

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 143

REQUERENTE: BIOFOR, LTD, norte-americana (Estado de Georgia), com sede em P.O. Box 629, Waverly, Pennsylvania 18471, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Fosfinas substituídas com oxaza e composições farmacêuticas que as contêm"

INVENTORES: Sung J. Lee

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

Estados Unidos da América em 19 de Fevereiro de 1991
sob o nº. 656 505

PATENTE N° 100.143

"Fosfinas substituídas com oxaza e composições farmacêuticas que as contêm"

RESUMO

O presente invento refere-se a uma classe de fosfinas em que o fósforo está ligado a um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo um núcleo oxaza tal como, por exemplo, isoxazolidinona, oxazinona e isoxazepinona. Adicionalmente à sua actividade anti-inflamatória, certos compostos de fosfina têm utilidade como intermediários na produção de heterociclos substituídos com benzilideno, compostos estes que também se têm mostrado eficazes no tratamento da inflamação e de outras condições artríticas. Assim o invento refere-se também a composições farmacêuticas que contêm aqueles compostos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Este invento refere-se a uma nova classe de fosfinas em que o fósforo está ligado a um núcleo heterocíclico constituído por carbono, oxigénio e azoto.

Mais especificamente, este invento refere-se a halogenetos de fosfónio em que o fósforo está ligado ao carbono de um heterociclo isoxazolidinona, oxazinona ou isoxazepinona.

Os produtos deste invento exibem actividade farmacológica e, adicionalmente, são úteis como intermediários na preparação dos heterociclos oxaza descritos e reivindicados na Patente dos EUA N°. 4 892 870.

A literatura contém diversas referências a compostos anti-inflamatórios, os quais têm em comum a porção di-terc-butil-4-hidroxifenilo, também conhecida como "BHT". Nas Patentes dos EUA N°. 4 892 870 e 4 959 482, a requerente do presente invento descreve duas dessas séries de compostos, especificamente heterociclos oxaza, em que o BHT é um componente principal.

No entanto, não há uma correlação definida entre o BHT e a actividade anti-inflamatória, pelo que a síntese e os ensaios proporcionam os únicos meios apropriados para a determinação da eficácia anti-inflamatória.

Prosseguem entretanto as pesquisas de estruturas alternativas, isto é, de compostos em que o BHT não esteja presente mas que, devido aos seus mecanismos e modo de acção não esteroideal, possam ser usados no tratamentos dos efeitos debilitantes provocados pela osteoartrite e artrite reumatóide.

O presente invento permite alcançar os dois objectivos, isto é, descreve agentes isentos de BHT mas que inibem no entanto os mecanismos associados à inflamação.

Simultaneamente, este invento proporciona compostos úteis

como intermediários na síntese de produtos que possuam a estrutura BHT, produtos esses que são particularmente activos no tratamento da artrite e de condições associadas a essa doença. Esta dupla actividade é única dos compostos da presente estrutura e é totalmente inesperada com base nas relações actividade-estrutura conhecidas.

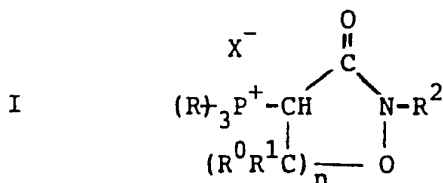
Este e outros objectos tornar-se-ão mais evidentes a partir da descrição que se segue.

Este invento proporciona uma nova classe de compostos farmacologicamente activos, que apresentam utilidade como agentes anti-inflamatórios e que são úteis no tratamento da artrite.

Um outro objecto proporciona composições farmacêuticas nas quais os compostos deste invento são combinados com excipientes, para originar formulações úteis no tratamento de doenças caracterizadas por inflamação, dor e/ou febre.

Em adição à sua actividade farmacológica, os presentes compostos são também úteis como intermediários de última etapa na produção dos heterociclos substituídos com benzilideno, cobertos pela Patente dos EUA N.º. 4 892 870. Estes compostos de benzilideno demonstraram ser eficazes como analgésicos, agentes imunomodeladores, agentes anti-inflamatórios e agentes anti-piréticos.

Os produtos deste invento são compostos possuindo a seguinte fórmula geral:



em que

R é um membro seleccionado do grupo constituído por alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R⁰, R¹ e R² são iguais ou diferentes e representam um mem-

bro seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior;

X^- é um halogeneto; e n é um número inteiro tendo um valor de 1-3.

Na descrição deste invento, o termo "alquilo inferior" refere-se a porções alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo cerca de 1-6 átomos de carbono como, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, iso-hexilo ou semelhantes.

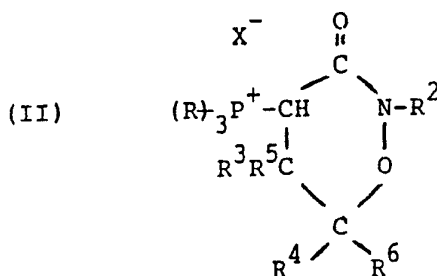
O termo "cicloalquilo" refere-se a porções cicloalifáticas mononucleares, contendo cerca de 3-7 átomos de carbono nucleares. Os exemplos típicos destas porções cicloalquílicas incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo ou semelhantes.

O termo "arilo" refere-se a porções aromáticas mononucleares e binucleares como, por exemplo, fenilo, naftilo ou semelhantes.

Por "alcenilo inferior" entende-se porções alifáticas mono-insaturadas contendo cerca de 2-5 átomos de carbono como, por exemplo, vinilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 3-metil-2-butenilo e 3-pentenilo ou semelhantes.

Os radicais representados por X^- são halogenetos tais como fluoreto, cloreto, brometo e iodeto.

