

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 deriva-
dos benzoxazolinônicos"

INVENTORES: Daniel Lesieur,
Charles Lespagnol,
Jacqueline Bonnet,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º 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 BENZOXAZOLINÔNICOS"

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

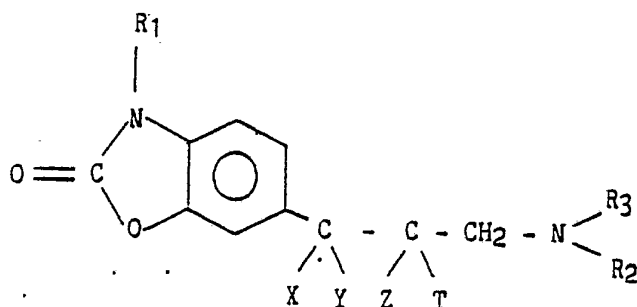
Numerosos derivados da benzoxazolinona foram descritos em terapêutica como possuindo actividades farmacológicas muito variadas. A patente de invenção francesa Nº 73.23280 descreve 6-acil-benzoxazolinonas como analgésicos. A patente de invenção francesa Nº 80.20861 descreve particularmente 6-(2-amino-etil)-benzoxazolinonas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

A Requerente descobriu agora derivados benzoxazolinônicos 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

4.

intervenientes na inflamação. Estes implicam um grande número de mediadores químicos (prostaglandinas, tromboxano A_2 , 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. Sendo desprovidos de qualquer actividade anti-inflamatória, os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção 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 ausência 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 preparados pelo processo de acordo com a presente invenção apresentam 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,



na qual:

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior eventualmente substituído por um grupo hidroxí,

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

- um átomo de hidrogênio,
- 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 halogênio, ou grupos alquilo inferior eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogênio, 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 constituírem com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema 1-aril-piperazínico,

X representa um átomo de hidrogénio,

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, 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 ,

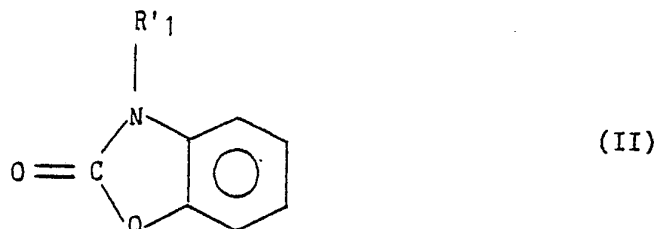
T representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

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, tartárico, málico, maléico, fumárico, oxálico, metano-sulfónico, canfórico, cítrico, etc.

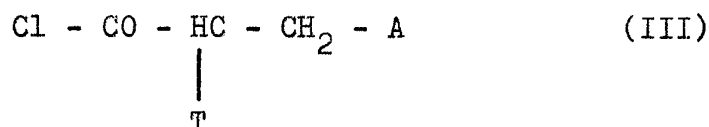
caracterizado pelo facto 1) quer de se utilizar como composto

inicial um composto de fórmula geral



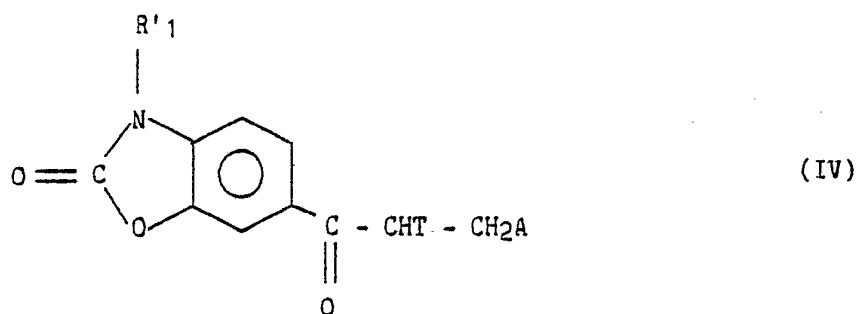
na qual R'_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

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,

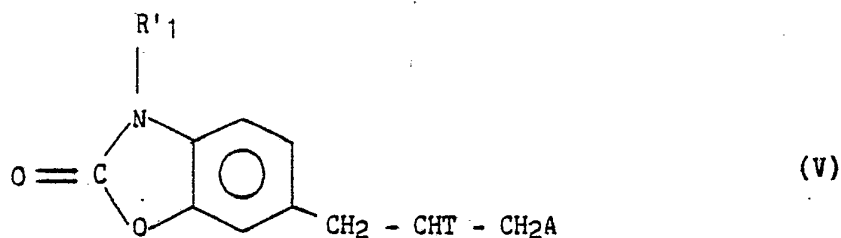


na qual T tem o significado definido antes e A representa um átomo de halogéneo,

ou então do anidrido de ácido correspondente, na presença de cloreto de alumínio em dimetilformamida 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 trialkylsilano 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,

