

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 93.278

REQUERENTE: Adir et Compagnie, francesa, com sede em
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine,
França,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos derivados benzoxazolinônicos"

INVENTORES: Daniel Lesieur,
Charles Lespagnol,
Jacqueline Bonnet,

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

França, 28.08.1989, sob o Nº 89.02554,

ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS BENZOXAZOLINÓNICOS"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados da benzoxazolinona.

Numerosos derivados da benzoxazolinona foram descritos em terapêutica como possuindo actividades farmacológicas muito variadas. A patente de invenção francesa Nº 73.23280 descreve 6-acil-benzoxazolinonas como analgésicos. A patente de invenção francesa Nº 80.20861 descreve particularmente 6-(2-amino-etyl)-benzoxazolinonas e 6-(amino-acetil)-benzoxazolinonas utilizáveis no tratamento da hipertensão arterial assim como no tratamento de sindromas dolorosos. A patente de invenção francesa Nº 82.19812 descreve 6-(2-amino-etyl)-benzoxazolinonas utilizáveis em terapêutica no tratamento das perturbações do sono e das perturbações do carácter e do comportamento.

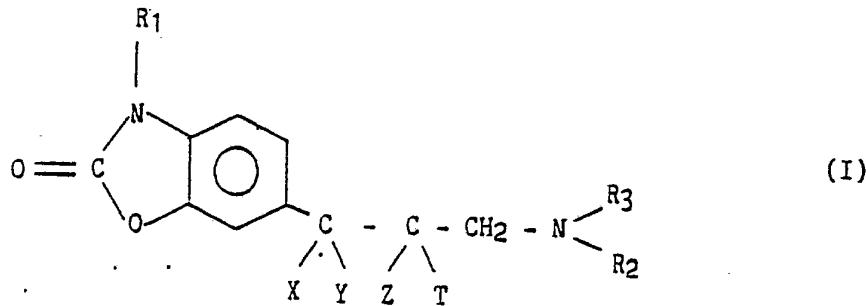
A Requerente descobriu agora derivados benzoxazolinónicos dotados de uma actividade analgésica desprovida de actividade anti-inflamatória de um nível nitidamente mais interessante que a dos derivados descritos nas patentes de invenção francesas Nº 73,23280 e Nº 80.20861. Os compostos de acordo com a presente invenção são, com efeito, dotados de uma actividade analgésica pura de alto nível. Ora, a maior parte das substâncias analgésicas não morfínicas conhecidas até hoje possuem igualmente uma actividade anti-inflamatória (exemplos: salicilados,pirazolados, etc.) intervindo, por consequência, sobre os processos

intervenientes na inflamação. Estes implicam um grande número de mediadores químicos (prostaglandinas, tromboxano A₂, etc.) sendo, por conseguinte seguidos de múltiplos efeitos secundários de que os mais conhecidos são: ataque da mucosa gástrica com possibilidade de úlceras. Além das alterações que provocam, estes efeitos paralelos interditam o uso destes compostos em numerosos indivíduos que lhes são particularmente sensíveis. Sen-
do desprovidos de qualquer actividade anti-inflamatória, os com-
postos preparados pelo processo de acordo com a presente inven-
ção não intervêm sobre os mediadores da inflamação e são, por
conseguinte, desprovidos dos efeitos secundários mencionados
antes. Esta característica, somada para alguns deles à sua au-
sência total de toxicidade e ao seu alto nível de actividade
torna certos compostos obtidos pelo processo de acordo com a
presente invenção utilizáveis como analgésicos de um modo muito
mais seguro e sem as restrições de uso habitualmente conhecidas
para a grande maioria destes compostos. Alguns derivados prepa-
rados pelo processo de acordo com a presente invenção apresen-
tam além disso interessantes actividades sobre a tensão arterial
e sobre o sistema nervoso central.

Mais especificamente, a presente invenção diz respeito
a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral,

...

4



na qual:

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior eventualmente substituído por um grupo hidroxi,

R_2 e R_3 , iguais ou diferentes, representam, cada um:

- um átomo de hidrogénio,
- um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,
- um grupo alcenilo inferior de cadeia linear ou ramificada,
- um grupo arilo ou alquilo (inferior)-arilo em que a parte arilo está eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogéneo, ou grupos alquilo inferior eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogéneo, ou grupos alcoxi inferior,

ou então, R_2 e R_3 considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico, mono- ou bicíclico, saturado ou não contendo um, dois ou três heteroátomos por ciclo es

colhidos entre azoto, oxigénio ou enxofre, substituído ou não por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou arilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo, com a condição de R_2 e R_3 não constituirem com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema 1-aryl-piperazínico,

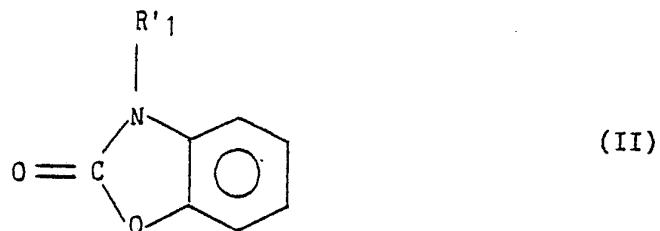
- X representa um átomo de hidrogénio,
- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxi, ou então, X e Y considerados em conjunto representam um átomo de oxigénio, com a condição de neste caso o símbolo R_1 não representar um grupo metilo,
- Z representa um átomo de hidrogénio ou então Z forma com Y uma ligação ,
- T representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

indicando o termo inferior que os grupos assim qualificados comportam 1 a 6 átomos de carbono, dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amónio quaternário assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, entendendo-se que entre os ácidos que se podem utilizar para salificar os compostos de fórmula geral I, se podem citar, a título não limitativo, os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, tártarico, málico, máleico, fumárico, oxálico, metano-sulfónico, canfórico, cítrico, etc.

caracterizado pelo facto 1) quer de se utilizar como composto

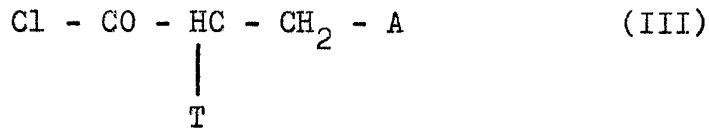
G

inicial um composto de fórmula geral



na qual R'_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

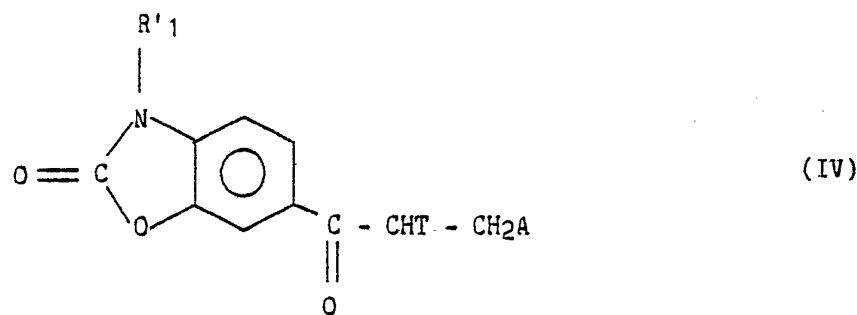
obtido, por exemplo, mediante reacção de ortoaminofenol com ureia seguida, quando o símbolo R'_1 não representa um átomo de hidrogénio, de uma alquilação com azoto, que se submete à acção de um cloreto de ácido de fórmula geral,



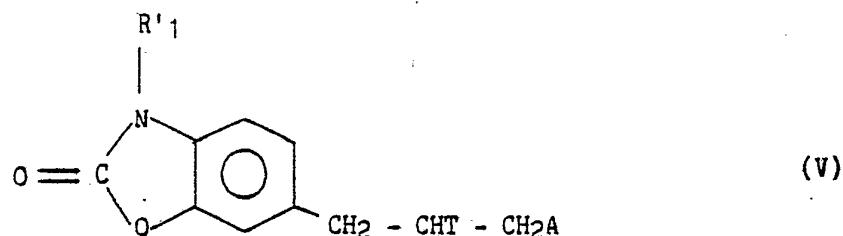
na qual T tem o significado definido antes e A representa um átomo de halogéneo,

ou então do anidrido de ácido correspondente, na presença de cloreto de alumínio em dimetilformanida de acordo com o processo descrito por THYES e colab ("J. Med. Chem." 1983, 26, 6, 800-807), para se obter um composto de fórmula geral

...



na qual R' ₁, T e A têm os significados definidos antes, que, eventualmente, se submete a uma redução com um trialquil-silano em meio ácido de acordo com as condições descritas por WEST e colab. *"J. Org. Chem."* 1973, 38, (15), 2675-2681, para se obter um composto de fórmula geral,



na qual R'_1 , T e A têm os significados definidos antes, submetendo-se então o composto de fórmula geral IV, ou o composto de fórmula geral V, de acordo com a fórmula do composto de fórmula geral I que se pretende obter, à acção de uma amina de fórmula geral

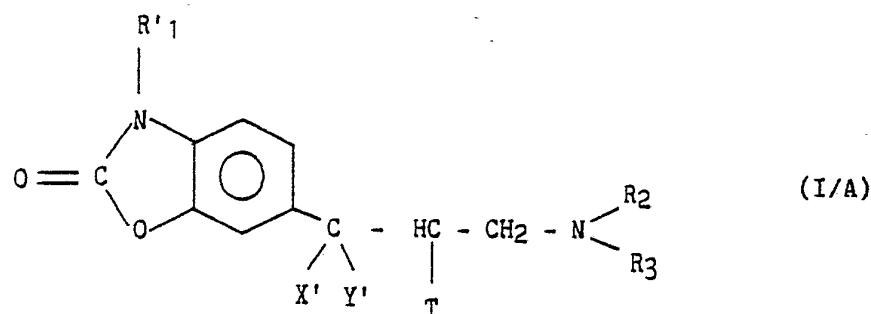


na qual R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,

4.