Uma concretização preferida deste invento reside nos produtos em que o núcleo heterocíclico é um anel de 6 membros, isto é, uma oxazinona de fórmula:



em que:

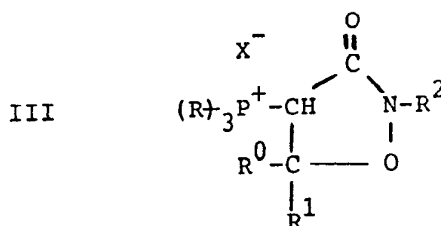
R é um membro seleccionado do grupo constituído por alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R^2 - R^6 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X^- é um halogeneto.

Estes compostos (II) exibem uma actividade anti-inflamatória pronunciada e, consequentemente, são singularmente adequados para o tratamento dos efeitos inflamatórios associados à osteoartrite e à artrite reumatóide. Assim constituem um sub-grupo de compostos particularmente preferido no âmbito deste invento.

Uma segunda concretização preferida consiste nos produtos em que o núcleo heterocíclico é um anel de 5 membros, isto é, uma isoxazolidinona de fórmula:



em que:

R é um membro seleccionado do grupo constituído por alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

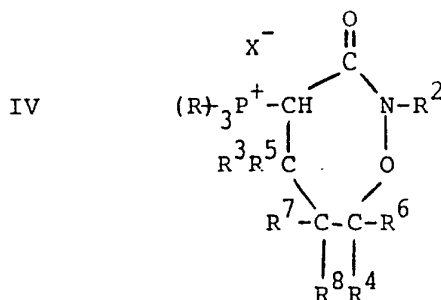
R^0 e R^1 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X^- é um halogeneto.

Estes compostos (III) também possuem actividade anti-inflamatória e, consequentemente, podem ser usados para aliviar os sintomas para os quais se aplicam vulgarmente os agentes anti-inflamatórios conhecidos.

Ainda uma outra concretização refere-se aos produtos em que

o núcleo heterocíclico é um anel de 7 membros, isto é, uma isoxazepinona de fórmula:



em que:

R é um membro seleccionado do grupo constituído por alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

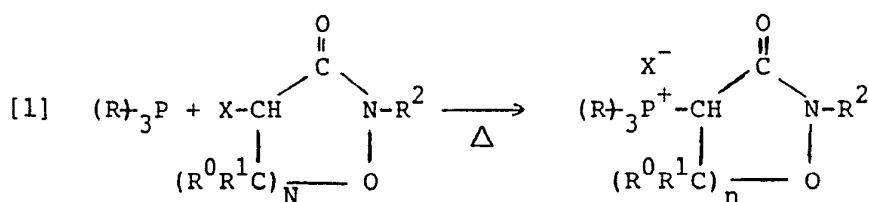
R² e R⁸ são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X⁻ é um halogeneto.

Estes compostos (IV) também exibem actividade anti-inflamatória e podem ser usados para inibir os efeitos inflamatórios da osteoartrite e da artrite reumatóide.

SÍNTESE

Os produtos deste invento são obtidos por tratamento de um precursor 4-halo com uma fosfina adequada:



em que R, R⁰, R¹, R², X, X⁻ e n são como definidos acima.

A reacção é conduzida num solvente inerte adequado, com aquecimento durante períodos prolongados, de até 20 horas ou mais. São preferidas temperaturas de cerca de 45-65°C, mas podem empregar-se também temperaturas superiores.

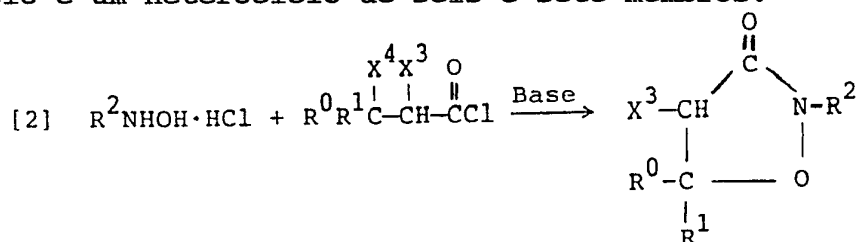
Os solventes adequados incluem tetra-hidrofurano, éter etílico e outros meios inertes, sendo preferido o tetra-hidrofurano.

A presença de uma atmosfera inerte favorece o rendimento do produto.

O produto pode ser purificado por lavagem com quantidades adicionais de tetra-hidrofurano ou éter, mas preferivelmente tetra-hidrofurano, seguida de secagem com ar.

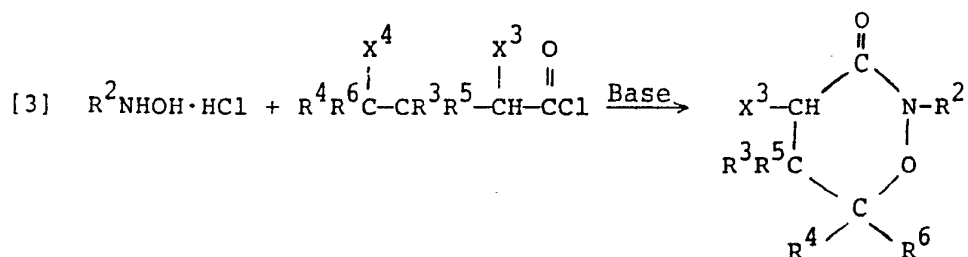
Os materiais de partida neste processo são compostos conhecidos ou possíveis de obter por processos conhecidos na arte.