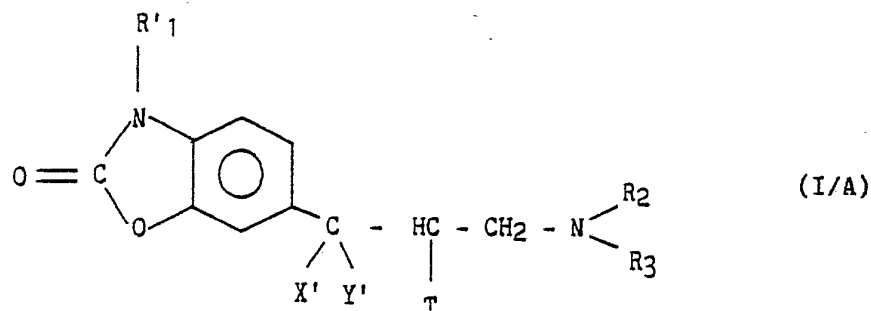


na qual R'_1 , T e A têm os significados definidos antes, submetendo-se então o composto de fórmula geral IV, ou o composto de fórmula geral V, de acordo com a fórmula do composto de fórmula geral I que se pretende obter, à acção de uma amina de fórmula geral



na qual R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,

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



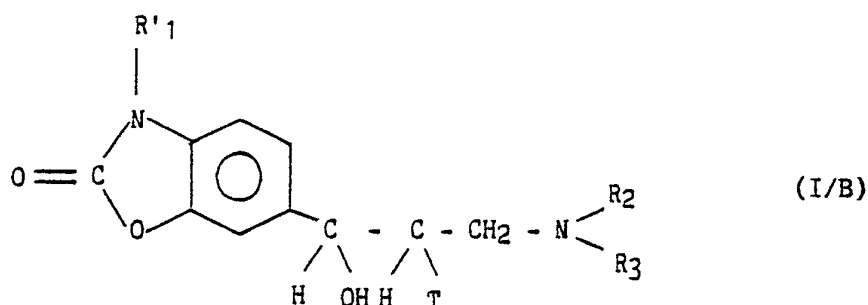
na qual, de acordo com o composto inicial utilizado, um composto de fórmula geral IV ou V,

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 eritro quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogênio -



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 hidrogênio,

Y representa um grupo hidroxil e

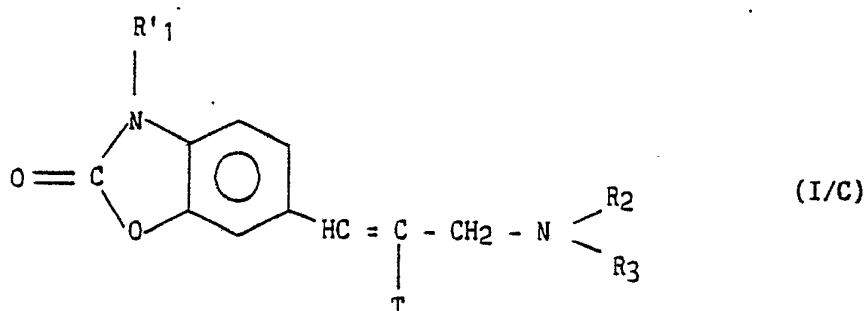
Z representa um átomo de hidrogênio,

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, 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 hidrogênio - de que, eventualmente, se separam os isômeros 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,

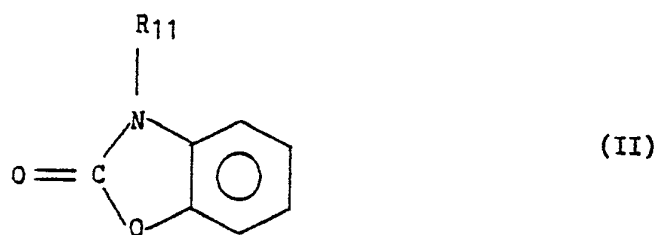
e que, eventualmente, se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, composto de fórmula geral I/A, I/B ou I/C,

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 hidroxí, 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,

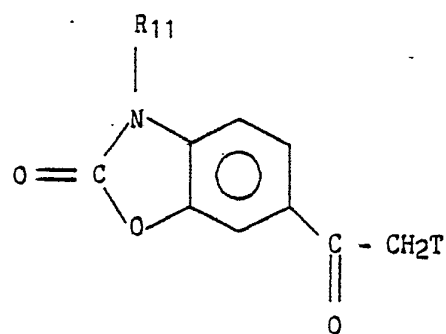
2) quer, de se submeter a uma acilação um composto de fórmula geral de acordo com o processo descrito antes, com a condição de o símbolo R_1 não representar um grupo alquilo inferior,



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



(VIII)

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

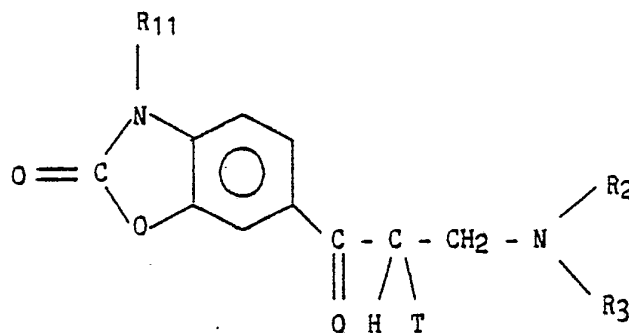
* quer, de acordo com as condições da reacção de Mannich, bem conhecidas dos entendidos na matéria, na presença de trioximetileno e da amina de fórmula geral



(VI)

na qual

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



(I/A1)

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

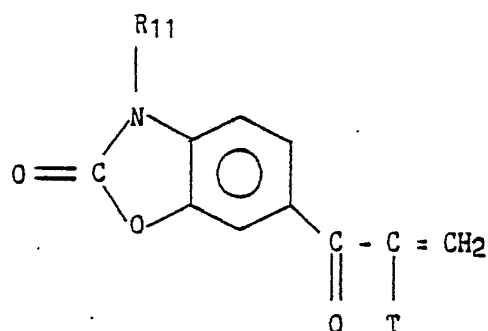
na qual:

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 oxigênio e Z representa um átomo de hidrogênio,

* 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

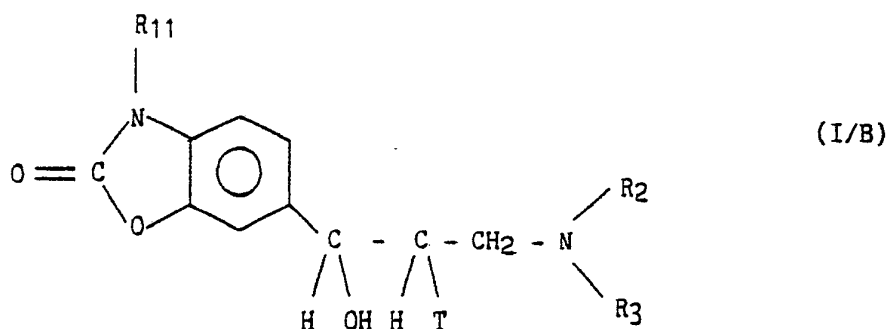
R_{11} representa um grupo alquilo inferior,

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 hidrogênio, 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 treó (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,

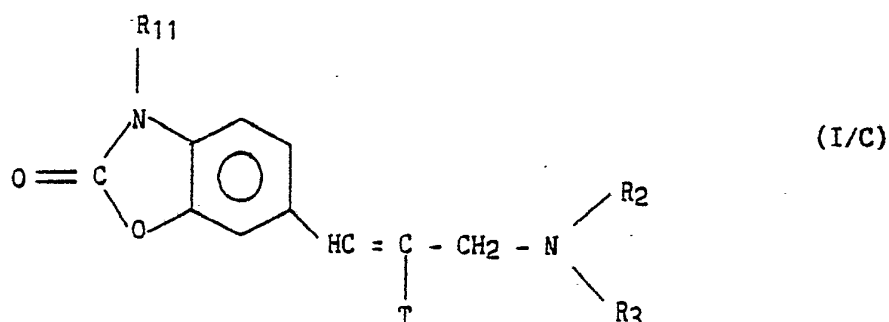
X representa um átomo de hidrogénio,

Y representa um grupo hidroxí 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,

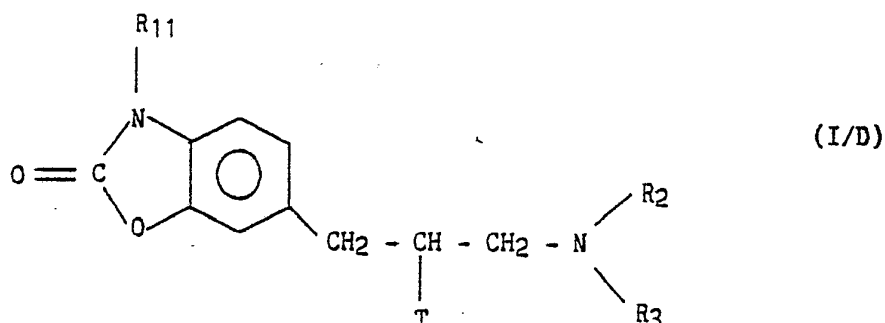
X representa um átomo de hidrogénio, e

Z forma com Y uma ligação π ,

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 inferior ou de dioxano para se obter um composto de fórmula geral (I/D)



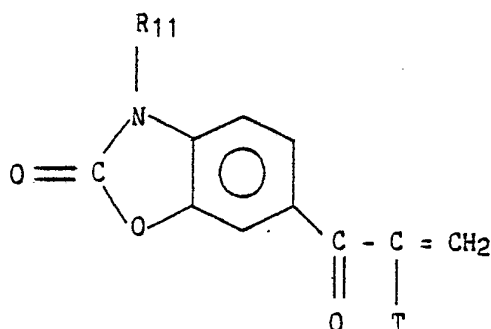
na qual:

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.

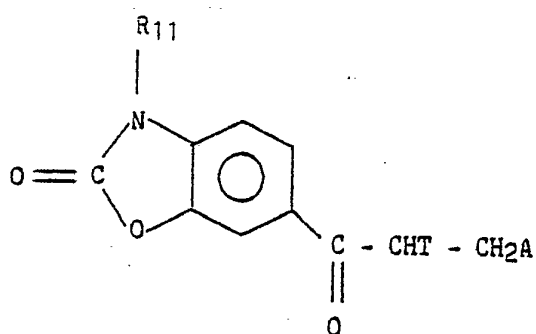
Os compostos de fórmula geral I/D podem obter-se igualmente, a partir dos compostos de fórmula geral,



(IX)

na qual:

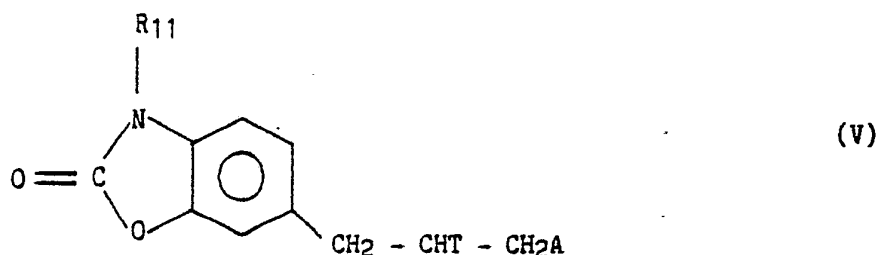
R_{11} e T têm os significados definidos antes, que se fazem reagir com um hidrácido para se obter um composto de fórmula geral



(IV)

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 ácido de acordo com as condições descritas por WEST e Golab.