no seio de um dissolvente preferencialmente escolhido entre acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, álcool alifático inferior, dioxano, benzeno, tolueno, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do dissolvente escolhido, na presença de um excesso da amina escolhida ou de um agente de fixação do hidrácido formado tal como a trietilamina,

para se obter um composto de fórmula geral



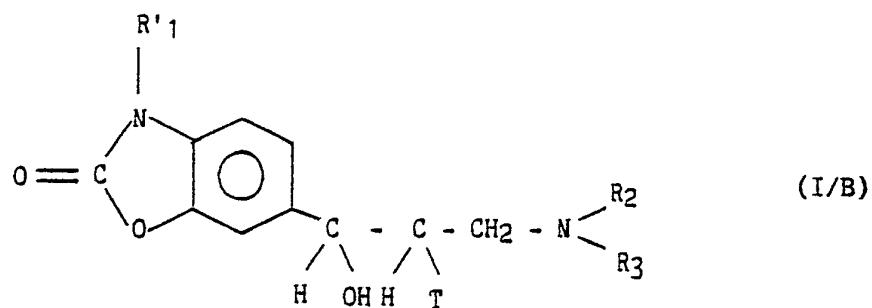
na qual, de acordo com o composto inicial utilizado, um composto de fórmula geral IV ou V,

X' e Y' representam, considerados em conjunto, um átomo de oxigénio, ou então X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio,

R'₁, R₂, R₃ e T têm os significados definidos antes, que eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou que se pode, quando os símbolos X' e Y' considerados em conjunto representam um átomo de oxigénio, eventualmente, submeter,

quer, a um agente de hidrogenação escolhido entre um hidreto misto de metal alcalino, como por exemplo o borohidreto de sódio, ou um cianohidreto misto de metal alcalino, como

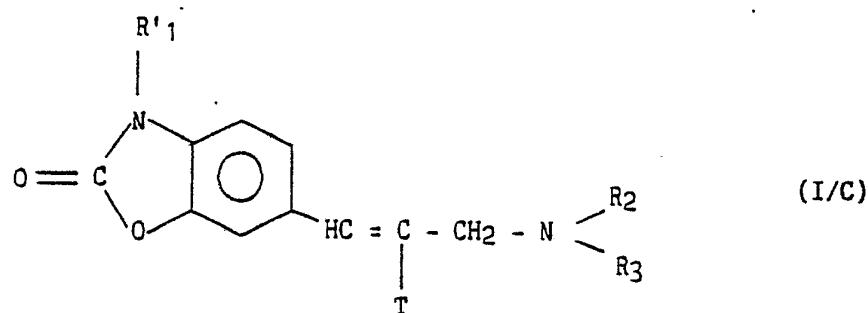
o ciano-borohidreto de sódio, preferencialmente no seio de um álcool alifático inferior, para se obter um composto de fórmula geral I/B - principalmente na configuração treo quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio -



caso particular dos compostos de fórmula geral I,
na qual

R'₁, R₂, R₃ e T têm os significados definidos antes,
X representa um átomo de hidrogénio,
Y representa um grupo hidroxi e
Z representa um átomo de hidrogénio,
de que, eventualmente, se separam os isómeros e/ou se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico;
* quer a uma hidrogenação catalítica, mediante aquecimento e sob pressão no seio de um dissolvente escolhido entre álcool alifático inferior ou dioxano, para se obter um composto de fórmula geral I/B - essencialmente na configuração eritro quando o símbolo T não representar um átomo de hidrogénio - de que, eventualmente, se separam os isómeros e que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

compostos de fórmula geral I/B que, qualquer que seja o processo de acordo com o qual foi obtido se pode, eventualmente, tratar com um agente desidratante, preferivelmente escolhido entre os hidrácidos, para se obter um composto de fórmula geral,



principalmente sob a forma do isómero trans caso particular dos compostos de fórmula geral I, na qual:

$R'1$, R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,
 X representa um átomo de hidrogénio,
 Z considerado em conjunto com Y representam uma ligação ,

de que, eventualmente, se separam os isómeros cis-trans de acordo com uma técnica usual tal como a cromatografia em coluna de sílica ou cristalização,

e que, eventualmente, se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, composto de fórmula geral I/A, I/B ou I/C,

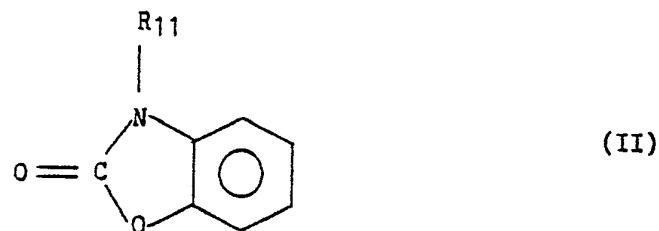
que, quando o símbolo $R'1$ representa um átomo de hidrogénio, se pode tratar na presença de uma base forte com um composto de fórmula geral $X-(CH_2)_n-OH$,

na qual X representa um átomo de halogénio e n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 6 para se obter um composto



de fórmula geral I na qual o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior substituído por um grupo hidroxi, composto de fórmula geral I que, eventualmente, se pode tratar com um agente de alquilação clássico tal como o sulfato de metilo para se obter um sal de amônio quaternário,

2) quer, de se submeter a uma acilação um composto de fórmula geral de acordo com o processo descrito antes, com a condição de o símbolo R_1 não representar um grupo alquilo inferior,

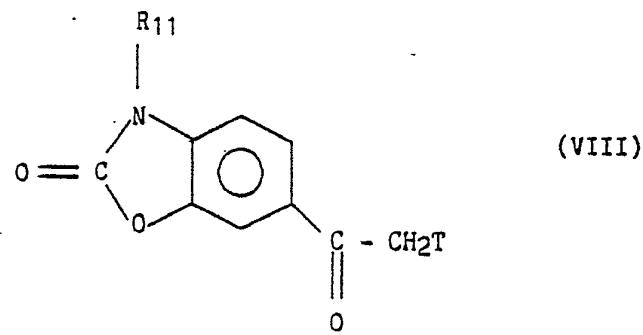


na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior, com um ácido de fórmula geral



na qual T tem o significado definido antes, ou com o cloreto ou o anidrido de ácido correspondente de acordo com as condições descritas na patente de invenção francesa Nº 73.23280, para se obter um composto de fórmula geral

...

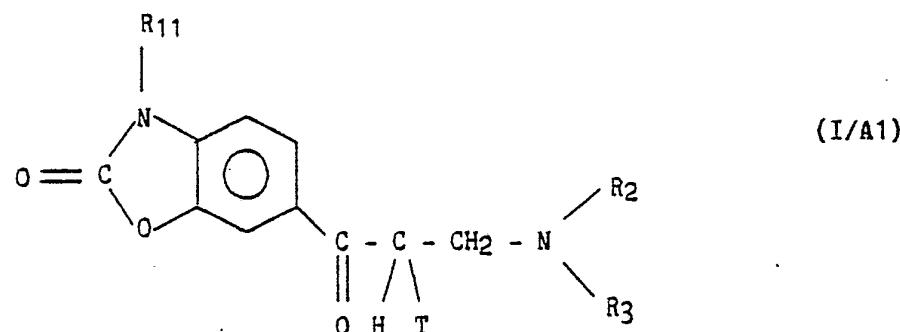


na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior e T tem o significado definido antes,
que se trata em seguida,

* quer, de acordo com as condições da reacção de Mannich, bem conhecidas dos entendidos na matéria, na presença de trioximetileno e da amina de fórmula geral



na qual
 R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,
para se obter um composto de fórmula geral,



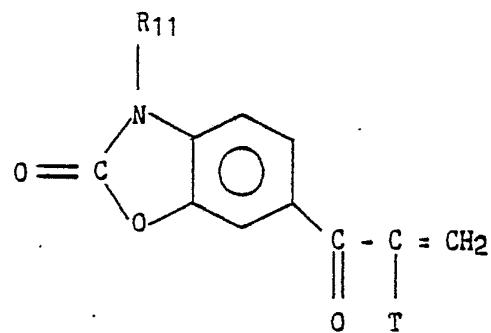
caso particular dos compostos de fórmulas gerais I/A e I,
na qual:

R_{11} representa um grupo alquilo inferior e

R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,

X e Y considerados em conjunto representam um átomo de oxigénio e Z representa um átomo de hidrogénio,

* quer com o bisdimetilaminometano na presença de anidrido acético para se obter um composto de fórmula geral,



na qual

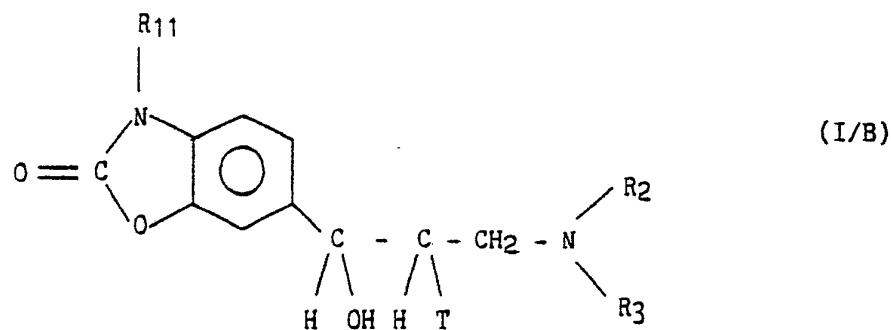
T tem o significado definido antes e

R_{11} representa um grupo alquilo inferior,

que se trata com uma amina de fórmula geral VI, no seio de um dissolvente polar a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional, para se obter um composto de fórmula geral I/A₁ definida anteriormente,

que, quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio, se pode, eventualmente, separar nos seus isómeros, e que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e que, eventualmente, se submete:

* quer preferencialmente no seio de um álcool alifático inferior à acção de um agente de hidrogenação, preferencialmente um hidreto misto de metal alcalino, ou um cianohidreto misto de metal alcalino, como por exemplo o borohidreto de sódio, ou o ciano-borohidreto de sódio, para se obter um composto de fórmula geral I/B principalmente na configuração treo (quando o símbolo T não representar um átomo de hidrogénio)