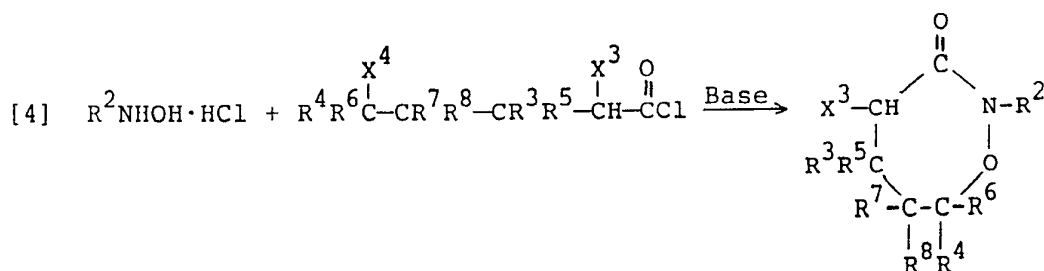
A equação que se segue ilustra um dos processos de preparação de precursores, em que o heterociclo é um anel de 5 membros, isto é, uma 4-halo-3-oxazolidinona, no entanto, o processo é igualmente aplicável a precursores em que o heterociclo é um heterociclo de seis e sete membros:



em que X^3 e X^4 são halo, como cloro, bromo, iodo ou fluoro e R^0 , R^1 e R^2 são como definidos acima. Este processo é conduzido na presença de uma base tal como um hidróxido de metal alcalino ou carbonato de metal alcalino como, por exemplo, hidróxido de sódio e carbonato de potássio.

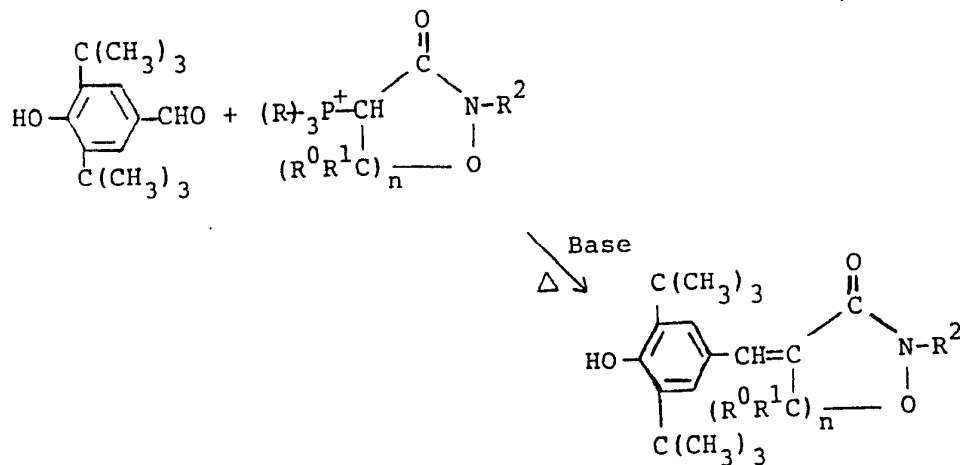
Os precursores em que o núcleo heterocíclico é um anel de seis membros e um anel de sete membros, são preparados de forma semelhante à ilustrada acima, com a excepção de se usar cloreto de 2,4-di-haloalcanoílo ([3] abaixo) e cloreto de 2,5-di-haloalcanoílo ([4]abaixo) em vez do cloreto de 2,3-di-haloalcanoílo da equação [2] acima:





em que R^2-R^8 , X^3 e X^4 são como definidos acima.

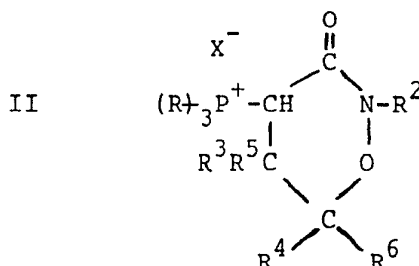
Em adição à sua actividade farmacológica, os produtos deste invento apresentam utilidade como intermediários na preparação dos produtos farmacologicamente activos descritos e reivindicados na Patente dos EUA N.º. 4 892 870. De acordo com este procedimento os presentes compostos são primeiramente tratados com um 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldeído, na presença de uma base forte como trietilamina, com aquecimento e a mistura resultante é então arrefecida, lavada e seca para originar o produto benzilideno:



O principal destes intermediários é o brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio do Exemplo 1, um composto que, após tratamento com base a temperaturas elevadas origina di-hidro-4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzilideno)-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona, um produto singularmente adequado para o tratamento dos efeitos inflamatórios da osteoartrite e da artrite reumatóide.

FARMACOLOGIA

Os compostos (I) deste invento são eficazes no tratamento de inflamações, dor e/ou febre em sistemas teste artríticos; além disso, exibem esta eficácia durante períodos prolongados com evidência reduzida, ou mesmo nula, de toxicidade. Esta eficácia é particularmente evidente nos compostos (I) em que a porção fosfeno está ligada a um anel heterocíclico de seis membros, isto é, ao heterociclo oxazinona:



em que

R, R²-R⁶ e X⁻ são como definidos acima; incluindo os seus sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Estes compostos (II) combinam uma actividade anti-inflamatória surpreendentemente boa com índices terapêuticos muito favoráveis e apresentam a capacidade de manter esta eficácia durante períodos prolongados a baixos níveis de dosagem.

Os ensaios dos presentes compostos (I) e modos para a sua administração, baseiam-se em sistemas teste conhecidos e que são descritos em seguida.

Ensaio: as propriedades farmacológicas dos presentes compostos (I) foram determinadas por procedimentos de ensaio que medem a sua capacidade para originar uma resposta característica em animais teste.

Actividade anti-inflamatória: esta actividade foi avaliada usando uma modificação do teste do edema da pata, induzido por carragenano, descrito por C.A. Winter et al. em Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., III: página 544 (1962). Este ensaio mede a capacidade do composto teste para antagonizar o edema local, uma característica da resposta inflamatória.