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



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 amónio 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

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 actividade (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 nevralgias faciais, dores viscerais tais como cólicas nefríticas, 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 centigrama 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 (Cloridrato)

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. Introduce-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.

4.

Recristaliza-se em etanol.

Rendimento : 88 %

Ponto de fusão: 187°C

Infravermelho: \vee CO (Carbamato) : 1765 cm⁻¹
 \vee 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 estágio 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 : \vee CO : 1775 cm⁻¹

Estádio C : 3-Metil-6- \int 3-(1-Piperidinil)-propil \int -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 estágio 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,

4.

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 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: \bigvee CO: 1770 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 refrigerante, dissolve-se 0,02 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-benzoxazolinona, obtida no estágio 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 extrai-se com clorofórmio. Seca-se a fase orgânica sobre cloreto de cálcio, filtra-se e evapora-se até à secar. Obtém-se, deste modo, um produto oleoso que se retoma com

4.

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 cm³ munido com um refrigerante, dissolve-se 0,02 mole de 3-metil-6-(3-cloro-propil)-benzoxazolinona, obtida no estágio 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 solução, filtra-se o produto insolúvel e evapora-se depois o filtrado 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 43-Metil-6-(1-hidroxi-3-morfolino-propil)-benzoxazolinonaEstádio A : 3-Metil-6-(3-morfolino-propionil)-benzoxa-
zolinona

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 N^o 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. Extrai-se com várias tomas de cloróformio, secam-se as fases orgânicas sobre cloreto de sódio, filtra-se, evapora-se em banho-maria sob vazio 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 estágio 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: \checkmark 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-hidroxil-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, reúnem-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: \checkmark CO: 1765 cm⁻¹

4.

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

Em um frasco cônico 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-1-propenil ~~7~~-benzoxazolinona, obtida no exemplo 5, em metanol e adiciona-se, depois, 0,5 g de níquel de Raney. Agita-se sob atmosfera de hidrogênio à temperatura e pressão ambientes usuais. Após absorção da quantidade teórica de hidrogênio, 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-dietilamina, 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 homogênea. 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 estágio 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: \checkmark CO: 1750 cm⁻¹

Exemplo 10

6- \angle 3-(1-piperidinil)-propil 7-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- \angle 3-(4-Metil-1-piperazinil)-propil 7-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- \angle 3-(1-Pirrolidinil)-propil 7-benzoxazolinona

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

4.

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- \angle 3-(3-Tiazolidinil)-propil \mathcal{J} -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- \angle 3-(3-Tiazolidinil)-propil \mathcal{J} -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.

Exemplo 176-(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 183-Metil-6- \angle 3-(1-indolinil)-propil \angle -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 193-(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 203-metil-6- \angle 1-hidroxi-3-(11-piperidinil)-propil \angle -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.

Exemplo 213-Metil-6- \angle 3-(piperidinil)-1-propenil \mathcal{J} -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 223-Metil-6- \angle 3-(1-piperidinil)-propil \mathcal{J} -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 233-Metil-6- \angle 1-hidroxi-3-(4-metil-1-piperazenil)-propil \mathcal{J} -
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.

Exemplo 24

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

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

Exemplo 25

3-Metil-6- \int 3-(4-metil-1-piperazinil)-propil \int -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- \int 3-(4-metil-1-piperazinil)-propenil \int -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 273-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 283-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 293-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-

Exemplo 30

3-Metil-6- \angle 3-(1-pirrolidinil)-1-propenil \mathcal{J} -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- \angle 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propil \mathcal{J} -benzoxazolinona (exemplo 29), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 31

3-Metil-6- \angle 3-(1-pirrolidinil)-propil \mathcal{J} -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- \angle 3-(1-pirrolidinil)-1-propenil \mathcal{J} -benzoxazolinona (exemplo 30), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 32

3-Metil-6- \angle 3-(1-hidroxi-3-(3-tiazolidinil)-propil \mathcal{J} -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-

Exemplo 33

3-Metil-6- \angle 3-(3-tiazolidinil)-1-propenil \mathcal{J} -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- \angle 1-hidroxi-3-(3-tiazolidinil)-propil \mathcal{J} -benzoxazolinona (exemplo 32), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 34

3-Metil-6- \angle 3-(3-tiazolidinil)-propil \mathcal{J} -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- \angle 3-(3-tiazolidinil)-1-propenil \mathcal{J} -benzoxazolinona (exemplo 33), obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 35

6-(3-Morfolino-propil)-3-hidroxi-etil)-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 injeção.

A percentagem de actividade obtida foi determinada para cada dose (% de diminuição do número de alongamentos nos murgenhos 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 mg.kg^{-1} .

A título de comparação, a administração de uma dose de 100 mg.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 mg.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 injeção sub-cutânea de uma solução de carraginata 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 carraginanina (tipo IV, Sigma, 0,1 ml de rato). Determina-se o edema 3 horas depois da injeção, mediante medida pletismométrica (pletismómetro 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 ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) 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-

L.