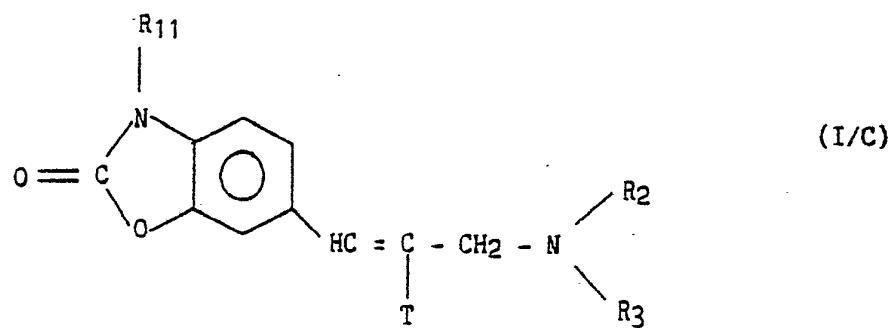
caso particular dos compostos de fórmula geral I, na qual:

R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes, X representa um átomo de hidrogénio, Y representa um grupo hidroxi e Z representa um átomo de hidrogénio,

de que, eventualmente, se separam os isómeros e que se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

* quer a uma hidrogenação catalítica no seio de um dissolvente escolhido entre álcool alifático inferior ou di-

oxano para se obter um composto de fórmula geral I/B essencialmente na configuração eritro - quando o símbolo T não representar um átomo de hidrogénio - de que, eventualmente, se separam os isómeros, e que, eventualmente, se salificou com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, composto de fórmula geral I/B que, eventualmente, se submete à acção de um agente desidratante escolhido preferencialmente entre os hidrácidos para se obter um composto de fórmula geral I/C, principalmente na forma do isómero trans:

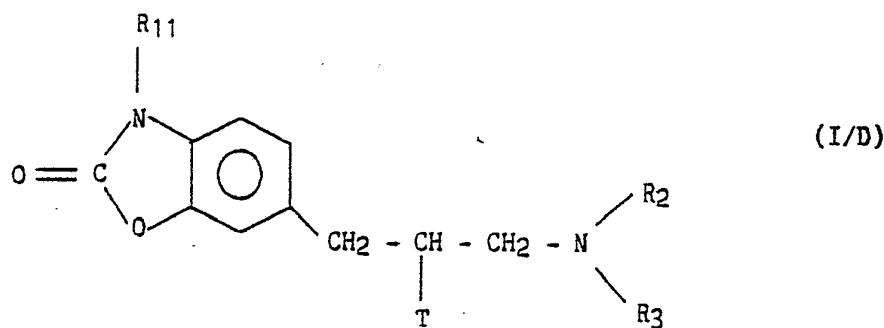


caso particular dos compostos de fórmula geral I, na qual:

R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes, X representa um átomo de hidrogénio, e Z forma com Y uma ligação \textpi ,

de que se separam eventualmente os isómeros cis-trans mediante uma técnica habitual tal como a cromatografia sobre coluna de sílica ou a cristalização, e que se salifica, eventualmente, com um ácido aceitável sob o

ponto de vista farmacêutico,
 que, eventualmente, se submete a uma reacção de hidrogenação
 catalítica de preferência à temperatura e pressão ambientes e
 na presença de Níquel de Raney em meio de álcool alifático in
 ferior ou de dioxano para se obter um composto de fórmula ge-
 ral (I/D)

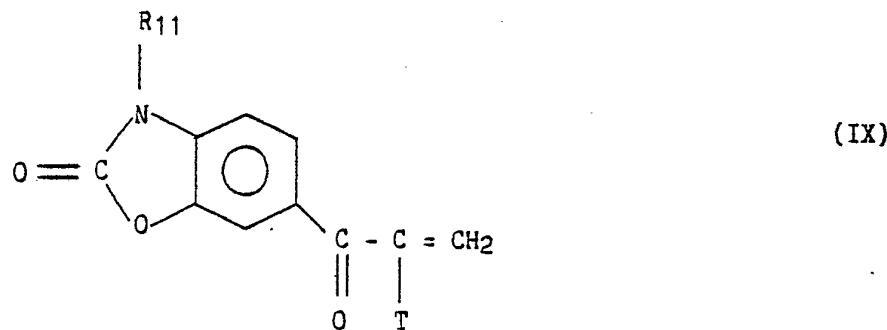


na qual:

R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,
 X , Y e Z representam, cada um, um átomo de hidrogénio,
 de que, eventualmente se separam os isómeros quando o símbolo t
 não representa um átomo de hidrogénio,
 e que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob
 o ponto de vista farmacêutico ou que se transforma em sal de
 amónio quaternário por acção de um agente de alquilação de
 acordo com o processo descrito antes.

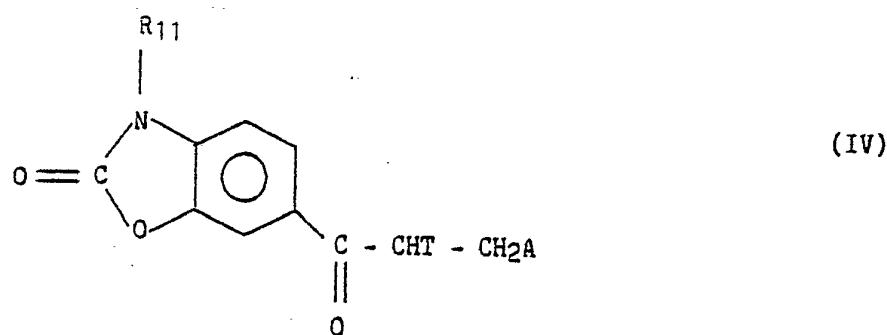
Os compostos de fórmula geral I/D podem obter-se igual
 mente, a partir dos compostos de fórmula geral,

...



na qual:

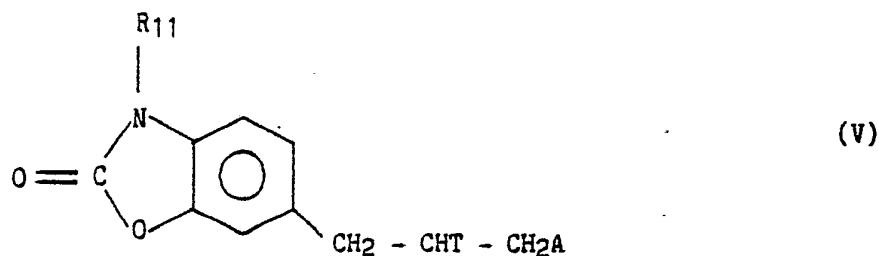
R_{11} e T têm os significados definidos antes,
que se fazem reagir com um hidrácido para se obter um composto
de fórmula geral



na qual R_{11} , T e A têm os significados definidos antes,
de que eventualmente, se separam os isómeros quando o símbolo T
não representa um átomo de hidrogénio,
que se submete a uma redução com um trialquilsilano em meio áci-
do de acordo com as condições descritas por WEST e Colab.

«"J. Org. Chem." 1973, 38, (15), 2675-2681», para se obter um
composto de fórmula geral

C



na qual R_{11} , T e A têm os significados definidos antes, que se submete à acção de uma amina de fórmula geral,



na qual R_2 e R_3 têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente preferencialmente escolhido entre acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, álcool alifático inferior, dioxano, benzeno, tolueno, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do dissolvente escolhido na presença de um excesso da amina escolhida ou de um receptor do hidrácido formado tal como a trietilamina, para se obter um composto de fórmula geral I/D já referido, que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou que se transforma em um sal de amônio quaternário com um agente de alquilação.

Os compostos de fórmula geral I possuem interessantes propriedades farmacológicas.

Em particular, estes compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção revelaram uma interessante actividade analgésica e alguns deles exercem uma actividade sobre o

C

sistema nervoso central e sobre a tensão arterial.

O estudo farmacológico dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção demonstrou, com efeito, que eles são pouco tóxicos, dotados de uma actividade analgésica pura e, por conseguinte, desprovidos dos inconvenientes inerentes à maior parte dos compostos não morfínicos que apresentam esta acridividade (acção ulcerigénica sobre as mucosas, etc.). Este espectro de actividade torna por conseguinte, os compostos de acordo com a presente invenção interessantes em um certo número de indicações tais como algias reumatismais, nevralgias, lombo-ciáticas, nevralgias cervico-braquiais, algias traumáticas tais como entorses, fracturas, luxações, dores pós-traumáticas, dores pós-operatórias, dores dentárias, dores neurológicas tais como nevrálgias faciais, dores viscerais tais como cólicas nefríticos, dismenorreias, cirúrgica proctológica, dores da esfera O. R. L., pancreatites, algias diversas, cefaleias, dores cancerosas, etc.

A presente invenção tem igualmente por objectivo um processo para a preparação de composições farmacêuticas que incluem os compostos de fórmula geral I, sós ou em associação com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Entre as composições farmacêuticas preparadas pelo processo de acordo com a presente invenção podem-se citar mais particularmente as que convêm para a administração oral, parenteral nasal, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sub-linguais, os saquinhos, os pacotinhos, as gélulas, os trociscos, as pastilhas, os supositórios, os cremes, as pomadas, os

geles dérmicos, etc.

A posologia útil varia de acordo com a idade e o peso do paciente, a via de administração, a natureza da indicação terapêutica e dos tratamentos eventualmente associados e está compreendida entre 1 centígrama e 4 gramas por 24 horas.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem, contudo, a limitarem de modo algum.

Os espectros de infravermelhos foram alizados a partir de uma pastilha de brometo de potássio contendo aproximadamente 1 % do composto a analisar.

Exemplo 1

3-Metil-6-[3-(1-piperidinil)-propil]-benzoxazolinona (Clorídrato)

Estádio A: 3-Metil-6-(3-cloro-propionil)-benzoxazolinona

Em um frasco esmerilado contendo 37,4 g (0,28 mole) de cloreto de alumínio anidro, introduzem-se, gota a gota, e sob agitação 6,02 ml (0,078 mole) de dimetilformamida.