Formulação: os produtos (I) deste invento podem ser empregues como ingrediente activo numa diversidade de composições farmacêuticas, em mistura com um diluente ou veículo sólido ou líquido, farmacêuticamente aceitável. Os diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem qualquer substância não tóxica que, quando misturada com um produto deste invento, torna-o mais adequado para administração por via oral, intravenosa ou intermuscular. Os exemplos típicos dos diluentes ou veículos incluem os diluentes ou veículos sólidos, líquidos e semi-sólidos tais como parafinas, óleos vegetais, manitol, sacarose, glucose ou líquidos estéreis tais como água, solução salina, glicóis e óleos de origem petrolífera, animal, vegetal ou sintética como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo mineral e óleo de sésamo. Além disso a composição pode ser melhorada pela inclusão de outros ingredientes úteis, tais como estabilizantes, ligantes, antioxidantes, conservantes, lubrificantes, agentes de suspensão, auxiliares de viscosidade ou agentes aromatizantes e semelhantes.

As composições podem também incluir um ou mais outros ingredientes possuindo actividades farmacológicas próprias, de forma a proporcionar um largo espectro de actividade. Por exemplo, no tratamento de inflamação, uma complicação vulgar é a ocorrência de edema, condição esta que pode ser aliviada combinando um composto deste invento com um diurético e/ou anorético adequado. A natureza e quantidade destes ingredientes adicionados, dependerá largamente da doença a tratar e do peso do paciente e, consequentemente, a natureza concreta da composição deverá ser deixada ao critério médico.

Dosagem: a dose a administrar depende em grande parte da condição a tratar e do peso do hospedeiro; no entanto, em termos gerais, uma dosagem diária pode consistir em cerca de 0,1 mg a 500 mg de ingrediente activo por quilograma de peso corporal, podendo ser administrada uma dose única ou em doses múltiplas. Uma dose total diária preferida, está compreendida no intervalo de cerca de 0,25 mg a 100 mg de ingrediente activo, por quilograma de peso corporal.

Formas de dosagem unitária: as composições deste invento podem ser administradas por via parentérica ou oral, sob forma de dosagem unitária oral sólida e líquida como, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, pós, suspensões, soluções, xaropes, preparações de libertação sustida e formas fluidas injectáveis, tais como soluções e suspensões estéreis. O termo "forma de dosagem unitária", tal como usado nesta descrição, refere-se a unidades fisicamente discretas, que são administradas em dosagens simples ou múltiplas contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo em combinação com o diluente, veículo ou portador requerido.

Comprimidos sólidos: os comprimidos duros são preparados por combinação do ingrediente activo, adequadamente cominuído, com um diluente tal como amido, sacarose, caulino ou fosfato de cálcio e um lubrificante. Opcionalmente, as composições podem conter estabilizantes, anti-oxidantes, conservantes, agentes de suspensão, auxiliares de viscosidade, agentes aromatizantes e semelhantes. A composição é comprimida de modo a formar comprimidos e adiciona-se um revestimento protector de shellac, cera, açúcar ou material polimérico. Se desejados, podem também incluir-se corantes, de forma a proporcionar um código de cor para distinção de dosagens diferentes.

Comprimidos mastigáveis: esta forma unitária de dosagem é preparada por combinação do ingrediente activo com um veículo sólido oralmente ingerível, farmacologicamente aceitável e uma base goma. Se desejado, a composição pode também conter aromatizantes, ligantes, lubrificantes e outros excipientes.

Cápsula mole: as cápsulas de gelatina mole são preparadas por dissolução do ingrediente activo num óleo farmacologicamente aceitável tal como óleo de amendoim, óleo de sésamo, ou óleo de milho, juntamente com glicerina e água.

Cápsula dura: as cápsulas de gelatina dura podem ser preparadas misturando o ingrediente activo com lactose e estearato de magnésio e colocando a mistura numa cápsula de gelatina N.º 3.

Se desejado, pode adicionar-se também um lubrificante tal como sílica coloidal para melhorar a fluidez e pode incluir-se um agente desintegrante ou solubilizante para aumentar a disponibilidade do medicamento aquando da injeção.

Líquidos: os xaropes, elixires e suspensões podem ser preparados em formas de dosagem unitárias de modo a tornar possível a administração das composições por uma medida igual à colher de chá. Os xaropes são preparados dissolvendo os compostos numa solução aquosa de sacarose, adequadamente aromatizada, enquanto que os elixires são preparados combinando o ingrediente activo com veículos alcoólicos não tóxicos. As suspensões são obtidas misturando um pó seco contendo o ingrediente activo em água com uma quantidade mínima de um agente de suspensão, um agente aromatizante, um adoçante, tal como açúcar e um conservante, se necessário.

Composição parentérica: as formas de dosagem unitárias, adequadas para administração parentérica, são preparadas suspendendo ou dissolvendo uma quantidade medida do ingrediente activo num veículo líquido não tóxico, adequado para injeção, tal como um meio aquoso ou oleaginoso, e esterilizando a mistura resultante.

Em alternativa pode colocar-se uma quantidade medida do ingrediente activo numa ampola, como uma entidade discreta e seguidamente a ampola e o seu conteúdo podem ser esterilizados e selados. Se desejado, pode também ser proporcionada uma ampola complementar contendo um veículo apropriado para mistura com o referido ingrediente activo, de modo a que o conteúdo de ambas as ampolas possa ser combinado e misturado para fins de administração, imediatamente antes da utilização.

Composição tópica: os pós e outras formas de dosagem unitária sólidas, podem ser formulados combinando um ingrediente activo, deste invento, com um veículo adequado tal como talco, bentonite, ácido silícico, poliamida em pó, gorduras animais e vegetais, cera, parafinas, amido, tragacanto, derivados de

celulose, polietilenoglicóis, silicones, e óxido de zinco ou misturas destes.

As formulações líquidas e semi-líquidas por outro lado, podem ser preparadas na forma de suspensões, soluções, unguentos, pastas, cremes e geles, combinando um ingrediente activo com veículos tais como polietilenoglicol, óleos vegetais e minerais ou álcoois tais como isopropanol e semelhantes.