Exemplo 41Actividade 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 electroesfigmomanómetro 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 ml.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 42Composição Farmacêutica: Comprimido

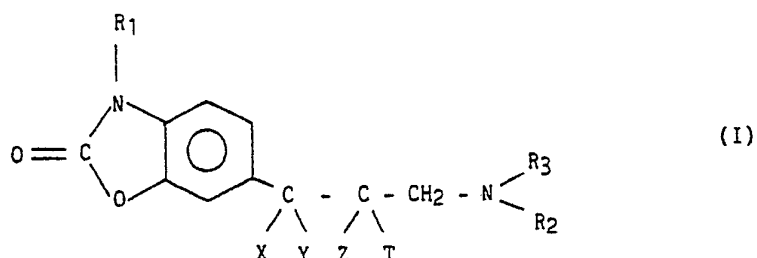
Comprimidos doseados com 20 mg de 3-metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona.

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

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior eventualmente substituído por um grupo hidroxil,

R_2 e R_3 iguais ou diferentes representam, cada um:

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

4.

cada,

- um grupo arilo ou alquil(inferior)-arilo em que a parte arilo é eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogênio ou grupos alquilo inferior eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogênio 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, oxigênio ou enxofre, substituído ou não por um átomo de halogênio, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou arilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, com a condição de R_2 e R_3 não constituírem com o átomo a que estão ligados um sistema aril-1-piperazínico,

X representa um átomo de hidrogênio,

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

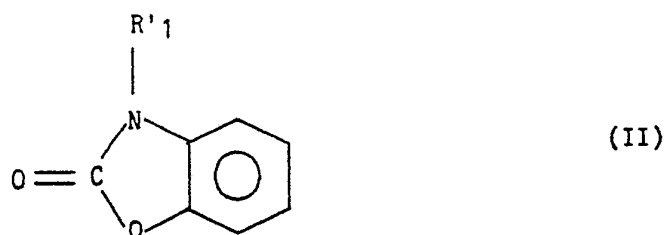
Z representa um átomo de hidrogênio ou então Z forma com Y uma ligação π ,

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

indicando o termo inferior que os grupos assim qualificados com-

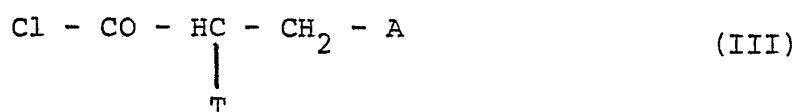
portam entre 1 e 6 átomos de carbono,
 dos seus enantiômeros, diastereoisômeros e epímeros, dos seus
 sais de amônio, quaternário e dos seus sais de adição com um
 ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
 caracterizado pelo facto

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



na qual R'_1 representa um átomo de hidrogênio ou um radical
 alquilo inferior,

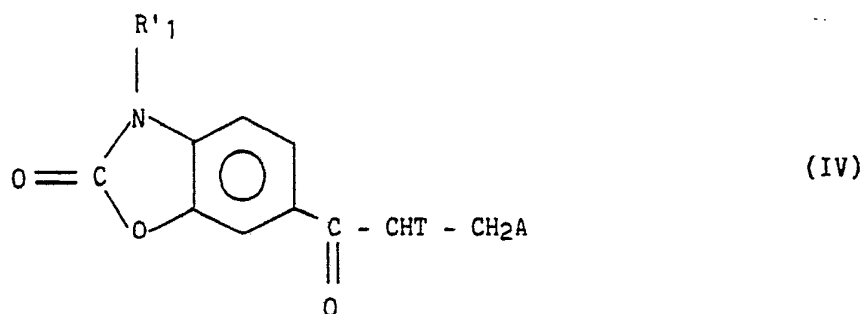
que se submete à acção de um cloreto de ácido de fórmula geral



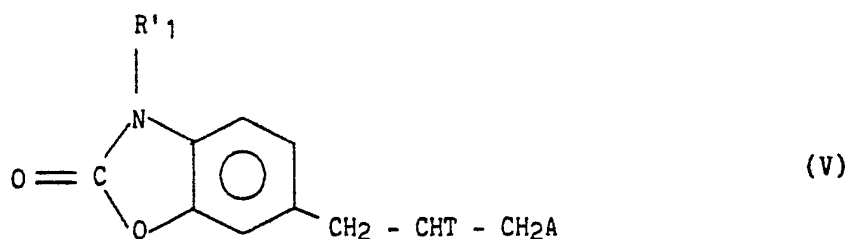
na qual T tem o significado definido antes e A representa
 um átomo de halogêneo,

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 trialkilsilano 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

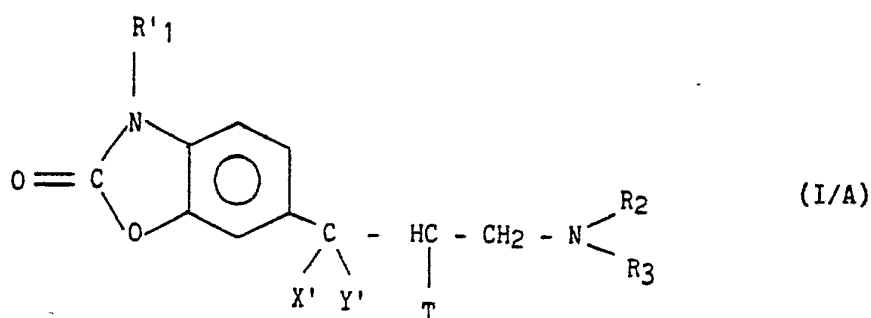


na qual

R_2 e R_3 têm os significados definidos antes,

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



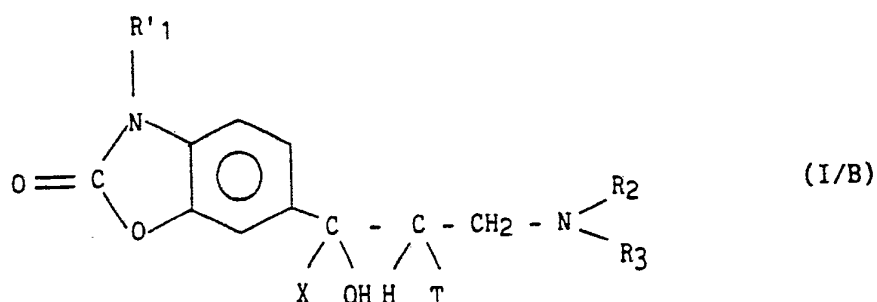
na qual, consoante o composto inicial utilizado é um composto de fórmula geral IV ou V, X' e Y' representam, considerados em conjunto, um átomo de oxigênio, ou então X e Y representam, cada um, simultaneamente, um átomo de hidrogênio,