Introduz-se um refrigerante de refluxo no frasco e leva-se em um banho de óleo a uma temperatura próxima de 40-45°C. Introduz-se 0,04 mole de 3-metil-benzoxazolinona e 0,44 mole de cloreto do ácido 3-cloro-propiónico. Aqueceu-se a uma temperatura próxima de 75°C, durante 2 horas e 30 minutos. Após arrefecimento, despeja-se a mistura reaccional em 300 g de gelo, acidifica-se com ácido clorídrico concentrado e agita-se durante 1 hora e 30 minutos. Escorre o precipitado assim obtido, lava-se com água e seca-se.

Recristaliza-se em etanol.

Rendimento : 88 %

Ponto de fusão : 187°C

Infravermelho : \checkmark CO (Carbamato) : 1765 cm^{-1}
 \checkmark CO (Cetona) : 1660 cm^{-1}

Estádio B : 3-Metil-6-(3-Cloro-propil)-Benzoxazolinona.

Em um frasco esmerilado, dissolve-se 0,2 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propionil)-benzoxazolinona obtida no estádio anterior, em 22,8 g (0,2 mole) de ácido trifluoroacético. Adiciona-se, gota a gota e mediante arrefecimento 0,044 mole de trietilsilano. Adapta-se uma guarnição de cloreto de cálcio e prossegue-se a agitação durante 72 horas. Despeja-se então o meio reaccional em água gelada, escorre-se o precipitado assim obtido, seca-se e recristaliza-se em hexano.

Rendimento : 80 %

Ponto de fusão : 70°C

Infravermelho : \checkmark CO : 1775 cm^{-1}

Estádio C : 3-Metil-6- J 3-(1-Piperidinil)-propil J -benzoxazolinona (Cloridrato)

Em um frasco esmerilado de 250 cm³ munido com um refrigerante, dissolve-se 0,02 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-benzoxazolinona obtida no estádio B, em acetonitrilo. Adiciona-se, sob agitação magnética, 0,04 mole de piperidina e leva-se a refluxo durante 48 horas. Após arrefecimento da solução,

filtra-se o composto insolúvel que se forma e evapora-se, depois, o filtrado em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com 500 ml de água e alcaliniza-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10 %. Escorre-se o precipitado, lava-se com água até à neutralidade da fase aquosa, dissolve-se ~~de~~ depois o composto em hexano e faz-se borbulhar uma corrente de ácido clorídrico gasoso. Escorre-se, seca-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento : 69 %

Ponto de fusão: 238°C

Infravermelho: $\text{CO: } 1770 \text{ cm}^{-1}$

Exemplo 2

3-Metil-6-(3-(4-metil-3-piperazinil)-propil)-7-benzoxazolinona (Dicloridrato)

Em um frasco esmerilado de 250 cm³ munido com um refri gerante, dissolve-se 0,02 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-benzoxazolinona, obtida no estádio B do exemplo 1, em dioxano. Adiciona-se sob agitação 0,04 mole de N-metil-piperazina e leva-se a refluxo durante 48 horas. Após arrefecimento da solução filtra-se o composto insolúvel e evapora-se depois o filtrado em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo em 500 ml de água, alcaliniza-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10 % e extraí-se com clorofórmio. Seca-se a fase orgâ nica sobre cloreto de cálcio, filtra-se e evapora-se até à secu ra. Obtém-se, deste modo, um produto oleoso que se retoma com

acetona. Após borbulhamento de ácido clorídrico gasoso nesta solução, escorre-se, seca-se e recristaliza-se em uma mistura de metanol/acetona.

Rendimento : 53 %

Ponto de fusão : $> 270^{\circ}\text{C}$

Infravermelho : \checkmark CO : 1770 cm^{-1}

Exemplo 3

3-Metil-6-(3-(1-pirrolidinil)-propil)-7-benzoxazolinona (Cloridrato)

Em um frasco esmerilado de 250 cm^3 munido com um refri-
gerante, dissolve-se 0,02 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-
-benzoxazolinona, obtida no estádio B do exemplo 1, em acetoni-
trilo. Adiciona-se sob agitação 0,04 mole de pirrolidina, 0,02
mole de iodeto de potássio e 0,02 mole de carbonato de sódio e
leva-se a refluxo durante 4 dias. Após arrefecimento da solu-
ção, filtra-se o produto insolúvel e evapora-se depois o fil-
trado em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com éter,
filtra-se o produto insolúvel restante e faz-se borbulhar uma
corrente de ácido clorídrico gasoso nesta solução. Escorre-se,
seca-se e recristaliza-se em acetona.

Rendimento : 69 %

Ponto de fusão : 174°C

Infravermelho : \checkmark CO: 1770 cm^{-1}

Exemplo 4

3-Metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona

Estádio A : 3-Metil-6-(3-morfolino-propionil)-benzoxazolinona

Em um frasco esmerilado de 250 cm³, munido com um refrigerante, dissolve-se 0,03 mole de 6-acetil-3-metil-benzoxazolinona, obtida de acordo com o processo descrito na patente de invenção francesa Nº 73 23 280, e 0,045 mole de cloridrato de morfolina em 150 ml de etanol absoluto. Adiciona-se 0,045 mole de trioximetileno e acidifica-se com ácido clorídrico. Leva-se a refluxo durante 64 horas. Escorre-se o precipitado que se forma, lava-se com acetona, suspende-se em água e alcaliniza-se com hidróxido de sódio. Extraí-se com várias tomas de clófórmio, secam-se as fases orgânicas sobre cloreto de sódio, filtra-se, evapora-se em banho-maria sob vácuo e recristaliza-se em etanol.

Rendimento : 55 %

Ponto de fusão: 134° C

Infravermelho : \checkmark CO (carbamato): 1770 cm⁻¹
 \checkmark CO (cetona) : 1660 cm⁻¹

Estádio B : 3-Metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-Benzoxazolinona

Em um frasco de 250 cm³ munido com um sistema de agitação magnética, dissolve-se 0,01 mole de 3-metil-6-(3-morfolino-propionil)-benzoxazolinona, preparada no estádio A, em 200 ml

de metanol. Adiciona-se depois muito lentamente, e com agitação 0,02 mole de borohidreto de sódio. Mantém-se a agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Evapora-se o meio reaccional em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com água e extrai-se várias vezes com clorofórmio. Filtra-se, evapora-se até à secura em banho-maria sob vazio e recristaliza-se em ciclohexano.

Rendimento: 68 %

Ponto de fusão 115°C

Infravermelho: V CO: 1755 cm⁻¹

Exemplo 5

3-Metil-6-(3-morfolino)-1-propenil-7-benzoxazolinona

Em um frasco de 250 cm³ dissolve-se 0,015 mole de 3-metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona, obtida no exemplo 4, em 50 ml de ácido bromídrico a 47 % e agita-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas. Escorre-se o precipitado assim obtido, lava-se com acetona, suspende-se em água e alcaliniza-se com hidróxido de sódio. Extrai-se várias vezes com clorofórmio, reunem-se e secam-se as fases orgânicas com cloreto de cálcio, filtra-se, evapora-se até à secura sob vazio e recristaliza-se em propanol.

Rendimento: 64 %

Ponto de fusão: 132°C

Infravermelhos: V CO: 1765 cm⁻¹

G.

Exemplo 63-Metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona

Em um frasco cónico de 500 cm³ equipado com uma torneira de 3 vias e com um sistema de agitação magnética, dissolve-se 0,01 mole de 3-metil-6-(3-morfolino-propenil)-benzoxazolinona, obtida no exemplo 5, em metanol e adiciona-se, depois, 0,5 g de níquel de Raney. Agita-se sob atmosfera de hidrogénio à temperatura e pressão ambientes usuais. Após absorção da quantidade teórica de hidrogénio, filtra-se o meio reaccional e evapora-se o filtrado até à secura em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com água, acidifica-se com ácido clorídrico, escorre-se o precipitado obtido e recristaliza-se em acetato de etilo,

Rendimento: 86 %

Ponto de fusão: 226°C

Infravermelho: CO: 1770 cm⁻¹

Exemplo 73-Metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a piperidina (estádio C) pela morfolina, obtém-se o composto pretendido.

Exem-

Exemplo 83-Metil-6-(3-dietilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a piperidina (Estádio C) pela N,N-di-
etilamina, obtém-se o composto pretendido.

Ponto de fusão: 131-132°C

Exemplo 96-(3-Morfolino-propil)-benzoxazolinona (cloridrato)Estádio A : 6-(3-Cloro-propionil)-benzoxazolinona

Em um frasco esmerilado, pesa-se 56,1 g (0,42 mole) de cloreto de alumínio, adiciona-se depois, com a ajuda de uma ampola para bromo, 10 ml de dimetilformamida e deixa-se sob agitação até que a mistura se torne homogénea. Adicionam-se então 8,1 g (0,06 mole) de benzoxazolinona e deixa-se sob agitação durante 10 minutos antes de se adicionarem 7 ml (0,072 mole) de cloreto do ácido 3-cloro-propiónico. Mantém-se esta mistura em um banho de óleo a 80-85°C durante cerca de 2 horas e 30 minutos. Após arrefecimento, despeja-se a mistura reaccional sobre água gelada. Escorre-se o precipitado e lava-se com água até à neutralidade. Recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 70 %

Ponto de fusão: 166 °C

Infravermelho: CO: (carbamato): 1760 cm^{-1}

. CO: (cetona): 1655 cm^{-1}

Estádio B: 6-(3-cloro propil)-benzoxazolinona

Em um frasco esmerilado introduzem-se 9 g (0,04 mole) de 6-(3-cloro-propionil)-benzoxazolinona obtida no estádio A e 31 ml de ácido trifluoroacético. Adicionam-se, gota a gota, com a ajuda de uma ampola para bromo e sob agitação 13,5 ml (0,09 mole) de trietilsilano. Substitui-se a ampola de bromo por uma guarnição de cloreto de cálcio e deixa-se sob agitação à temperatura ambiente durante 48 horas. Despeja-se então a mistura reaccional sobre água gelada e deixa-se sob agitação durante 2 horas. Escorre-se o precipitado e lava-se com água até à neutralidade. Recristaliza-se em tolueno.