Em adição aos veículos acima mencionados, as formulações podem ainda incluir outros excipientes tais como emulsionantes, conservantes, corantes, perfumes e semelhantes.

O pH da formulação deve ser próximo de valores adequados para aplicação à pele normal, isto é, a formulação deve possuir um pH na gama de cerca de 6-6,5 e podem adicionar-se tampões às composições para alcançar e manter esta gama de pH. O exemplo típico de um tampão que pode ser usado para este fim é uma mistura aquosa de ácido acético e lactato de sódio. A água empregue na preparação deste tampão deve ser destilada ou desmineralizada para assegurar aceitabilidade dermatológica.

Este invento será seguidamente descrito com referência a concretizações precisas.

EXEMPLO 1

BROMETO DE (DI-HIDRO-N-METIL-2H-1,2-OXAZIN-3(4H)-OXO-4-IL)TRI-FENILFOSFÓNIO

Passo A: di-hidro-4-bromo-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona

A uma mistura agitada de 510 g (6,1 mol) de cloridrato de N-metil-hidroxilamina dissolvido em 750 ml de água destilada e 469 g (6 mol) de solução de hidróxido de sódio a 51,2%, colocada num balão de fundo redondo de 22 litros de capacidade arrefecido por um banho gelo-sal (-5°C), adicionaram-se 3 ml de solução de vermelho de fenol a 0,04%, 50 g (0,22 mol) de cloreto de benziltriethylamónio e 12 litros de cloreto de metileno pré-arrefecido a -7°C. A mistura resultante tinha uma cor rosa.

Colocou-se uma solução contendo 1590 g (6 mol) de cloreto de 2,4-dibromobutirilo diluído a 2 litros com cloreto de metileno num funil de adição e 470 g (6 mol) de uma solução de hidróxido de sódio a 51,2% num segundo funil de adição. A adição de solução de cloreto de 2,4-dibromobutirilo à mistura originou uma cor amarelo claro e após a adição dos primeiros 25 ml iniciou-se a adição do hidróxido de sódio. O cloreto ácido foi adicionado a um caudal de 7 ml/minuto e o hidróxido de sódio foi adicionado a um caudal de 2 ml/minuto. A cor amarela da mistura reaccional manteve-se e a mistura reaccional foi agitada continuamente a alta velocidade, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A adição total requereu aproximadamente 5 horas.

Adicionou-se então carbonato de sódio (53 g, 5 mol) e a mistura reaccional tomou uma cor rosa que foi mantida durante 5 minutos. A intervalos de 20 minutos, adicionaram-se porções de 53 g de carbonato de sódio anidro, até se ter adicionado um total de 318 g (3 mol). A temperatura foi mantida abaixo de 5°C e após dez horas adicionou-se uma porção adicional de 318 g (3 mol) de carbonato de sódio em porções de 53 g, seguida de adição de 1 litro de água. A temperatura da mistura reaccional foi elevada até à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante um período adicional de 64 horas. Adicionaram-se dois litros de ácido sulfúrico a 10% seguidos de adição de 6 litros de água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extractada com 4 litros de cloreto de metileno. A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e passada através de uma coluna de sílica gel de pequeno comprimento (1,5 kg), com acetato de etilo. O produto bruto resultante foi então submetido a cromatografia sobre sílica gel para originar 483 g (2,48 mol) de di-hidro-4-bromo-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona xaroposo.

Passo B: Brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)-trifenilfosfónio

Aqueceu-se uma solução contendo 5,4 g (28 mmol) de di-hidro-4-bromo-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona, 7,5 g (29 mmol) de trifenilfosfina e 15 ml de tetra-hidrofurano, a 55°C com agitação

sob atmosfera de azoto, durante 17 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O sólido recolhido foi lavado sucessivamente com tetra-hidrofurano e éter e seco com ar para originar 4,8 g (11 mmol) de brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio p.f. 206°C.

^1H RMN(CDCl_3) δ 2,12(m,1H), 2,92(m,1H), 3,09(s,3H), 4,17(m,1H), 4,66(m,1H), 7,18(m,1H), 7,61-8,05(m,15H).

IV(KBr) cm^{-1} 3405(largo,w), 2770(w), 1653(w), 1626(s), 1482(w), 1437(ms), 1180(w), 1110(m), 1032(w), 746(mw).

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, Passos A e B, podem obter-se outros haletos de fosfónio. A equação que se segue ilustra este procedimento e, juntamente com a Tabela I, infra, ilustra os materiais de partida deste processo e os produtos obtidos por ele:

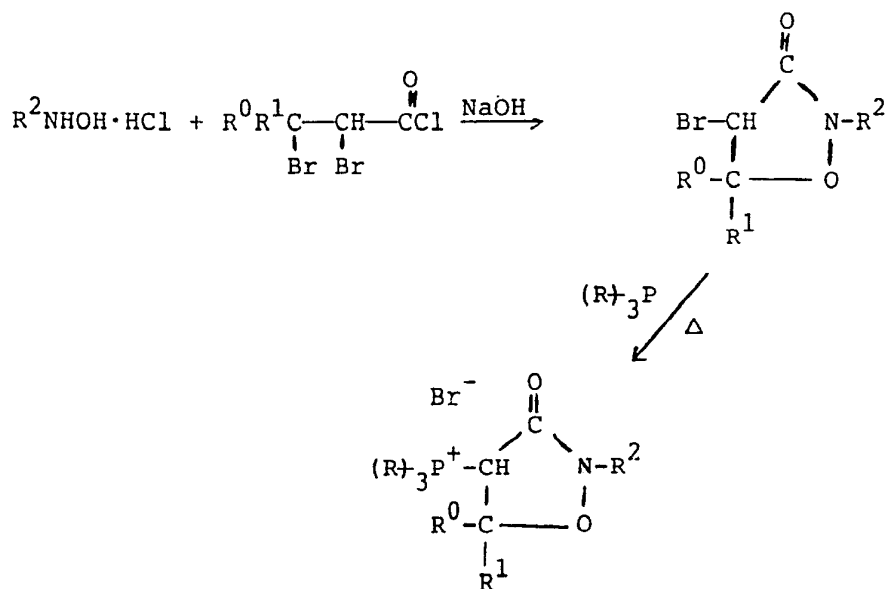
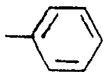
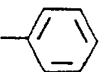
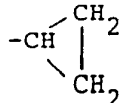
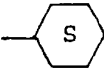
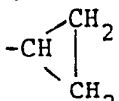


