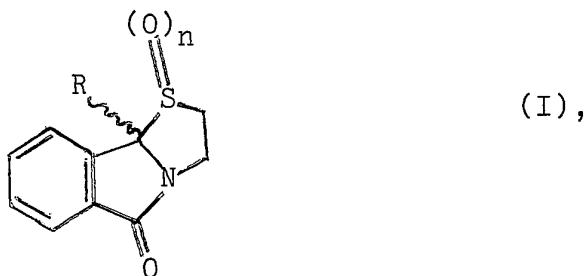
A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned below the typed text.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE TRIAZOLOISOINDOLINONA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de infecções virais ou retrovirais que compreende incorporar-se como ingrediente activo um composto de fórmula geral (I):



ou seus tautómeros ou seus sais farmacologicamente compatíveis numa proporção que permita a administração do ingrediente activo em quantidades variáveis desde 0.1 até 100 mg por dia e por quilograma de peso do corpo do paciente.