Rendimento: 70 %

Ponto de fusão: 127°C

Infravermelho: CO: 1770 cm^{-1}

Estádio C: 6-(3-Morfolino-propil)-benzoxazolinona

(cloridrato)

Em um balão dissolvem-se 4,2 g (0,02 mole) de 6-(3-cloropropil)-benzoxazolinona em 100 ml de acetonitrilo. Adicionam-se 2,0 g (0,02 mole) de morfolina e 2,4 g (0,02 mole) de trietilamina e deixa-se sob agitação a refluxo durante 5 dias. Após arrefecimento, evapora-se a mistura reaccional, até à secura, retoma-se várias vezes com acetona anidra e filtra-se o cloridrato de trietilamina formado. Evapora-se a acetona, retoma-se com uma mistura de acetona/hexano e faz-se borbulhar uma corrente de ácido clorídrico gasoso nesta

solução. Escorre-se e seca-se o precipitado e recristaliza-se depois em acetona.

Rendimento: 43 %

Ponto de fusão: 120°C

Infravermelho: CO: 1750 cm⁻¹

Exemplo 10

6- \mathcal{L} 3-(1-pepiridinil)-propil \mathcal{J} -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela piperidina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 11

6- \mathcal{L} 3-(4-Metil-1-piperazinil)-propil \mathcal{J} -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela 4-metil-piperazina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 12

6- \mathcal{L} 3-(1-Pirrolidinil)-propil \mathcal{J} -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela pirrolidina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 136-(3-Dietilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela dietilamina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 143-Metil-6- \alpha 3-(3-Tiazolidinil)-propil γ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a piperidina (estádio C) pela tiazolidina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 156- \alpha 3-(3-Tiazolidinil)-propil γ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela tiazolidina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 163-Metil-6-(2-metilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a piperidina (estádio C) pela dimetilamina, obtém-se o composto pretendido.

5.

Exemplo 17

6-(Dimetilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela dimetilamina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 18

3-Metil-6-/3-(1-indolinil)-propil/benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a piperidina (estádio C) pela indolina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 19

3-(1-Indolinil)-6-propil-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo a morfolina (estádio C) pela indolina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 20

3-metil-6-/1-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propil/benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo o cloridrato de morfolina (estádio A) pelo cloridrato de piperidina obtém-se o composto pretendido.

4

Exemplo 21

3-Metil-6- γ 3-(piperidinil)-1-propenil γ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona pela 3-metil-(1-hidroxi-3-piperidinil-propil)-benzoxazolinona (exemplo 20), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 22

3-Metil-6- γ 3-(1-piperidinil)-propil γ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-metil-6-(3-morfolino-1-propenil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6-(3-piperidinil-1-propenil)-benzoxazolinona (exemplo 21), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 23

3-Metil-6- γ 1-hidroxi-3-(4-metil-1-piperazenil)-propil γ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo o cloridrato de morfolina (estádio A) pelo cloridrato de 1-metil-piperazina, obtém-se o composto pretendido.

Exem-

Exemplo 24

3-Metil-6- \lceil 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-propenil \lceil -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo o 3-metil-6- \lceil 1-hidroxi-3-morfolino-propil \lceil -benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lceil 1-hidroxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-propil \lceil -benzoxazolinona (exemplo 23), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 25

3-Metil-6- \lceil 3-(4-metil-1-piperazinil)-propil \lceil -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo o 3-metil-6-(3-morfolino-1-propenil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lceil 3-(4-metil-1-piperazinil)-propenil \lceil -benzoxazolinona (exemplo 24), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 26

3-Metil-6-(1-hidroxi-3-dimetilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo o cloridrato de morfolina (estádio A) pelo cloridrato de dimetilamina, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 27

3-Metil-6-(3-dimetilamino-propenil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6-(1-hidroxi-3-dimetilamino-propil)-benzoxazolinona (exemplo 26), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 28

3-Metil-6-(3-dimetilamino-propil)-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-metil-6-(3-morfolino-1-propenil)-benzoxazolinona, pela 3-metil-6-(3-dimetilamino-1-propenil)-benzoxazolinona (exemplo 27), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 29

3-Metil-6-[1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propil]-benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo o cloridrato de morfolina (estádio A) pelo dicloridrato de pirrolidina, obtém-se o composto pretendido.

Exem-

4.

Exemplo 30

3-Metil-6- \lceil 3-(1-pirrolidinil)-1-propenil \lceil -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lceil 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propil \lceil -benzoxazolinona (exemplo 29), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 31

3-Metil-6- \lceil 3-(1-pirrolidinil)-propil \lceil -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-metil-6-(3-morfolino-1-propenil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lceil 3-(1-pirrolidinil)-1-propenil \lceil -benzoxazolinona (exemplo 30), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 32

3-Metil-6- \lceil 3-(1-hidroxi-3-(3-tiazolidinil)-propil \lceil -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo o cloridrato de morfolina (estádio A) pelo cloridrato de tiazolidina, obtém-se o composto pretendido.

Exem-

14.

Exemplo 33

3-Metil-6- \lnot 3-(3-tiazolidinil)-1-propenil λ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lnot 1-hidroxi-3-(3-tiazolidinil)-propil λ -benzoxazolinona (exemplo 32), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 34

3-Metil-6- \lnot 3-(3-tiazolidinil)-propil λ -benzoxazolinona

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-metil-6-(3-morfolino-1-propenil)-benzoxazolinona pela 3-metil-6- \lnot 3-(3-tiazolidinil)-1-propenil λ -benzoxazolinona (exemplo 33), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 35

6-(3-Morfolino-propil)-3-hidroxi-etyl)-benzoxazolinona

(Cloridrato)

Adiciona-se 0,01 mole do cloridrato de 6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona obtido no exemplo 9, em etóxido de sódio. Deixa-se em contacto durante uma hora, evapora-se até à secura, retoma-se com 20 ml de D.M.F. e adicionam-se a frio com agitação 1,2 equivalentes de 2-bromo-etanol. Agita-se

durante uma noite à temperatura ambiente. Evapora-se até à secura o D.M.F., retoma-se com água e extrai-se a fase orgânica com clorofórmio. Seca-se com cloreto de cálcio, filtra-se e evapora-se até à secura.

Retoma-se com uma mistura de acetona/éter, filtra-se e faz-se borbulhar uma corrente de ácido clorídrico gasoso, o composto precipita. Recristaliza-se em propanol.

Rendimento: 50 %

Ponto de fusão: 209-211°C

Exemplo 36

6-(3-N-Metilmorfolino-propil)-3-metil-benzoxazolinona, metano-sulfonato.

Dissolve-se 0,03 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-benzoxazolinona em 100 ml de acetonitrilo. Adiciona-se 5,2 ml de morfolina e deixa-se a refluxo sob agitação durante 48 horas. Arrefece-se, escorre-se, evapora-se o filtrado, retoma-se com água e alcaliniza-se com hidróxido de sódio a 19 %. Extrai-se a fase orgânica com clorofórmio, seca-se sobre cloreto de cálcio, filtra-se e evapora-se até à secura.

Retoma-se com clorofórmio anidro e adiciona-se 0,03 mole de sulfato de metilo. Deixa-se a refluxo sob agitação durante uma hora. O composto precipita, escorre-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 65 %

Ponto de fusão: 142°C.

4.

Estudo Farmacológico dos Compostos Preparados pelo Processo de Acordo com a Presente Invenção.

Exemplo 37

Estudo da Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda foi apreciada após administração oral a lotes de 8 murganhos (26 ± 2 gramas) de uma dose de 1000 mg. kg^{-1} . Os animais são observados a intervalos regulares durante o primeiro dia e quotidianamente durante as duas semanas seguintes ao tratamento.

Parece que os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são totalmente atóxicos. Não se observou nenhuma morte depois da administração de uma dose de 1000 mg. kg^{-1} . Não se verificam perturbações após a administração desta dose.

Exemplo 38

Estudo da Actividade Analgésica.

A actividade sobre a dor foi pesquisada em murganhos (23-25 g) de acordo com um protocolo derivado da técnica descrita por SIEGMUND (SIEGMUND E. A., R. A. CADMUS & GOLU, "J. Pharm. Exp. Ther." 119, 1874, 1954). Os murganhos repartidos ao acaso em lotes de 12 animais, receberam o tratamento por via oral (excipiente para as testemunhas) 1 hora antes da injeção intra-peritoneal de uma solução hidroalcoólica de fenil-p-benzoquinona (Sigma) a 0,02 %. Os alongamentos são enumerados entre o 5º e

4.

o 10º minuto depois da injecção.

A percentagem de actividade obtida foi determinada para cada dose (% de diminuição do número de alongamentos nos murganhos tratados em relação às testemunhas). Determinou-se uma DE_{50} , dose que leva a uma actividade de 50 %, para cada composto de acordo com a presente invenção.

Parece que alguns compostos de acordo com a presente invenção possuem uma actividade analgésica muito interessante. Assim, a DE_{50} do composto do exemplo 6 é de cerca de $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

A título de comparação, a administração de uma dose de $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dos compostos preparados de acordo com o processo descrito na patente de invenção francesa Nº 73 23280 provocam uma percentagem de analgesia - em um ensaio comparável - da ordem dos 25 a 60 % e o composto preparado pelo processo descrito na patente de invenção francesa Nº 80.20861 cuja actividade analgésica é a mais interessante têm neste mesmo ensaio de Siegmund uma DE_{50} de $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou seja cerca de 2 vezes superior à do composto mais interessante de acordo com a presente invenção.

Exemplo 39

Estudo da Actividade Anti-Inflamatória.

O potencial anti-inflamatório dos compostos de acordo com a presente invenção foi pesquisado em um modelo de inflamação aguda provocada por injecção sub-cutânea de uma solução de carraginina ao nível da pata posterior do rato de acordo com uma técnica inspirada no método descrito por WINTER;

E. A. RISLEY, G. N. NUSS - ("Proc. Soc. Exp. Med." III, 554, 1962). Os ratos (100-120 g), repartidos aleatoriamente em lotes de 8, são tratados (incluindo as testemunhas que recebem o excipiente) 1 hora antes da injeção local de uma suspensão a 0,5 % de carraginina (tipo IV, Sigma, 0,1 ml de rato). Determina-se o edema 3 horas depois da injeção, mediante medida pleismométrica (pleismómetro de água UGO BASILE) do volume de cada uma das patas posteriores (edema = volume da pata inflamada diminuído do volume da pata não inflamada).