TABELA I

Ex.	R	R ⁰	R ¹	R ²
2	-C ₂ H ₅	H	H	-CH ₃
3	-CH ₃	H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃
4		-CH ₃	-CH ₃	H
5		H	H	-CH ₃
6	-CH ₃	H		H
7		H	H	-C ₂ H ₅
8	-CH ₂ C ₂ H ₅	H	H	-CH ₂ CH=CH ₂
9	-CH ₃	H	H	

A equação e Tabela precedentes descrevem produtos em que a porção heterocíclica é um anel de 5 membros, isto é, um radical 1,2-isoxazolidin-3(4H)-oxo-4-ilo. Os heterociclos de 6 membros podem ser preparados de forma semelhante, substituindo o cloreto de 2,3-dibromoalcanoílo ilustrado anteriormente pelo homólogo superior seguinte, isto é, um cloreto de 2,4-dibromoalcanoílo. A equação e Tabela seguintes ilustram este processo e os produtos obtidos por ele:

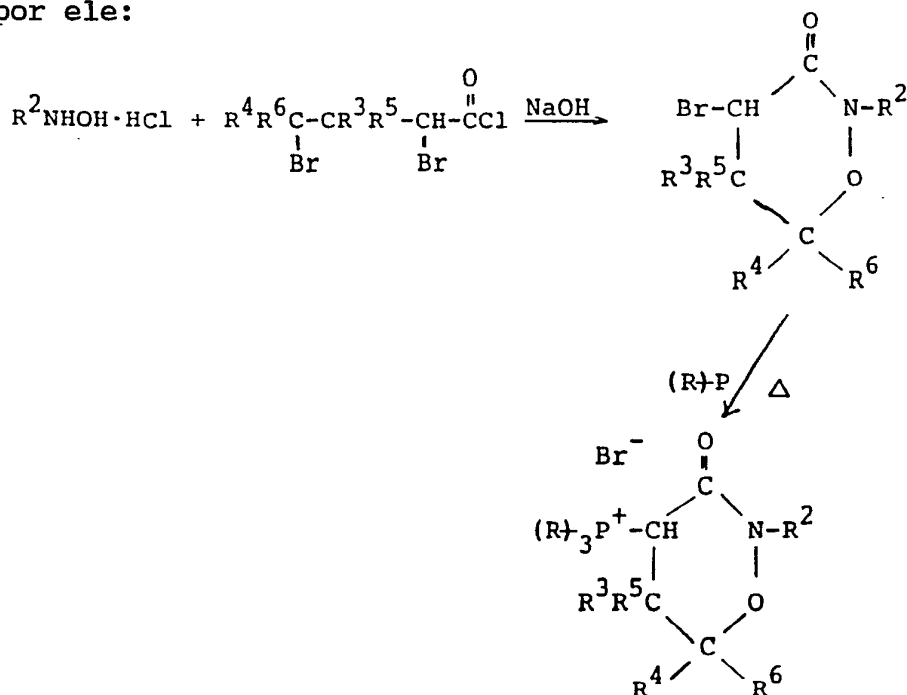
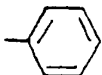
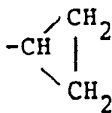
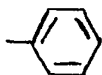
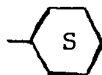
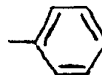


TABELA II

Ex.	R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
10	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃
11	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H
12		-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃
13	-CH ₃	H		H	H	H
14	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	H
15		-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	H
16		-CH ₃	H	H	H	-CH ₃
17		-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	H

Os análogos 3-isoxazepinona são obtidos substituindo o cloreto de 2,4-dibromoalcanoílo da equação precedente por um cloreto de 2,5-dibromoalcanoílo e seguindo o procedimento anteriormente ilustrado. Este procedimento e os produtos resultantes são ilustrados pela equação e Tabela seguintes:

(segue Equação e Tabela III)