e R'₁, R₂, R₃ 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 oxigênio, 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 treco quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogênio -



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 hidrogênio,

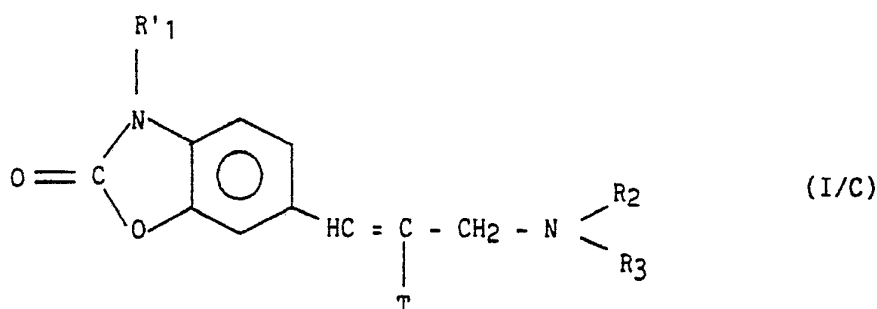
Y representa um grupo hidroxil e Z representa um átomo de hidrogênio,

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 hidrogênio - de que, eventualmente, se separaram os isômeros 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 agente desidratante, preferencialmente escolhido entre os hidrácidos, para se obter um composto de fórmula geral



maioritariamente sob a forma de isômero 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 hidrogênio, e

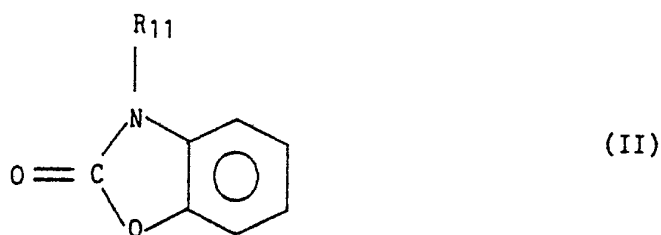
Z considerado em conjunto com Y forma uma ligação π , de que se separam eventualmente os isômeros cis-trans mediante uma técnica usual tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização, e que, eventualmente, se pode salificar com um ácido aceitável sob

o ponto de vista farmacêutico,

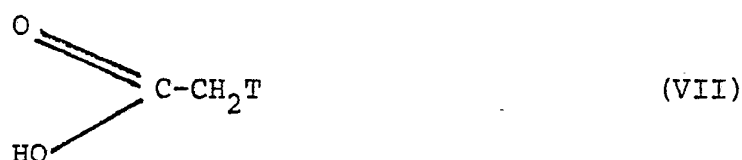
composto de fórmula geral (I/A), (I/B) ou (I/C),

- que, quando o símbolo R'_1 representa um átomo de hidrogênio, 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 hidrogênio e n representa um número 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 hidroxil,
- composto de fórmula geral (I) que se pode tratar, eventualmente, com um agente de alquilação clássica tal como o sulfato de metilo para se obter um sal de amônio quaternário,

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

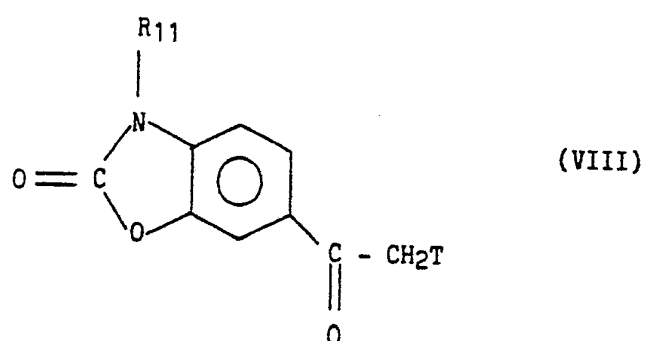


na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior,
com um ácido de fórmula geral





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



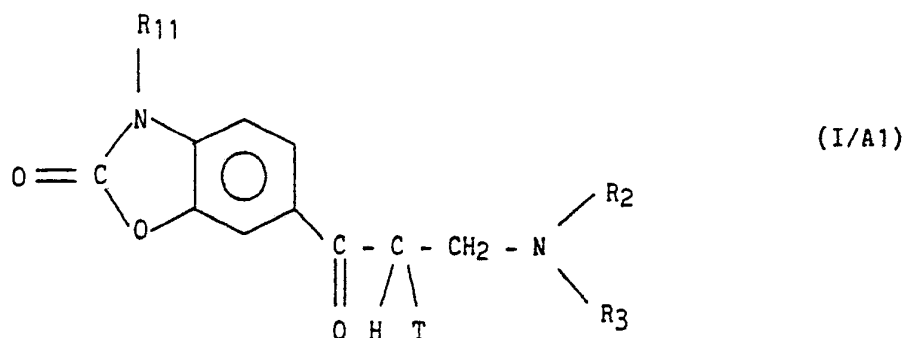
na qual R_{11} representa um grupo alquilo inferior e T tem o
significado definido antes,