Parece que os compostos de acordo com a presente invenção não têm nenhuma actividade sobre este ensaio. Em comparação, os compostos de acordo com a patente de invenção francesa Nº 73.23280 possuem uma actividade anti-inflamatória.

Exemplo 40

Antagonismo da Reserpina

O antagonismo da reserpina foi apreciado após administração de reserpina ($2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) a um lote de 6 murganhos. Quatro horas depois administra-se o composto a ensaiar, por via intraperitoneal. Um lote testemunha não recebe o composto.

São observados dois parâmetros: a temperatura rectal e a ptose. Nas testemunhas a administração de reserpina leva ao fecho do olho e a uma diminuição importante da temperatura rectal.

A administração de alguns compostos de acordo com a presente invenção antagoniza os efeitos da reserpina, o que demonstra a actividade anti-depressiva destes compostos.

Exem-

4.

Exemplo 41

Actividade Anti-Hipertensiva.

A pressão arterial foi determinada na cauda do rato de acordo com o método descrito por BYROM e WILSON (1938). Este método consiste em medir a pressão necessária para interromper o fluxo sanguíneo da artéria candal com este objectivo, fixa-se uma braçadeira pneumática de borracha ligada a um electro-esfigmonamómetro NARCO tipo PE 300 ao nível da cauda dos ratos a 2 centímetros da base de maneira a comprimir a artéria candal.

Um receptor de pulsação tipo pneumático permite auscultar a artéria 1 cm a jusante da braçadeira. O valor da pressão arterial sistólica é aquele para o qual se observa, durante o aliviar da manga, o reaparecimento das oscilações sistolo-diastólicas.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção administram-se por via oral em suspensão em xarope de goma em um volume de $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$.

A pressão mede-se antes de qualquer tratamento, 2 horas e 24 horas depois do tratamento.

Alguns compostos de acordo com a presente invenção diminuem a pressão arterial de modo significativo.

4.

Exemplo 42

Composição Farmacêutica: Comprimido

Comprimidos doseados com 20 mg de 3-metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona.

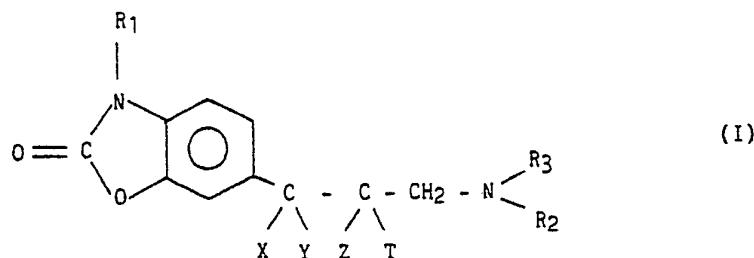
Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos.

| | |
|--|------|
| 3-Metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona | 20 g |
| Amido de trigo | 15 g |
| Amido de milho | 15 g |
| Lactose | 65 g |
| Estearato de magnésio | 2 g |
| Sílica | 1 g |
| Hidroxipropilcelulose | 2 g |

4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior eventualmente substituído por um grupo hidroxi,

R_2 e R_3 iguais ou diferentes representam, cada um:

- um átomo de hidrogénio,
- um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,
- um grupo alcenilo inferior de cadeia linear ou ramificada

4

cada,

- um grupo arilo ou alquil(inferior)-arilo em que a parte arilo é eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogéneo ou grupos alcoxi inferior,

ou então, R_2 e R_3 considerados em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um sistema heterocíclico, mono- ou bicíclico, saturado ou não, comportando um, dois ou três heteroátomos por anel escolhidos entre azoto, oxigénio ou enxofre, substituído ou não por um átomo de halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou arilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo, com a condição de R_2 e R_3 não constituirem com o átomo a que estão ligados um sistema aril-1-piperazínico,

X representa um átomo de hidrogénio,

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxi,

ou então X e Y considerados em conjunto representam um átomo de oxigénio com a condição de R_1 não representar neste caso um grupo metilo,

Z representa um átomo de hidrogénio ou então Z forma com Y uma ligação π ,

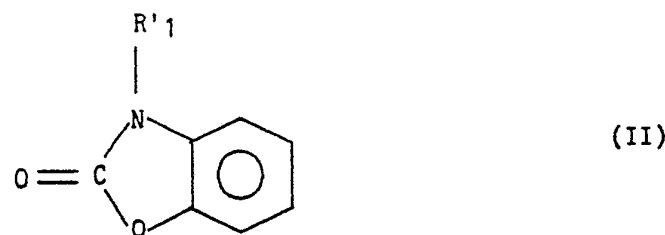
T representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

indicando o termo inferior que os grupos assim qualificados com-

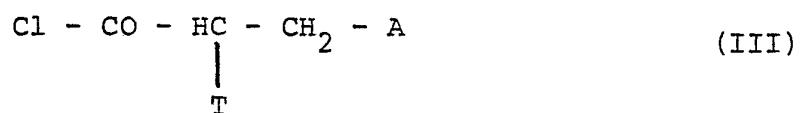
L

portam entre 1 e 6 átomos de carbono,
dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus
sais de amónio, quaternário e dos seus sais de adição com um
ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
caracterizado pelo facto

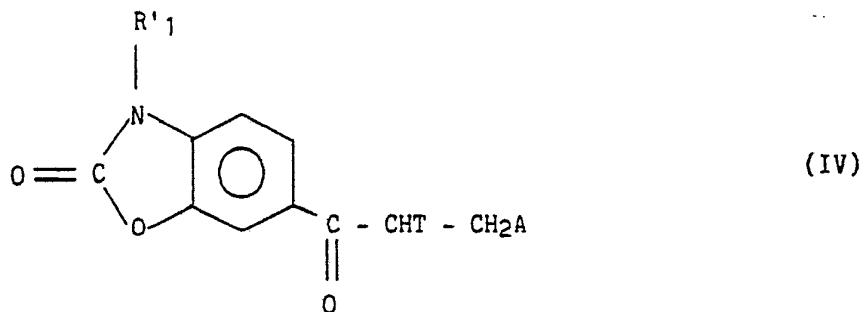
1) quer de se utilizar como composto inicial um composto de fórmula geral



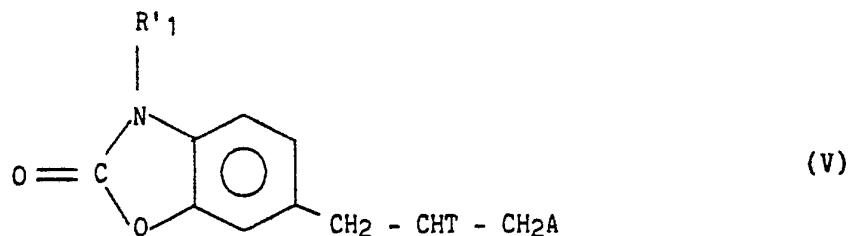
na qual $R'1$ representa um átomo de hidrogénio ou um radical
alquilo inferior,
que se submete à acção de um cloreto de ácido de fórmula geral



na qual T tem o significado definido antes e A representa
um átomo de halogéneo,
ou então do anidrido de ácido correspondente, na presença de cloreto de alumínio em meio de dimetilformamida,
para se obter um composto de fórmula geral



na qual $R'1$, T e A têm os significados definidos antes, que, eventualmente, se reduz com um trialquilsilano em meio ácido, para se obter um composto de fórmula geral



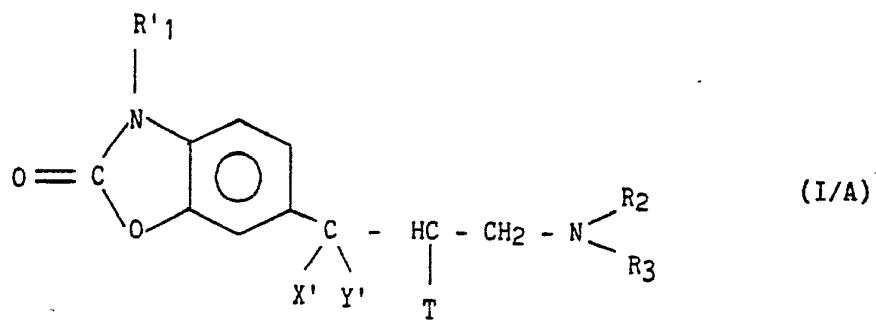
na qual $R'1$, T e A têm os significados definidos antes, fazendo-se então reagir o composto de fórmula geral IV, ou o composto de fórmula geral V, consoante a fórmula do composto de fórmula geral I que se pretende obter, com uma amina de fórmula geral



na qual

R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,

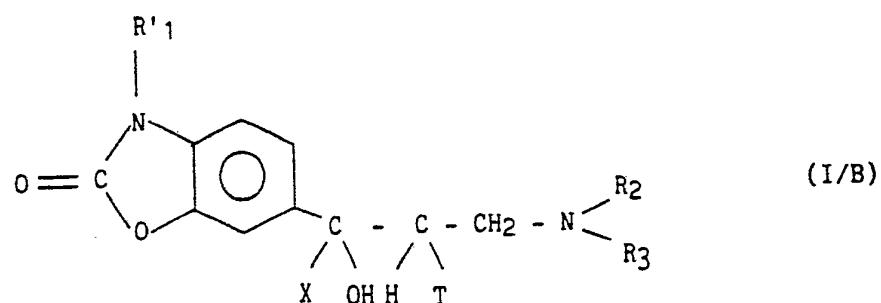
no seio de um dissolvente preferencialmente escolhido entre acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, álcool alifático inferior, dioxano, benzeno, tolueno, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do dissolvente escolhido, na presença de um excesso da amina escolhida ou de um agente de fixação do hidrácido formado, tal como a trietilamina, para se obter um composto de fórmula geral



na qual, consoante o composto inicial utilizado é um composto de fórmula geral IV ou V, X' e Y' representam, considerados em conjunto, um átomo de oxigénio, ou então X e Y representam, cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogénio, e R'_1 , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes, que se salifica eventualmente com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou que, quando os símbolos X' e Y' considerados em conjunto representam um átomo de oxigénio, se pode, eventualmente, submeter,

* quer à acção de um agente de hidrogenação escolhido entre um hidreto misto de metal alcalino, como por

exemplo o borohidreto de sódio, ou um cianohidreto misto de metal alcalino, como o cianoborohidreto de sódio, preferencialmente no seio de um álcool alifático inferior, para se obter um composto de fórmula geral I/B - maioritariamente sob a configuração treo quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio -



caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual:

R'_1 , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,
 X representa um átomo de hidrogénio.

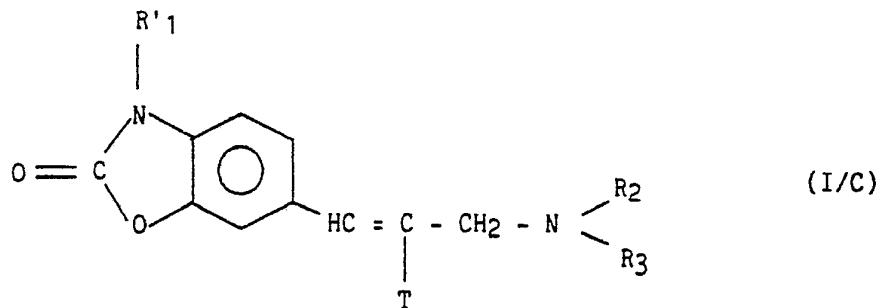
Y representa um grupo hidroxi e Z representa um átomo de hidrogénio,

de que, eventualmente, se separam os isômeros e/ou se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

* quer a uma hidrogenação catalítica, sob aquecimento e pressão no seio de um dissolvente escolhido entre álcool alifático inferior ou dioxano, para se obter um composto de fórmula geral I/B - essencialmente na

4.

configuração eritro quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio - de que, eventualmente, se separam os isómeros e que se salifica, eventualmente, com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, composto de fórmula geral I/B que, qualquer que seja o processo de acordo com o qual se obteve, se pode, eventualmente, tratar com um agent desidratante, preferencialmente escolhido entre os hidrácidos, para se obter um composto de fórmula geral



maioritariamente sob a forma de isómero trans, caso particular dos compostos de fórmula geral I,

na qual

R'_1 , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,

X representa um átomo de hidrogénio, e

Z considerado em conjunto com Y forma uma ligação π , de que se separam eventualmente os isómeros cis-tans mediante uma técnica usual tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização,

e que, eventualmente, se pode salificar com um ácido aceitável sob

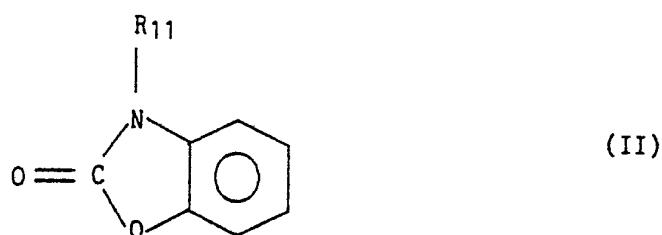
UR

o ponto de vista farmacêutico,

composto de fórmula geral (I/A), (I/B) ou (I/C),

- que, quando o símbolo R'_1 representa um átomo de hidrogé-
nio, se pode tratar na presença de uma base forte com um
composto de fórmula geral $X-(CH_2)_n-OH$, na qual X represen-
ta um átomo de hidrogénio e n representa um número compre-
endido entre 1 e 6 para se obter um composto de fórmula
geral (I) na qual o símbolo R_1 representa um grupo alqui-
lo inferior substituído por um grupo hidroxi,
- composto de fórmula geral (I) que se pode tratar, even-
tualmente, com um agente de alquilação clássica tal como
o sulfato de metilo para se obter um sal de amônio quater-
nário,

quer, 2) de se submeter a uma acilação um composto de fórmula ge-
ral II quando o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior,

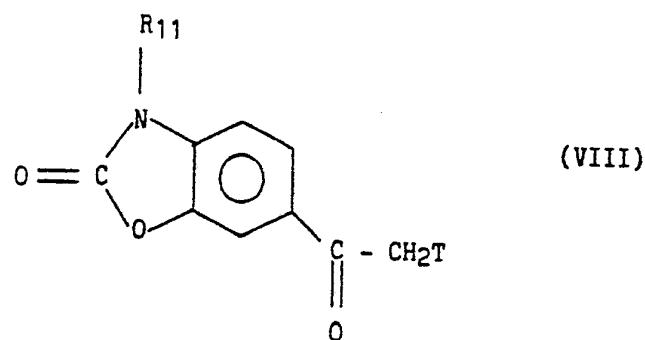


na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior,
com um ácido de fórmula geral





na qual T tem o significado definido antes,
ou com o cloreto ou o anidrido do ácido correspondente na presen-
ça de ácido polifosfônico,
para se obter um composto de fórmula geral

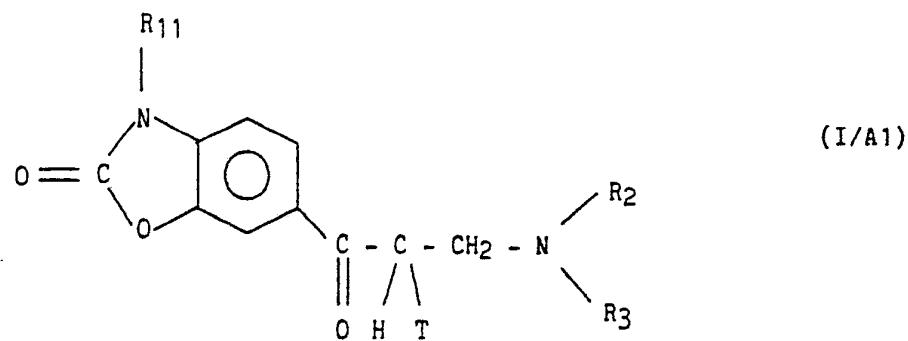


na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior e T tem o significado definido antes,
que se trata, em seguida,

* quer na presença de trioximetileno e da amina de fórmula geral



na qual R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,
para se obter um composto de fórmula geral

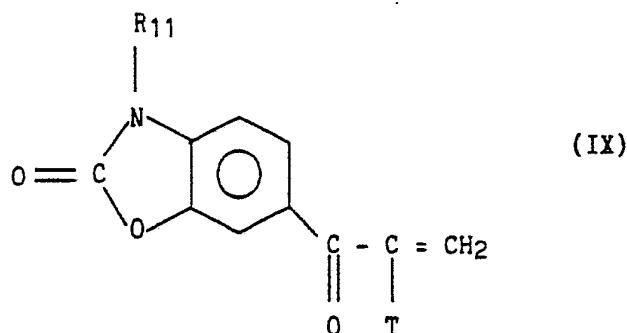


caso particular dos compostos de fórmula geral (I/A) e (I),
na qual

R_{11} representa um grupo alquilo inferior,

R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,
X e Y, considerados em conjunto, representam um átomo de
de oxigénio e Z representa um átomo de hidrogénio,

* ou então com bisdimetilaminometano na presença de anidrido
acético para se obter um composto de fórmula geral



na qual

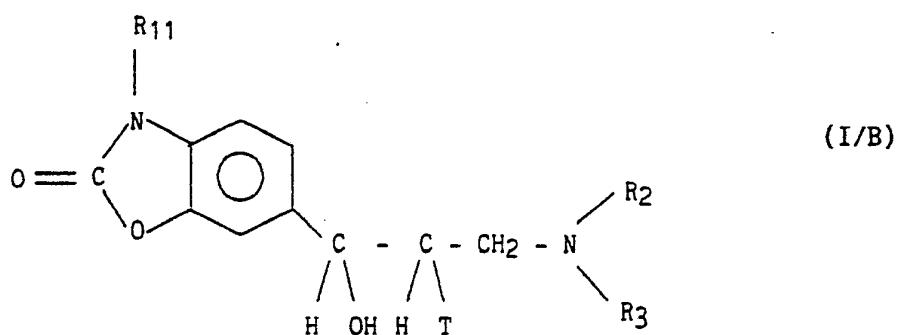
T tem o significado definido antes e R_{11} representa um grupo alquilo inferior,

que se trata com uma amina de fórmula geral (VI), no seio de um dissolvente polar a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional, para se obter um composto de fórmula geral (I/A₁) definida antes, que, quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio, se separa eventualmente nos seus isómeros, que se salifica, eventualmente, com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e que,

G.

eventualmente, se submete,

* quer preferencialmente no seio de um álcool alifático inferior, a um agente de hidrogenação, com vantagem um hidreto misto de metal alcalino ou um cianohidreto misto de metal alcalino como por exemplo o borohidreto de sódio ou o cianoborohidreto de sódio, para se obter um composto de fórmula geral (I/B), maioritariamente sob a configuração treo (quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio):



caso particular dos compostos de fórmula geral I,

na qual

R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,

X representa um átomo de hidrogénio,

Y representa um grupo hidroxi e Z representa um átomo de hidrogénio,

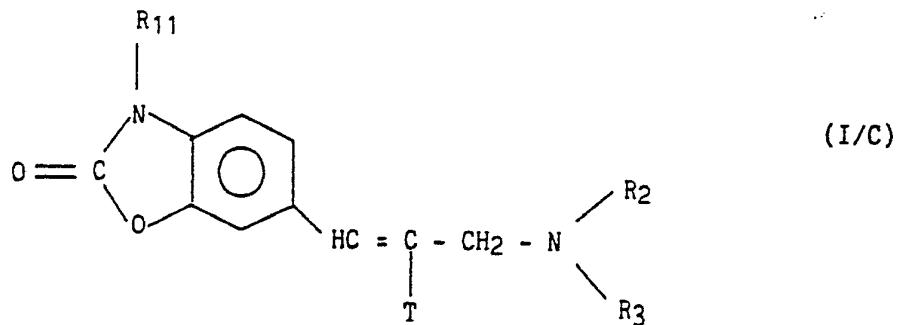
de que se separam eventualmente os isómeros e que se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

* quer a uma hidrogenação catalítica no seio de um dissolvente escolhido entre um álcool alifático inferior ou

4

dioxano para se obter um composto de fórmula geral (I/B) essencialmente sob a configuração eritro - quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogênio - de que se separam eventualmente os isômeros e, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

composto de fórmula geral (I/B) que, eventualmente, se submete a um agente desidratante escolhido preferencialmente entre os hidrácidos para se obter um composto de fórmula geral (I/C), maiori tariamente sob a forma de isômeros trans:



caso particular dos compostos de fórmula geral (I),
na qual

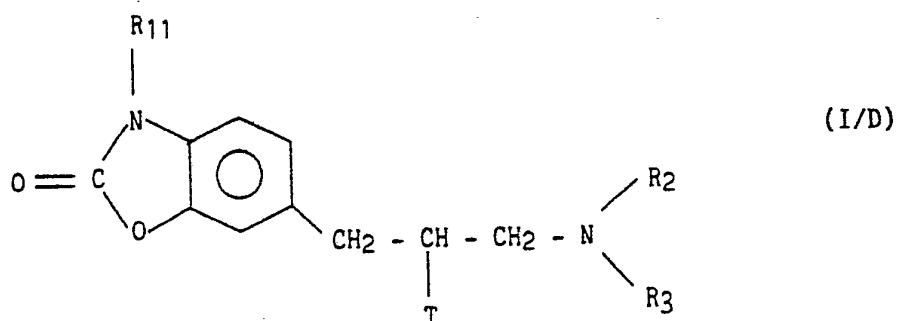
R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes,
X representa um átomo de hidrogênio, e
Z, considerado em conjunto com Y, forma uma ligação π ,

de que se separam eventualmente os isômeros cis-trans de acordo com uma técnica usual tal como a cromatografia em coluna de sílica ou cristalização,

4

e que se salifica eventualmente com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

que, eventualmente, se submete a uma reacção de hidrogenação catalítica preferencialmente à temperatura e pressão ambientes e na presença de Níquel de Raney no seio de um álcool alifático inferior ou de dioxano para se obter um composto de fórmula geral



na qual

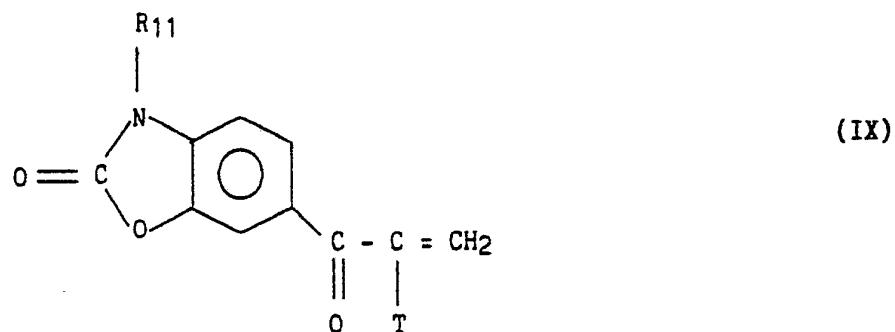
R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes e X , Y e Z representam cada um, um átomo de hidrogénio,

de que se separam eventualmente os isómeros quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogénio,

e que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou se transforma em um sal de amônio quaternário mediante reacção com um agente de alquilação tal como indicado anteriormente.

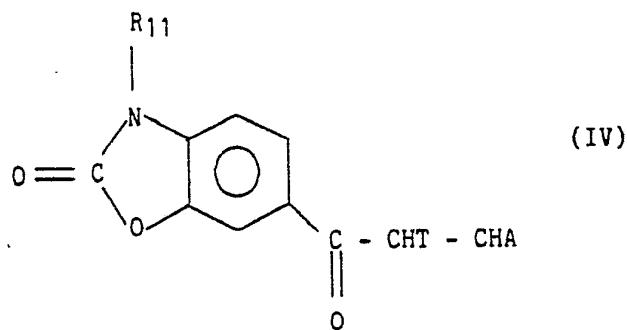
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral (I/D), caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

4.

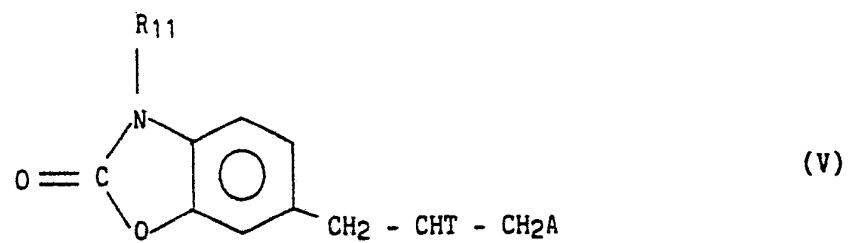


na qual

R_{11} e T têm os significados definidos antes,
com um hidrácido para se obter um composto de fórmula geral

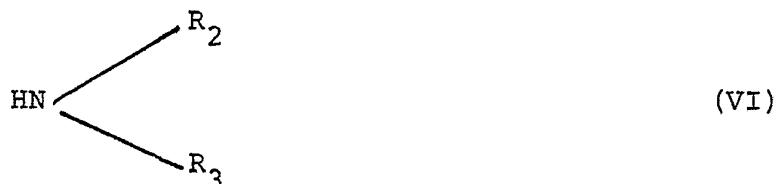


na qual R_{11} , T e A têm os significados definidos antes,
de que se separam eventualmente os isómeros quando o símbolo T
não representar um átomo de hidrogénio,
que se submete a uma redução com um trialquilsilano no seio de um
meio ácido para se obter um composto de fórmula geral



2

na qual R_{11} , T e A Têm os significados definidos antes,
que se faz reagir com uma amina de fórmula geral



na qual R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,
no seio de um dissolvente preferencialmente escolhido entre acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, álcool alifático inferior, dioxano, benzeno, tolueno, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do dissolvente escolhido na presença de um excesso da amina escolhida ou de um agente de fixação do hidrácido formado,
para se obter um composto de fórmula geral (I/D) de acordo com a reivindicação 1, de que se separam eventualmente os isómeros e que, eventualmente, se salifica com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou que se transforma em um sal de amônio quaternário mediante reacção com um agente de alquilação.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os símbolos X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio, dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amônio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

G.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo X representa um átomo de hidrogénio e o símbolo Y representa um grupo hidroxi, dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amónio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os símbolos X e Y representam, cada um, um átomo de oxigénio, dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amónio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os símbolos Y e Z considerados em conjunto formam uma ligação \Pi , dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amónio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

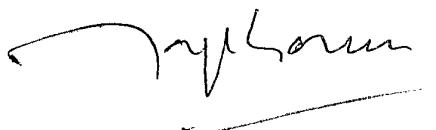
...



7.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, para a preparação da 3-metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolino-na, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos,

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1990

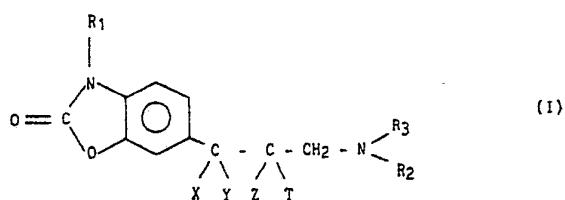
António José de Matos



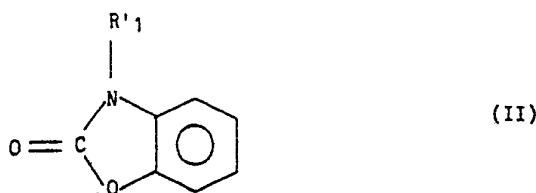
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS BENZOXAZOLINÓNICOS"

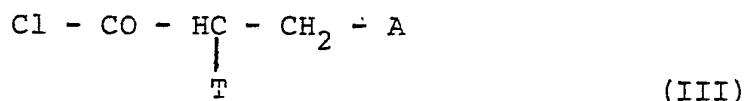
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



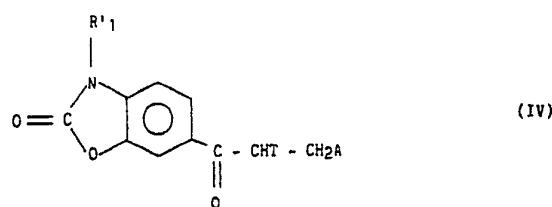
dos seus enantiómeros, diastereoisómeros e epímeros, dos seus sais de amônio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste, nomeadamente, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral



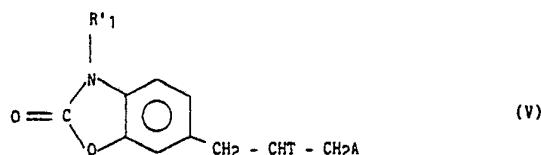
com um cloreto de ácido de fórmula geral



ou então com o anidrido de ácido correspondente, na presença de cloreto de alumínio em meio de dimetilformamida, para se obter um composto de fórmula geral



que, eventualmente, se reduz com um trialquilsilano em meio ácido, para se obter um composto de fórmula geral

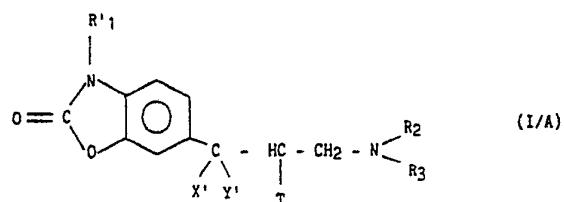


e em fazer reagir então o composto de fórmula geral IV ou o composto de fórmula geral V, consoante a fórmula do composto de fórmula geral I que se pretende obter, com uma amina de fórmula geral



G.

no seio de um dissolvente preferencialmente escolhido entre acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, álcool alifático inferior, dioxano, benzeno, tolueno, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulação do dissolvente escolhido, na presença de um excesso da amina escolhida ou de um agente de fixação do hidrácido formado tal como a trietilamina, para se obter um composto de fórmula geral



Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis em terapêutica.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1990

Taylor