-18-

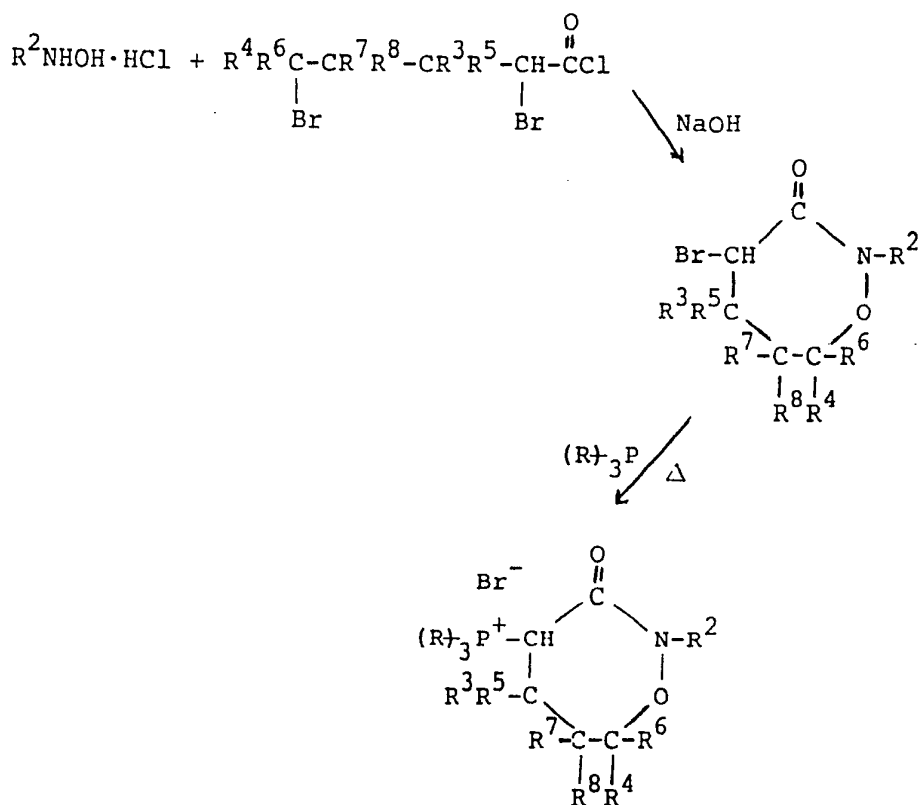


TABELA III

Ex.	R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
18	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	H	H	-CH ₃
19	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H
20	-C ₂ H ₅	H	-C ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	H	H
21		H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	H
22		-CH ₃	H	H	H	H	H	-CH ₃
23	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃

O exemplo que se segue ilustra um processo por meio do qual os produtos deste invento podem ser usados como intermediários para sintetizar os produtos farmacologicamente activos da Patente dos EUA N°. 4 892 870.

EXEMPLO 24DI-HIDRO-4-(3,5-DI-TERC-BUTIL-4-HIDROXIBENZILIDENO)-N-METIL-2H-1,2-OXAZIN-3(4H)-ONA

Agitou-se brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3-(4H)-oxo-4-il)-trifenilfosfônio (323 g, 0,71 mol), 160 g (683 mmol) de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldeído, 200 ml de trietilamina (1,43 mol) e 3 litros de etanol absoluto, durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi então aquecida a 42°C, agitada durante mais uma hora e concentrada em vácuo até um volume de 1,5 litros. Após arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura concentrada foi filtrada e lavada sucessivamente com uma mistura a 10% etanol-hexano e água. O produto resultante foi seco com ar para originar 140 g de di-hidro-4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzilideno)-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona, um agente anti-inflamatório descrito e reivindicado na Patente do EUA N°. 4 892 870.

Para aumentar o rendimento do produto, o filtrado obtido no processo acima foi concentrado, filtrado, diluído com cloreto de metileno, lavado com ácido clorídrico diluído, seco sobre sulfato de sódio anidro, concentrado novamente e cromatografado. Desta forma obtiveram-se mais 20 g de di-hidro-4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzilideno)-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona.

As concretizações que se seguem ilustram a preparação de formas de dosagem unitária típicas, entendendo-se que os ingredientes activos, excipientes e veículos podem ser substituídos por outros de modo a proporcionar uma diversidade de outras formulações adequadas para administração oral e/ou parentérica.

EXEMPLO 25Cápsula de conteúdo seco

Prepara-se uma cápsula de conteúdo seco, misturando os seguintes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Mg por cápsula</u>
Brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)oxo-4-il)trifenilfosfónio	500
Lactose	225
Estearato de magnésio	10

O brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio é reduzido a um pó N°. 60. A lactose e o estearato de magnésio são passados através de um passador de pano N° 60 para o pó, e os ingredientes combinados são misturados durante 10 minutos e carregados numa cápsula de gelatina adequada.

EXEMPLO 26

Comprimidos

Prepara-se um comprimido adequado para engolir, por mistura dos seguintes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Mg por comprimido</u>
Brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)oxo-4-il)trifenilfosfónio	200
Lactose (pó N°. 80, EUA)	100
Amido de milho	50
Estearato de magnésio	5

O brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio e a lactose são intimamente misturados e granulados com pasta de amido. A composição granulada é passada através de um crivo N°. 14 enquanto húmida e seca a 45°C numa estufa. Após secagem completa, o material seco é passado diversas vezes através de um crivo N°. 14 e adiciona-se amido de milho por passagem através de passador de pano N°. 90. Esta combinação de ingredientes é misturada e adiciona-se estearato de magnésio por passagem através de passador de pano N°. 60. A mistura resultante é então misturada para originar uma massa homogénea e comprimida para originar comprimidos com um peso de 355 mg por unidade.

EXEMPLO 27

Líquido oral

Prepara-se uma formulação líquida, adequada para administração oral, a partir dos seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>G.Ml por dose</u>
Brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)oxo-4-il)trifenilfosfônio	150 g
Sacarose	100 g
Glucose	100 g
Ácido cítrico	13 g
Benzoato de sódio	1,0 g
Óleo de laranja concentrado	0,2 ml
Água purificada, U.S.P. (Suficiente para produzir 1000 ml)	

Dissolve-se a sacarose e glucose em 400 ml de água com aquecimento, após o que a solução é arrefecida e adicionam-se ácido cítrico, benzoato de sódio e óleo de laranja concentrado. O volume de solução é levado a cerca de 900 ml pela adição de água e adiciona-se brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfônio. A solução é então filtrada e o seu volume é elevado a 1000 ml para proporcionar um líquido adequado para administração oral.

EXEMPLO 28

Actividade Anti-inflamatória

A actividade anti-inflamatória aguda foi avaliada usando o teste do edema da pata induzido por carragenano descrito por C.A. Winter, et al., em Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., III, página 544 (1962).

Dividiram-se ratazanas Sprague-Dawley macho em grupos de seis ratazanas.