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





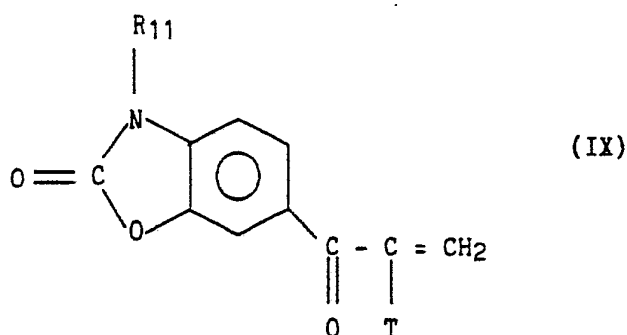
caso particular dos compostos de fórmula geral (I/A) e (I),
na qual

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 oxigênio e Z representa um átomo de hidrogênio,

* 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 gru-
po alquilo inferior,

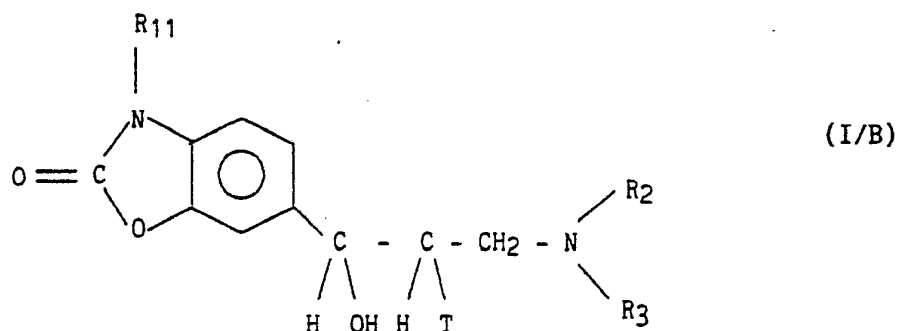
que se trata com uma amina de fórmula geral (VI), no seio de um
dissolvente polar a uma temperatura compreendida entre a temperatu-
ra ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional,
para se obter um composto de fórmula geral (I/A₁) definida antes,
que, quando o símbolo T não representa um átomo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

4.

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 treó (quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogênio):



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,

Y representa um grupo hidroxil e Z representa um átomo de hidrogênio,

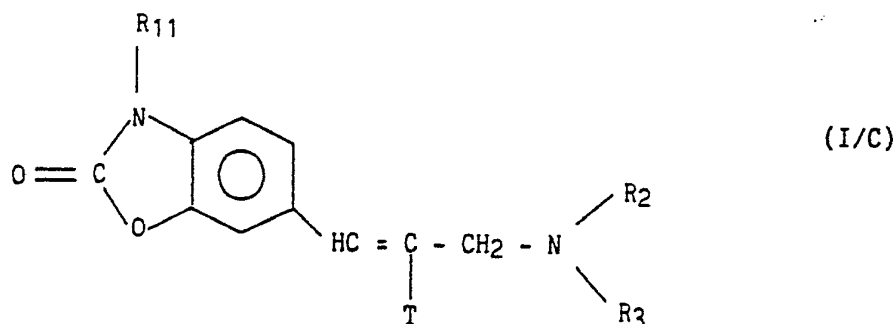
de que se separam eventualmente os isômeros e que se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

- * 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), maioritariamente 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,

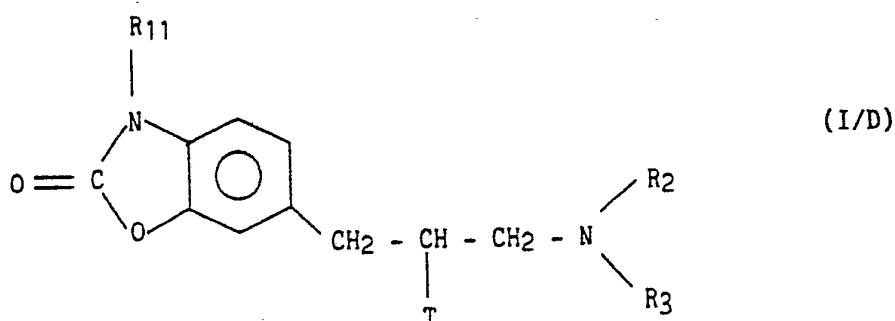
X representa um átomo de hidrogênio, e

Z, considerado em conjunto com Y, forma uma liga-

ção 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,

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

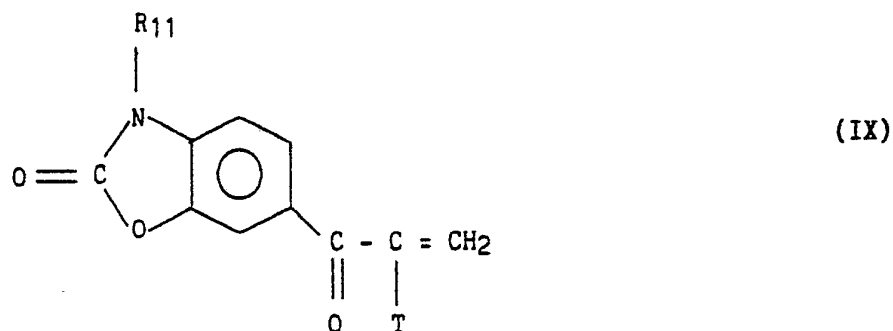
R_{11} , R_2 , R_3 e T têm os significados definidos antes e X, Y e Z representam cada um, um átomo de hidrogênio,

de que se separam eventualmente os isômeros quando o símbolo T não representa um átomo de hidrogênio,

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.