Os volumes das patas foram determinados por deslocamento com mercúrio e todas as ratazanas foram doseadas com os compostos de teste suspensos em metilcelulose a 0,25%. Uma hora depois do

doseamento com os compostos de teste, as patas esquerdas traseiras foram injectadas com uma solução de 0,1 ml de carragenano (1% em água destilada, esterilizada) intraplantarmente. Três horas depois da injeção de carragenano determinou-se novamente o volume das patas injectadas. Determinaram-se também as médias dos grupos e o efeito da droga foi calculado em função da percentagem do edema da pata traseira, de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ Inibição} = \frac{(\text{Edema de controlo médio} - \text{Edema Exp. Médio})}{\text{Edema de Controlo médio}} \times 100$$

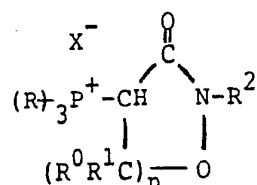
Os resultados deste estudo são apresentados abaixo. Os compostos de teste foram o produto do Exemplo 1, isto é, brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio, e um anti-inflamatório conhecido, Aspirina.

TABELA IV

<u>Composto</u>	<u>Dosagem</u>	<u>% Inibição</u>
Exemplo 1	100 mg/kg	62
Aspirina	100 mg	50
Controlo	-	0

REIVINDICAÇÕES

1 - Composto caracterizado por ter a fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R^0 , R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior;

X^- é um halogeneto; e

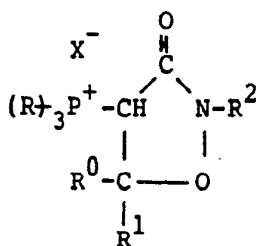
n é um número inteiro tendo um valor de 1-3.

2 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser arilo mononuclear.

3 - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R ser um membro seleccionado do grupo consistindo em fenilo, alquilfenilo e alcoxifenilo.

4 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser fenilo.

5 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo

inferior, cicloalquilo e arilo;

R^0 e R^1 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X^- é um halogeneto.

6 - Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por R ser arilo mononuclear.

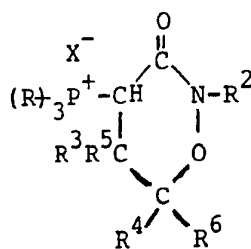
7 - Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R ser um membro seleccionado do grupo consistindo em fenilo, alquilfenilo e alcoxifenilo.

8 - Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por R^0 e R^1 serem hidrogénio e R^2 ser alquilo inferior.

9 - Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por X^- ser brometo.

10 - Brometo de (N-metil-isoxazolidin-3-oxo-4-il)trifenil-fosfónio.

11 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R^2 - R^6 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X^- é um halogeneto.

12 - Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por R ser arilo mononuclear.

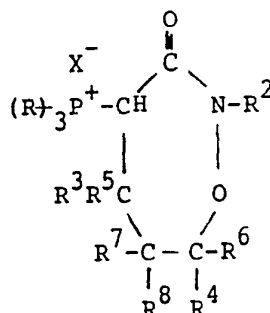
13 - Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por R ser um membro seleccionado do grupo consistindo em fenilo, alquilfenilo e alcoxifenilo.

14 - Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por R^2 ser alquilo inferior e R^3 - R^6 serem hidrogénio.

15 - Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por X^- ser brometo.

16 - Brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio.

17 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R^2 - R^8 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X^- é um halogeneto.

18 - Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R ser arilo mononuclear.

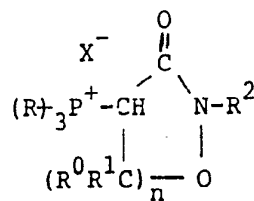
19 - Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por R ser fenilo, alquilfenilo e alcoxifenilo.

20 - Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R^2 ser alquilo inferior R^3 - R^8 serem hidrogénio.

21 - Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por X^- ser brometo.

22 - Brometo de (tetra-hidro-N-metil-isoxazepin-3-oxo-4-il)trifenilfosfónio.

23 - Composição farmacêutica caracterizada por compreender como ingrediente activo um composto de fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

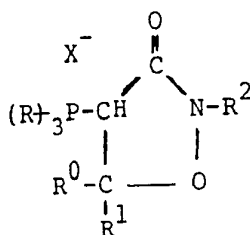
R^0 , R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior;

X^- é um halogeneto; e n é um número inteiro tendo um valor de 1-3; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

24 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto em que R é arilo mononuclear.

25 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto com a fórmula:

(segue fórmula)



na qual:

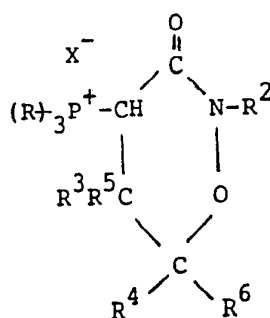
R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R⁰ e R¹ são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior;

X⁻ é um halogeneto; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

26 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto em que R é arilo mononuclear.

27 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto de fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

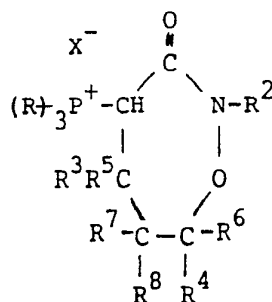
R²-R⁶ são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X⁻ é um halogeneto; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

28 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto em que R é arilo mononuclear.

29 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, caracterizada por o ingrediente activo ser brometo de (di-hidro-N-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-il)trifenilfosfónio.

30 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto de fórmula:



na qual:

R é um membro seleccionado do grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilo e arilo;

R²-R⁸ são iguais ou diferentes e representam um membro seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior e cicloalquilo inferior; e

X⁻ é um halogeneto e um veículo farmacêuticamente aceitável.

31 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 30, caracterizada por o ingrediente activo ser um composto em que R é arilo mononuclear.

Lisboa, 19. FEV 1992

Por BIOFOR, LTD
=O AGENTE OFICIAL=