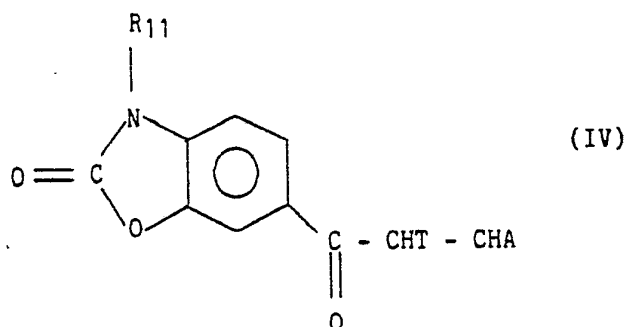
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral (I/D), caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

4.



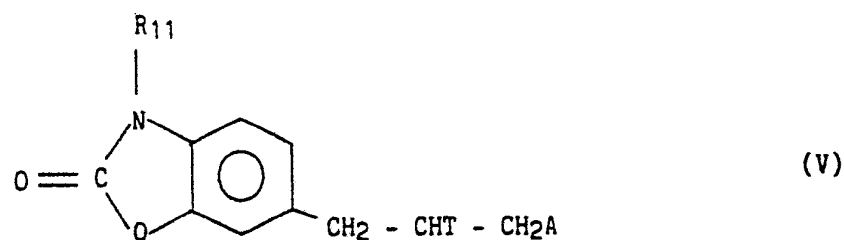
na qual

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 isômeros quando o símbolo T
não representar um átomo de hidrogênio,

que se submete a uma redução com um trialquilsilano no seio de um
meio ácido para se obter um composto de fórmula geral



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 isômeros 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 hidrogênio, dos seus enantiômeros, diastereoisômeros 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.

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 hidrogênio e o símbolo Y representa um grupo hidroxil, dos seus enantiômeros, diastereoisômeros 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.

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 oxigênio, dos seus enantiômeros, diastereoisômeros 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.

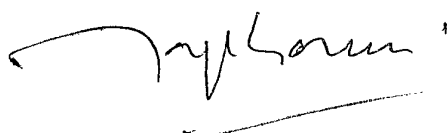
6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os símbolos Y e Z considerados em conjunto formam uma ligação Π , dos seus enantiômeros, diastereoisômeros e epímeros, dos seus sais de amônio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável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

4.

7.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, para a preparação da 3-metil-6-(3-morfolino-propil)-benzoxazolinona, 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

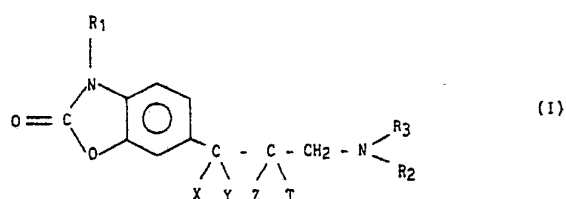
Dr. João Carlos de Sousa



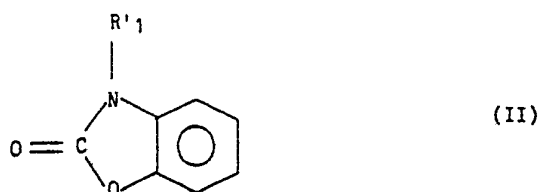
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS BENZOXAZOLINÔNICOS"

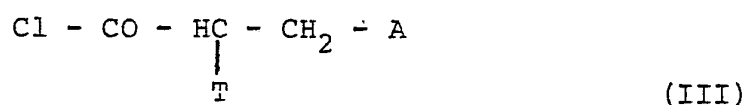
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



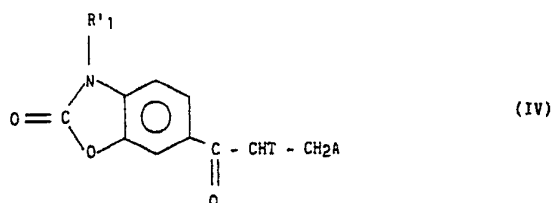
dos seus enantiômeros, diastereoisômeros e epímeros, dos seus sais de amônio quaternário e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste, nomeadamente, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral



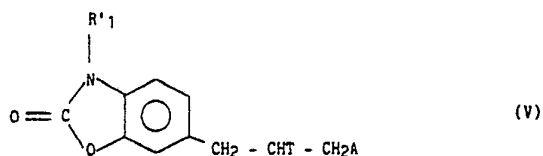
com um cloreto de ácido de fórmula geral



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



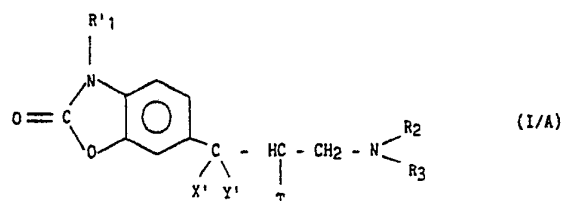
que, eventualmente, se reduz com um trialquilsilano em meio ácido, para se obter um composto de fórmula geral



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



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



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

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1990

Assinado e rubricado por: