

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 98 747

REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6,7-DIHIDRO-3-FENIL-1,2-BENZISOXAZOL-4(5H)-ONAS E -OIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: David Gordon Wettlaufer, residente na República Federal Alemã, Gregory Michael Shutske e Peter Allen Nemoto, residentes nos E.U.A.).

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

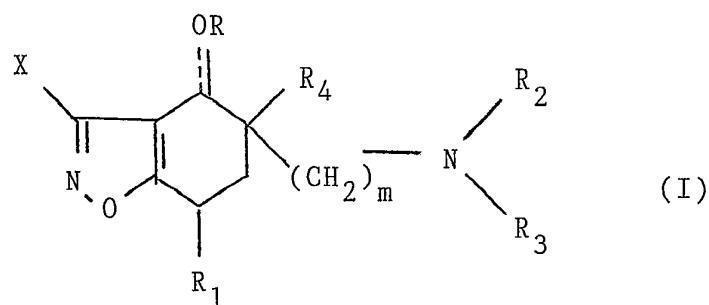
Estados Unidos da América, em 23 de Agosto de 1990 e em 26 de Abril de 1991, sob os números de série 571,482 e 692,341 respectivamente.

~~CONFIDENTIAL~~

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, Estados Unidos da América, (inventores: David Gordon Wettlaufer, residente na República Federal Alema, Gregory Michael Shutske e Peter Allen Nemoto, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6,7-DIHIDRO-3-FENIL-1,2-BENZISOXAZOL-4(5H)-ONAS E -OIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

D E S C R I Ç Ã O

Esta invenção refere-se a 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-onas com a fórmula (I)

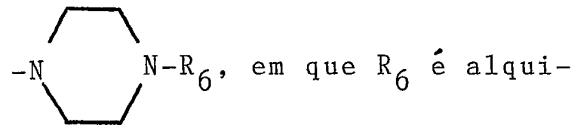


na qual X é $(Y)_n$ ou alquilo inferior, Y é hidrogénio,

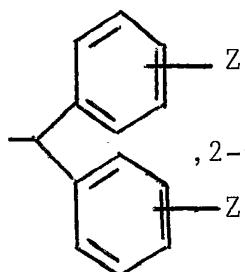
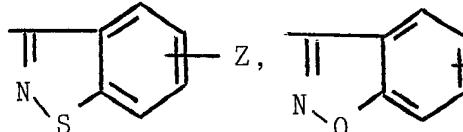


halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro ou amino, R é H quando a ligação entre o átomo de oxigénio e o átomo de carbono em questão é uma ligação simples, caso contrário as linhas e tracejado representam parte de uma dupla ligação ao átomo de oxigénio, R_1 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, R_2 e R_3 são independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, ou R_2 e R_3 tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo opcionalmente substituído escolhido de entre o grupo consistindo em piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imadazol-1-ilo, 1-piperazinilo, sendo os referidos substituintes hidrogénio ou alquilo inferior, 4-substituído-1-

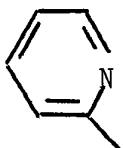
piperazinilo com a fórmula



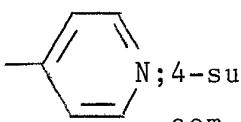
arilalquilo inferior



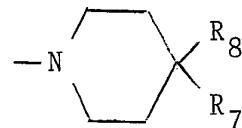
, 2-piridinilo com a
fórmula



ou 4-piridinilo com
fórmula

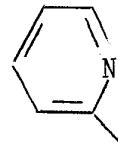


com a fórmula

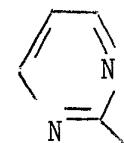


em que

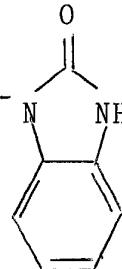
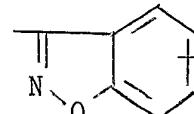
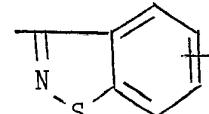
R₇ é hidrogénio, alquilo inferior, arilo, ilalquilo inferior, 2-piridinilo com a fórmula



4-piridinil com a , 2-pirimidinil com a fórmula



arilocarbonilo,



R₈ é hidrogénio ou -OH, R₄ é hidrogénio, alcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo, Z é cloro, bromo ou fluór, m é um inteiro de 1 a 4 ou um seu sal de adição de ácido farmacuticamente aceitável e quando aplicável os seus isómeros geométricos e misturas racémicas. Os compostos desta invenção apresentam utilidade como agentes antipsicóticos e como agentes analgésicos.

Ao longo da especificação e das reivindicações anexas, uma dada fórmula ou nome químico engloba todos os isómeros geométricos e estereoisómeros e misturas racémicas quando esses isómeros e misturas existam.

O termo alquilo inferior pretende significar um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e pentilo e hexilo de cadeia linear e ramificada.

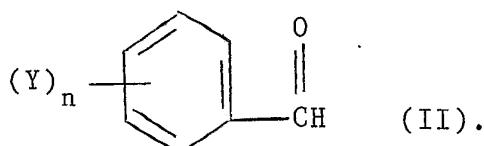
O termo arilo pretende significar um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluo-

rometilo, incluindo m-metoxifenilo.

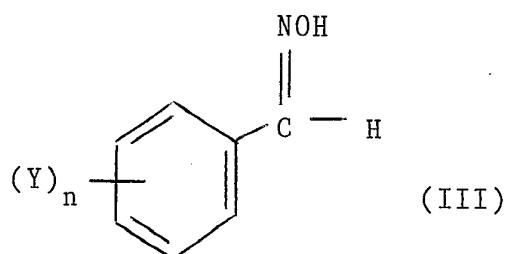
O termo halogéneo pretende significar flúor, cloro bromo ou iodo.

Os compostos da presente invenção, em que X é fenilo, são preparados da forma seguinte. Os substituintes R, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y e Z e os inteiros men saõ como acima definidos a menos que se diga o contrário.

É escolhido um benzaldeído substituído com a fórmula

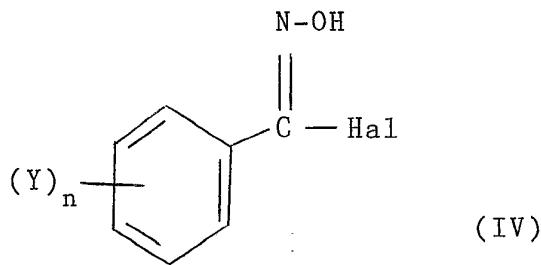


Esses benzaldeídos são bem conhecidos ou podem ser preparados por processos convencionais bem conhecidos dos especialistas. O composto II é feito reagir com clorohidrato de hidroxilamina, em condições de formação de oxima convencionais, para se obter a oxima, composto III com a fórmula



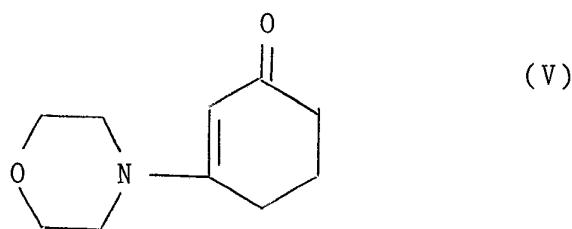
Tipicamente, esta reacção é conduzida num solvente aromático básico, tal como a piridina, picolina ou colidina, entre próximo da temperatura ambiente e 100°C durante 0,5 a 2 horas.

O oxima III é feita reagir com um halogéneo tal como o Cl₂ ou Br₂ para se obter uma halo-oxima com a fórmula

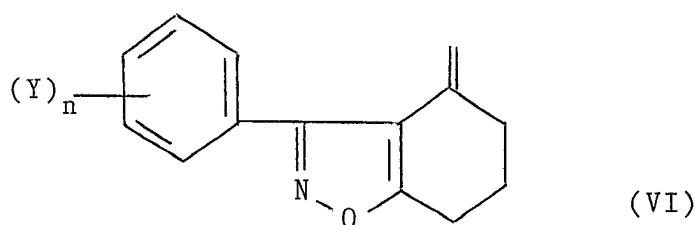


em que Hal é halogéneo escolhido de entre Cl e Br. Esta reacção é tipicamente conduzida num solvente inerte tal como o diclorometano, clorofórmio ou HCl 8N a uma temperatura entre 0 e 15°C. É feito borbulhar um halogéneo gasoso tal como o Cl₂ na mistura reaccional a uma taxa de forma a manter a temperatura da reacção inferior a 15°C. O halogéneo é feito borbulhar durante um período de cerca de 2 a 10 minutos e em seguida, quando o solvente não for o HCl 8N, é adicionada gota a gota uma solução de trietilamina/solvente durante a borbulhaçāo adicional do halogéneo gasoso até não serem observadas mais alterações de cor.

O composto IV é feito reagir com o composto V com a fórmula

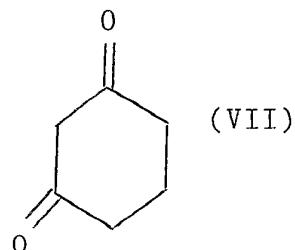


para se obter o composto VI com a fórmula



O composto V é bem conhecido ou pode ser sintetizado por técnicas convencionais bem conhecidas dos especialistas. Por exemplo, o composto V pode ser preparado pelas técnicas de Edward J. Cone e col., J. Organic Chemistry 37 No. 26, 4436 (1972). Tipicamente, é feita reagir

uma 1,3-ciclohexanodiona com a fórmula



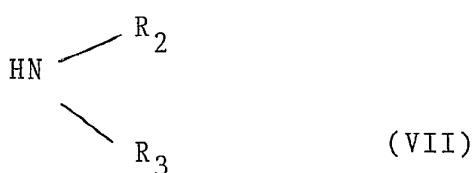
com morfolino, H-N O (VIII), num solvente inerte

tal como o benzeno ou o tolueno, numa atmosfera de azoto sob refluxo durante 1 a 2 horas para se obter o composto V.

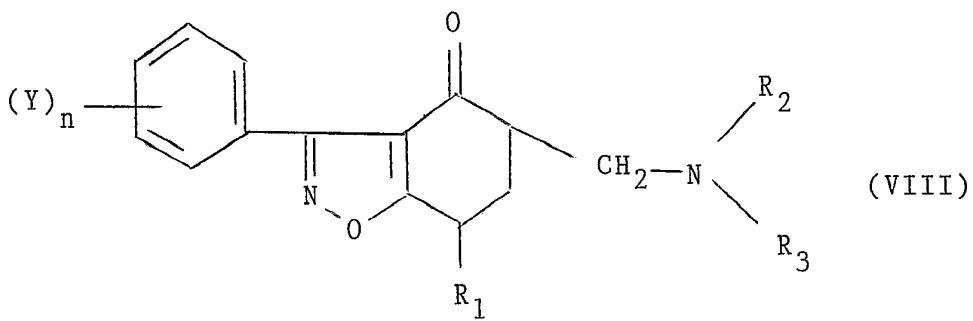
O composto IV é combinado com o composto V, contido num solvente inerte tal como o diclorometano ou o clorofórmio na presença de trietilamina, presente numa quantidade de 2 a 3 equivalentes, a temperatura ambiente durante 18 a 24 horas para se obter um composto VI.

Faz-se reagir o composto VI

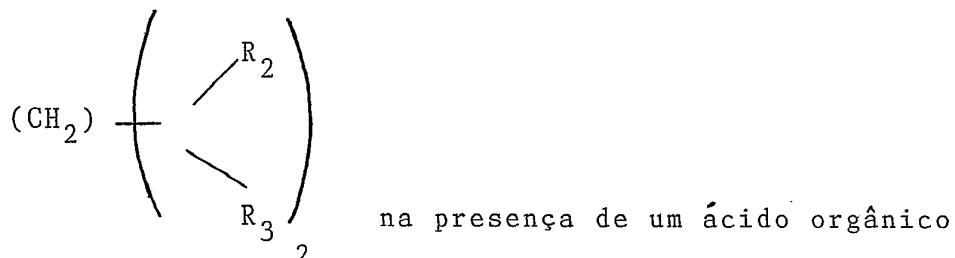
com uma amina com a fórmula



na presença de paraformaldeído para se obter o composto VIII da invenção com a fórmula

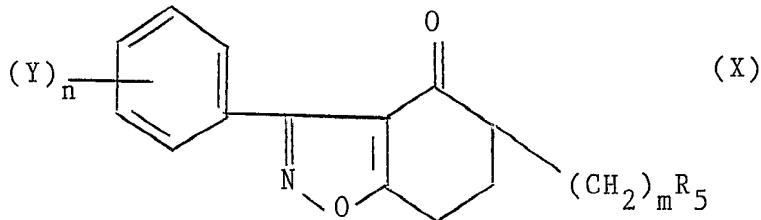


Esta reacção é tipicamente conduzida num solvente alcanólico tal como o metanol, o etanol ou o isobutanol a uma temperatura de 25 a 100°C durante 1 a 24 horas. Alternativamente, o composto é obtido por reacção do composto VI com uma amina IX com a fórmula



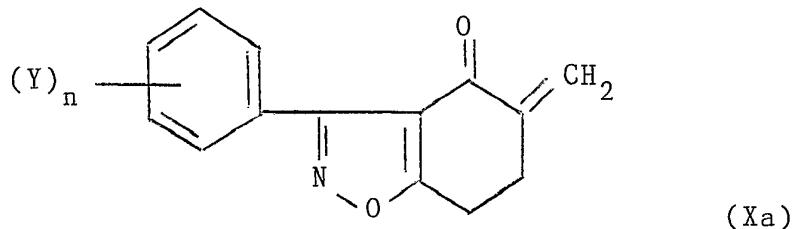
forte tal como o ácido trifluoroacético ou metanossulfônico. Tipicamente a reacção é conduzida com o ácido orgânico como solvente, a uma temperatura de 0 a 100°C durante 1 a 12 horas.

O composto VIII, em que R_2 e R_3 são alquilo, pode sofrer uma reacção de deslocamento com uma amina com elevado ponto de ebulição, como por exemplo uma amina contendo um grupo heterocíclico, por exemplo um grupo piperidinílico, pirrolidinílico, morfolinílico, 1H-imadazol-1-ílico, 1-piperazinílico, 4-substituído-1-piperazinílico ou 4-substituído-1-piperidinílico para se obter o composto X da invenção com a fórmula



na qual R_5 é o grupo heterocíclico.

Um intermediário nesta reacção é o derivado de 5-metileno (Xa) com a fórmula



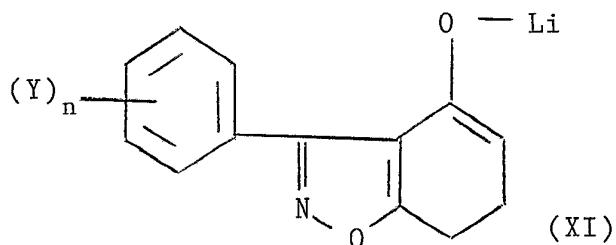
O composto Xa pode ser preparado independentemente tratando o composto VIII em primeiro lugar com iodeto de metilo em excesso e em seguida com uma base como por exemplo uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Numa preparação alternativa do composto X, o composto Xa é submetido a uma reacção de adição com a amina de alto ponto de ebulição, tal como a base que contém um heterociclo tal como acima definida.

Uma preparação alternativa é a seguinte:

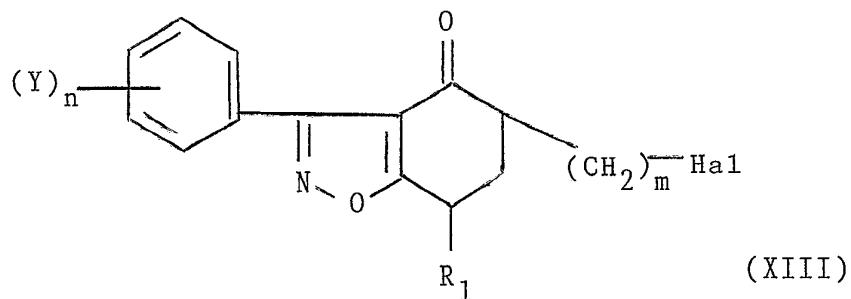
Efectua-se a litiação do composto VI em condições convencionais de litiação, isto é, por reacção com um agente de litiação orgânico, tal como a diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsílice)amida de lítio ou diciclohexilamida de lítio num solvente etéreo, tal como o éter dietílico, tetrahidrofurano ou dimetoxietano, a uma tempe-

ratura de -78 a 25°C durante 0,15 a 3 horas, numa atmosfera inerte, por exemplo uma atmosfera de azoto, para se obter

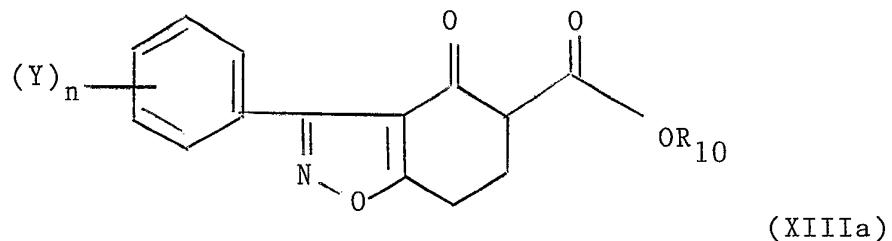
o composto XI com a fórmula



O composto XI é por sua vez feito reagir com um dihaloalcano com a fórmula Hal-(CH₂)_m-Hal (XII), em que cada Hal é independentemente Cl, F, Br ou I, por exemplo, 1-cloro-3-iodopropano, para se obter o composto XIII com a fórmula

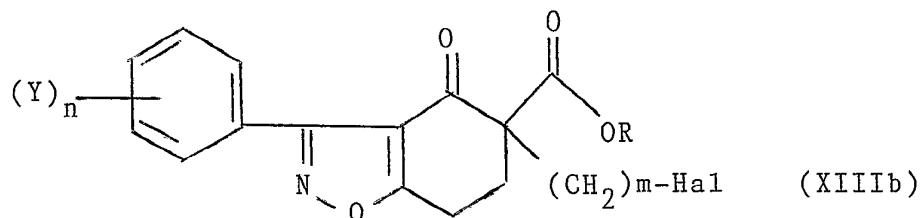


Alternativamente, o composto XI pode ser feito reagir com um haloalquil ou haloarilo formato com a fórmula Hal-COO-R₁₀, em que Hal é Cl ou Br e R₁₀ é alquilo inferior ou arilo, para se obter o composto XIIIa com a fórmula



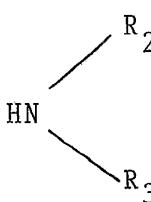
Estas reacções são tipicamente efectuadas num solvente etéreo tal como o éter dietílico, tetrahidrofurano ou dimetoxietano a uma temperatura de -78 a 25°C durante 0,5 a 24 horas.

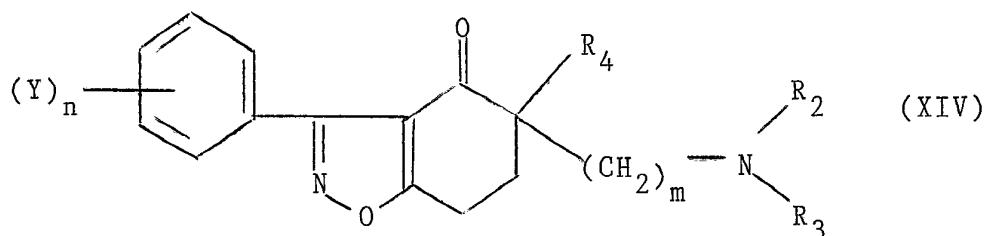
O composto XIIIa pode ser feito ainda reagir com um dihaloalcano com a fórmula XII acima descrita para se obter o composto XIIIb com a fórmula



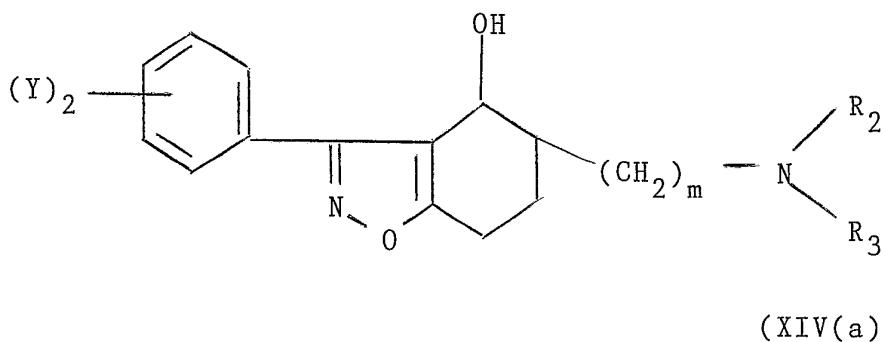
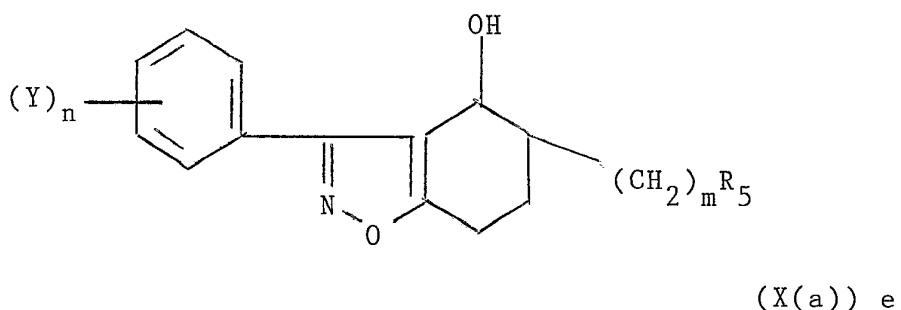
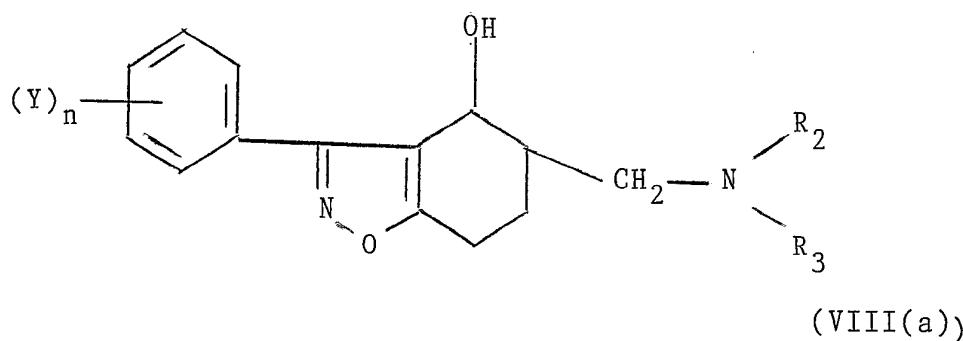
Esta reacção é tipicamente efectuada num solvente polar tal como a acetona, metano ou acetonitrilo na presença de uma base tal como o carbonato de potássio, carbonato de sódio ou metóxido de sódio a uma temperatura de 0 a 100°C durante 1 a 24 horas.

O composto XIII resultante é em seguida feito reagir com uma amina com a fórmula


HN
R₂
R₃
para se obter um composto da
invenção XIV com a fórmula



Os compostos com a fórmula VIII, X e XIV (em $R_4 = H$) podem ser reduzidos de maneira convencional, por exemplo com um hidreto metálico, por exemplo NaBH_4 ou LiBH_4 em condições redutoras convencionais para se obterem os compostos com a fórmula VIII(a), X(a) e XIV(a), respectivamente, com as fórmulas



O composto XIII pode ser litiado, da forma acima descrita, e em seguida ser feito reagir com um haloalcano com a fórmula $R_9\text{Hal}$ em que R_9 é alquilo inferior e Hal é halogéneo escolhido de entre Cl, Br e I, com um composto litiado de forma convencional para se obter

Para avaliação da trepa, são tomadas 3 leituras a 10, 20 e 30 minutos após a administração de apomorfina de acordo com a seguinte escala:

| <u>Comportamento da trepa</u> | <u>Resultado</u> |
|-------------------------------|------------------|
|-------------------------------|------------------|

Ratos com

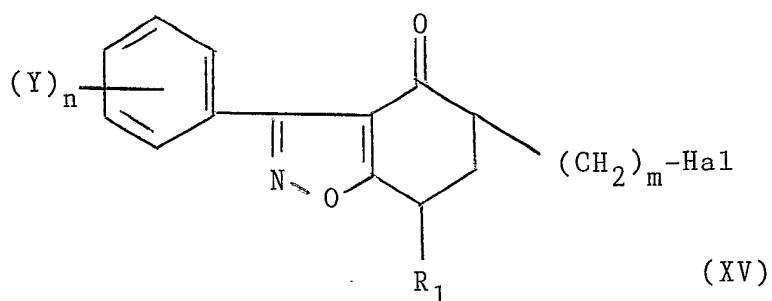
| | |
|------------------------------------|---|
| 4 patas no fundo (sem trepa) | 0 |
| 2 patas na parede (apoio traseiro) | 1 |
| 4 patas na parede (trepa final) | 2 |

Os ratos que treparam consistentemente antes da injeção de apomorfina são desprezados.

Com a trepa por apormorfina totalmente desenvolvida, os animais são suspensos da gaiola, essencialmente parados, durante grandes períodos de tempo. Em contraste, as trepas devido a simples estimulações motoras duram geralmente apenas alguns segundos.

Os resultados da trepa são individualmente totalizados (resultado máximo: 6 por rato durante as leituras) e o resultado total do grupo de controlo (veículo intraperitonealmente-apomorfina subcutaneamente) é fixado em 100%. Os valores de ED₅₀ com 95% de limite de confiança, calculados por uma análise de regressão linear de alguns dos compostos desta invenção bem como de agente antipsicótico convencional são apresentados na Tabela I.

- o composto com a fórmula XV em que R₁ é alquilo. A reacção é tipicamente efectuada num solvente etéreo tal como o éter dietílico, tetrahidrofurano ou 1,2-dimetoxietano a uma temperatura de -78 a 25°C durante 0,5 a 24 horas.



Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de psicoses em virtude da sua capacidade para provocarem uma resposta antipsicótica em mamíferos.

A actividade antipsicótica é demonstrada no Ensaio de Trepa de Ratos por um processo descrito por P. Protais, e col. Psychopharmacol., 50, 1 (1976) e B. Costall, Eur.J.Pharmacol., 50, 39 (1978).

São agrupados ratos machos CK-1 (23-27 gramas) em condições convencionais de laboratório. Os ratos são individualmente colocados em gaiolas de rede (10 mm x 10 mm x 254 mm) e são deixados durante 1 hora para adaptação e exploração do novo ambiente. Em seguida é injectada subcutaneamente apomorfina numa dose de 1,5 mg/kg que é um dose que provoca a trepa em todos os animais durante 30 minutos.

Os compostos a ser ensaiados para a determinação da actividade antipsicótica são injectados intraperitonealmente ou administrados oralmente a vários intervalos de tempo por exemplo 30 minutos, 60 minutos, etc. antes do ataque com apomorfina a uma dose de escrutínio de 10 a 60 mg/kg.

TABELA 1

ENSAIO DE TREPA DE RATOS

| <u>COMPOSTO</u> | <u>(ED₅₀ mg/kg, ip)</u> |
|---|------------------------------------|
| dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenilo)-1-piperazinil)-propil]-3-fenilo-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 15.0 |
| cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluoro-fenil)-1-piperadinal)-propil]-3-fenil-1,2-benzosoxazol-4(5H)-ona | 6.36 |
| cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluoro-benzoil)-1-piperidinal)-propil]-3-(2-fluoro-fenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 2.9 |
| cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4(4-fluoro-benzoil)-1-piperidinal)-propil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 6.2 |
| cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluoro-benzoil)-1-piperidinal)-propil]-3-(3-fluoro-fenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 5.7 |
| clozapina (padrão) | 9.0 |

A resposta antipsicótica é conseguida quando os compostos da presente invenção são administrados a um paciente que necessite de tratamento numa dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa de 0,10 a 50 mg/kg de peso corpóreo por dia. Deve entender-se contudo, que para cada paciente em particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou que supervisiona administração do composto acima referido. Deve entender-se ainda que a gama de dosagem acima referida é apenas exemplar e não limita, em qualquer extensão, o âmbito ou a

prática da invenção.

Os compostos da presente invenção são também úteis com analgésicos devido à sua capacidade para aliviarem a dor em mamíferos como é demonstrado no ensaio de contorsão pela fenil-p-quinona, em ratos, que é um ensaio padrão para analgesia [Proc. Soc Exptl. Biol. Med. 95, 792 (1957)].

A actividade analgésica de alguns dos compostos da presente invenção expressos em termos de inibição da contorsão ED₅₀ são apresentados a seguir na Tabela II.

TABELA II

| <u>COMPOSTO</u> | <u>ED₅₀ Inibição de Contorsão</u> <u>mg/kg, s.c.</u> |
|---|--|
| dicloridato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 5.18 |
| cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona | 3.99 |
| propoxifeno (padrão) | 3.90 |

O alívio analgésico é conseguido quando os compostos da invenção são administrados a um paciente que necessita desse tratamento numa dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa de 0,1 a 25 mg/kg de peso corpóreo por dia. Uma dose eficaz preferida de entre esta gama é de cerca de 1 a 10 mg/kg de peso corpóreo por dia. Deve entender-se contudo, que para cada paciente particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados de acordo com a neces-

O alívio analgésico é conseguido quando os compostos da invenção são administrados a um paciente que necessita desse tratamento numa dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa de 0,1 a 25 mg/kg de peso corpóreo por dia. Uma dose eficaz preferida de entre esta gama é de cerca de 1 a 10 mg/kg de peso corpóreo por dia. Deve entender-se contudo, que para cada paciente particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual. Deve ainda entender-se que as dosagens apresentadas são apenas exemplos e não limitam em qualquer extensão o âmbito ou a prática da invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo alimentar. Eles podem ser introduzidos em cápsulas de gelatina ou prensados para comprimidos. Com o objectivo de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados sob a forma de comprimidos, hóstias, cápsulas, elixires suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e produtos semelhantes. Estas composições devem conter pelo menos 4% do 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona da invenção, o ingrediente activo, mas este valor pode variar dependendo da forma particular e pode convenientemente ser 4% a cerca de 70% em peso da unidade. A quantidade de composto presente nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições preferidas e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são obtidas de forma a que uma unidade de dosagem oral contenha entre 5,0 a 300 mg da 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona da presente invenção.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas hóstias e produtos semelhantes podem também conter os seguintes adjuvantes: um ligante como por exemplo a celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina, um excipiente como por exemplo o amido ou a lactose, um agente de desintegração como por exemplo o ácido algínico, Primogel, amido de milho e produtos semelhantes, um lubrificante como por exemplo

o estearato de magnésio ou Sterotex,, um deslizante como por exemplo o dióxido de silício coloidal, e um agente edulcorante como por exemplo a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante como por exemplo a hotelã pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de unidade de dosagem for uma cápsula, ela pode conter, para além dos materiais do tipo acima referidos, um veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas de unidade de dosagem podem conter outros vários materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo revestimentos. Assim, os comprimidos, pílulas podem ser revestidos com açucar, laca, ou outros revestimentos entéricos. Um xarope pode conter, para além destes compostos, a sacarose como agente edulcorante e alguns conservantes, corante e aromas. Os materiais preparados na composição destas composições devem ser farmaceuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para o objectivo da administração terapêutica geral, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% da 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona da invenção, mas ela pode variar entre 0,1 e cerca de 50% do seu peso. A quantidade do composto da invenção nessas composições é tal que seja obtida uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma a que uma unidade de dosagem parentérica contenha 5,0 e 100 miligramas do composto 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona ou um derivado seu da invenção.

As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes adjuvantes: um diluente estéril tal como a água para injecções, solução salina, óleos fixados, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos, agentes antibacterianos tal como o álcool benzílico ou metil parábens: antioxidantes tal como o ácido ascórbico ou o bissulfito de sódio, agentes quelantes tais como o ácido etilenodiaminotetracético, tampões tais como

acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como o cloreto de sódio ou a dextrose. As composições parentéricas podem ser introduzidas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou de plástico.

Exemplos de alguns compostos da invenção incluem:

6,7-Dihidro-3-fenil-5-[2-(1-piperidinil)-etil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-3-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-etil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

3-(3-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-7-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-3-(3-fluorofenil)-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

3-(2-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

3-(3-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-5-(4-dimetilaminobutil)-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

3-(3-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-3-(3-fluorofenil)-7-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)-butil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

6,7-Dihidro-3-(3-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-etil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona;

3-(3-Fluorofenil)-4-hidroxi-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole.

Os seguintes exemplos são apre-

-sentados para fins ilustrativos e não devem ser entendidos como limitando a invenção aqui descrita. Todas as temperaturas são dadas em °C a menos que se indique o contrário.

Exemplo 1

6,7-Dihidro-5-(4-morfonilmetil)-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Foi submetida a refluxo a 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (2,0 g) em 50 ml de isobutanol contendo 2,0 g de morfolina.HCl 1,0 g de paraformaldeído e 1 ml de ácido clorídrico concentrado. Após 7 horas de refluxo, foram adicionados mais 0,5 g de paraformaldeído e a mistura reacional foi deixada sob refluxo durante mais 21 horas. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi distribuído entre éter e HCl a 5%. Foi separada a fase aquosa, lavada com mais éter e em seguida tornada básica com NaHCO₃. O produto foi extraído numa mistura 1:1 de éter/acetato de etilo e isolado por evaporação do solvente a pressão reduzida para se obterem 1.82 g de 6,7-dihidro-5-(4-morfolinilmetil)-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 140-141°C.

Análise:

Calculada para C₁₈H₂₀N₂O₃: 69.21%C 6.45%H 8.97%N

Determinado: 69.18%C 6.48%H 8.90%N

Exemplo 2

Cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Foi adicionado bis-dimetilamino-metano (0,51 g) a 2,5 ml de ácido trifluoracético que tinha sido previamente arrefecido a -10°C. Foi em seguida adicionada a 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (1,0 g) e a mistura reacional foi aquecida durante 1 hora a 100°C e em seguida deixada em repouso durante mais 2 dias à temperatura ambiente. A mistura reacional foi deitada em solução a 5%

-de HCl e lavada com éter, após o que a fase aquosa foi tratada com bicarbonato de sódio sólido até se tornar básica. A extração com éter seguida de secagem e concentração produziu um óleo. Foi obtido o cloridrato em HCl etérico e foi recristalizado de diclorometano/éter para se obterem 0.95 g de cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 178-180°C.

Análise:

Calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_2 \bullet HCl$:

62.64% C 6.24% H 9.31% N

Encontrado: 62.40% C 6.22% H 9.03% N

Exemplo 3

Cloridrato de 6,7-dihidro-5-(1-piperidinilmetil)-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona hemihidrato

Foi aquecido o cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (0,80 g) com 5 ml de piperidina (4,13 g) a 90°C durante 20 minutos. A piperidina em excesso foi removida em vazio e foi obtido o cloridrato em HCl etérico para se obterem 0.95 g de cloridrato de 6,7-dihidro-5-(1-piperidinilmetil)-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona hemihidrato, p.f. 182-183°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.5 H_2O$: 64.12% C 6.80% H 7.87% N
Encontrado: 63.81% C 6.52% H 7.71% N

Exemplo 4

Cloridrato de cis-5-(dimetilaminometil)-4-hidroxí-3-fenil-4,5,5,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol

Foi dissolvido o cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (7,5 g) em 100 ml de etanol e foi tratado com 5,0 g de hidróxido de sódio. Após agitação após 1 hora a mistura reacional foi distribuído entre HCl a 5% e éter. A fase aquosa

foi em seguida tornada básica com carbonato de sódio sólido e extraída com éter. A concentração a pressão reduzida produziu um produto sob a forma de uma mistura de isómeros trans e cis que foi cromatografado por cromatografia líquida de alta pressão preparativa (CLAR) (acetato de etilo/ CH_3CN /dietilamina, 90:10:1) para se obterem 2,20 g do isómero cis. Foi obtido o cloridrato em $\text{HCl}/\text{éter}$ e em seguida foi recristalizado de metanol/éter para se obterem 1.81 g de cloridrato de *cis*-5-(dimetilaminometil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol, p.f. 235-236°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: | 62.23% C | 6.86% H | 9.07% N |
| Encontrado: | 62.14% C | 6.89% H | 8.89% N |

Exemplo 5

Cloridrato de *trans*-5-(dimetilaminometil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol

Foi dissolvido o cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4-(5H)-ona (7,5 g) em 100 ml de etanol e tratou-se com 5,0 g de borohidreto de sódio. Após agitação durante 1 hora a mistura reacional foi distribuído entre HCl a 5% e éter. A fase aquosa foi em seguida tornada básica com carbonato de sódio sólido e extraída com éter. A concentração a pressão reduzida deu o produto como uma mistura de isómeros trans e cis que foi cromatografada por cromatografia preparativa (CLAR) (acetato de etil/ CH_3CN /dietilamina, 90:10:1) para se obterem 3,31 g do isómero trans puro. Foi obtido o cloridrato em $\text{HCl}/\text{éter}$ e em seguida recristalizado de metanol/éter para se obterem 2.90 g de cloridrato de *trans*-5-(dimetilaminometil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol, p.f. 231-232°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: | 62.23% C | 6.86% H | 9.07% N |
| Encontrado: | 61.72% C | 6.71% H | 9.00% N |

~~SECRET~~

Exemplo 6

a. 6,7-dihidro-5-metileno-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Dissolveu-se a 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como base livre (3,0 g) em 3 ml de metanol, e adicionou-se de uma vez só a 5 ml (excesso) de iodeto de metilo. À medida que o iodeto quaternário se começou a separar, foi adicionado mais metanol para facilitar a agitação. Após se agitar durante a noite foi deitada a mistura reacional em solução a 5% de bicarbonato de sódio e extraiu-se com éter. A fase orgânica foi lavada com HCl a 5% e em seguida seca, evaporada e recristalizada de hexano para se obterem 2.05 g de 6,7-dihidro-5-metileno-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 97-99°C.

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ : | 74.65%C | 4.92%H | 6.22%N |
| Encontrado: | 74.96%C | 5.10%H | 6.21%N |

b. Dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A 5 ml (excesso) de N-metilpiperazina foram adicionados 2,65 g de 6,7-dihidro-5-dimetilamino-metil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona. A mistura foi aquecida com vapor até dissolver completamente o sólido, e em seguida a N-metilpiperazina foi destilada em vazio. O resíduo foi dissolvido em éter, em seguida seco em MgSO₄ e filtrado. O sal dicloridrato foi precipitado da solução por adição de HCl étereo em excesso. O precipitado foi filtrado e recristalizado de uma mistura de 7:1 de isopropanol/água para se obterem 3.59 g de dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona. p.f. 225°C (dec).

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ •2HCl: | 57.29%C | 6.33%H | 10.55%N |
|---|---------|--------|---------|

- Encontrado 57.37% C 6.35% H 10.48% N

Exemplo 7

a. 3-Morfolino-2-ciclohexano-1-ona

Foram dissolvidos 40,0 g de 1,3-ciclohexanodiona e 62 ml de morfolina em 700 ml de benzeno. A solução resultante foi aquecida sob refluxo em atmosfera de azoto durante 1,5 horas. A água presente na mistura reaccional foi recolhida utilizando uma ratoeira de Dean-Stark. Após se arrefecer para a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada através de alumina e o filtrado foi concentrado em vazio. A trituração do óleo resultante com éter precipitou 62,4 g de cristais de 3-morfolina-2-ciclohexano-1-ona.

b. 2-Fluorobenzaaldeído oxima

Em 200 ml de piridina foram dissolvidos 50,0 g de 2-fluorobenzaldeído e 42,0 g de cloridrato de hidroxilamina à temperatura ambiente com agitação. A solução resultante foi aquecida num banho de vapor durante 2 horas. Após se arrefecer para a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi deitada em solução a 5% de HCl e éter. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada por 4 vezes com solução a 5% de HCl seguida de uma lavagem final com solução salina. A fase orgânica foi seca (NaSO_4) filtrada e concentrada em vazio para se obterem 55,0 g de um óleo que solidificou em repouso para se obter a 2-fluorobenzaldeído oxima.

c. Cloreto de 2-fluoro-N-hidroxibenzenocarboximidoílo

Em 1 litro de diclorometano foram dissolvidos 55,0 g de 2-fluorobenzaldeído oxima à temperatura ambiente com agitação. A solução resultante foi arrefecida a -10°C e foi feito borbulhar Cl_2 num caudal adequado para manter a temperatura inferior a 15°C . Após se ter produzido uma coloração azul escura (3-5 minutos) foi adicionada

gota a gota uma solução de trietilamina (30 ml) em diclorometano (100 ml) juntamente com a adição de Cl₂. Quando a mistura reaccional manteve uma coloração amarela, foram paradas as adições de solução de trietilamina e Cl₂. A concentração da mistura reaccional produziu um óleo que foi dissolvido em éter e lavado por 4 vezes com HCl 3N seguido de uma lavagem final com solução salina. A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vazio para se obterem 60,0 g de cloreto de (2-fluoro-N-hidroxibenzenocarboximidoílio como óleo que solidificou em repouso.

d. 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 450 ml de diclorometano foram combinados 62,6 g de 3-morfolino-2-ciclohexeno-1-ona e 96 ml de trietilamina à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi mantida numa atmosfera de azoto e foi adicionada gota a gota durante 5 horas uma solução de 60,0 g de cloreto de 2-fluoro-N-hidroxibenzenocarboximidoílio em 178 ml de diclorometano. A solução resultante foi concentrada em vazio para se obter um óleo que foi dissolvido em éter e lavado por 3 vezes com HCl 3N seguido de uma lavagem final com solução salina. A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vazio para se obter um óleo. A cromatografia de coluna em sílica (utilizando o diclorometano como eluente) produziu 20,0 g de um óleo que solidificou em repouso para se obter a 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 82-83°C após recristalização em éter-hexano.

Análise:

| | | | |
|---|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₁₃ H ₁₀ FNO ₂ : | 67.53% | 4.36% | 6.06% |
| Encontrado: | 67.56% | 4.37% | 6.01% |

e. Cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Foi arrefecido ácido acético

(20 ml) a -10°C (mistura de gelo-metanol) e em seguida foi adicionado bis-dimetilaminometano (2,55 g) seguido de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,60 g). A mistura reaccional foi aquecida a 90°C durante 6 horas e em seguida deitada numa mistura a 5% de HCl e lavada por duas vezes com éter. A fase aquosa foi tornada básica com bicarbonato de sódio sólido e em seguida extraída com éter. A secagem e a evaporação produziram um produto sob a forma de um óleo. Foi obtido o cloridrato em HCl etéreo e em seguida foi recristalizado de metanol/éter para se obterem 3.55 g de cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 177-179°C.

Análise:

| | | | |
|--|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O ₂ •HCl : | 59.16% | 5.59% | 8.63% |
| Encontrado: | 59.06% | 5.65% | 8.61% |

Exemplo 8

Maleato de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Foram dissolvidos o cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,0 g) e 2-metilimidazole (2,65 g) em 50 ml de água e a mistura foi levada a refluxo. Após aquecimento durante 16 horas a mistura reaccional foi distribuída em diclorometano e 5% de ácido clorídrico e em seguida a fase aquosa foi lavada uma vez mais com diclorometano. A fase aquosa foi de seguida tornada básica com bicarbonato de sódio sólido e extraída com éter. A fase orgânica foi em seguida seca e evaporada para se obter um produto sob a forma de um óleo. O maleato foi obtido em metanol/éter e em seguida recristalizado de metanol/éter para se obterem 2.0 g de maleato de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 143-145°C.

Análise:

- Calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_2 \bullet C_4H_4O_4$: 59.86% C 4.56% H 9.52% N
Encontrado: 59.65% C 4.54% H 9.43% N

Exemplo 9

- a. 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 478 ml de tetrahidrofuranô (THF) anidro foram dissolvidos 10,2 g de 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 4,78 ml de isopropilamida de lítio (1,5 molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e foram adicionados 7,7 ml de 1-cloro-3-iodopropano. Após aquecimento para a temperatura ambiente a mistura reacional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com diclorometano e duas vezes com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A cromatografia de coluna em gel de sílica (10% de acetato de etilo/hexano) produziu 6,2 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

- b. Salicilato de 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (3,75 g) e dimetilformamida (37,0 ml) foi adicionado diisopropiletilamina (6,81 ml), pirrolidina (2,17 ml) e iodeto de sódio (5,85 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 73-76°C durante 1,25-2 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente foram adicionados bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com acetato de etilo e

uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia de coluna rápida (silica gel, 2% de trietilamina/0-10% de metanol/éter) produziu 3,10 g de 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como óleo que solidificou em repouso. A salicilato foi preparado com 1,07 equivalentes de ácido salicílico em éter. O sólido resultante foi redissolvido com metanol. A adição de pentano levou à preipitação do sal pretendido. A filtração e a lavagem com pentano produziu o salicilato de 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 106-107°C.

Análise:

| | | | |
|--|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅ : | 70.11% | 6.54% | 6.06% |
| Econtrado: | 70.09% | 6.54% | 6.04% |

Exemplo 10

6,7-dihidro-5-[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,80 g) e dimetilformamida (57,0 ml) foi adicionado 2-metilimidazole (3,30 g), diisopropiletil amina (10,5 ml) e iodeto de sódio (9,04 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 76°C durante 1 hora. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionadas uma solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e concentradas para se obter o produto bruto. A secagem foi conseguida por tratamento azeotrópico com benzeno. A purificação por cromatografia rápida de coluna (silica gel, 2% de trietilamina/0--20% de metanol/éter) produziu 2,70 g (40%) de 6,7-dihidro-

-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona. A recristalização de diclorometano/éter/pentano deu origem ao produto, p.f. 97-99°C.

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|---------|
| Calculado para C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ : | 71.62%C | 6.31%H | 12.53%N |
| Encontrado: | 71.46%C | 6.32%H | 12.42%N |

Exemplo 11

6,7-Dihidro-5-[3-(4-morfolinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,70 g) e dimetilformamida (56,0 ml) foi adicionado diisopropiletil amina (8,06 ml), morfolina (3,44 ml) e iodeto de sódio (8,86 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 78-80°C durante 2,75-3 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de sódio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel, 2% de trietilamina/0-5% de metanol/éter) produziu 2,62 g do produto.

A recristalização de éter/pentano produziu 6,7-dihidro-5-[3-(4-morfolinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 86-88.5°C.

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ : | 70.57%C | 7.11%H | 8.23%N |
| Encontrado: | 70.47%C | 7.12%H | 8.14%N |

Exemplo 12

Dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo em 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (3,90 g) e dimetilformamida (67,0 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (4,70 ml), 1-metilpiperazina (2,25 ml) e iodeto de sódio (4,05 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 96-98°C durante 2,5-3 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e seca (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 2% de trietilamina/5% e metanol/éter) produziu 3,07 g de um óleo. O dicloridrato foi preparado por dissolução do óleo em metanol. A adição de HCl etéreo levou à formação e posterior precipitação do sal. A filtração seguida de lavagem com éter e pentano produziu dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 237-240°C. (dec).

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ : | 59.16%C | 6.86%H | 9.85%N |
| Encontrado: | 59.06%C | 6.61%H | 9.81%N |

Exemplo 13

6,7-Dihidro-3-fenil-5-[3-(1-piperidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo em 5 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (400 g) e dimetilformamida (69 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (4,81 ml), piperidina (1,50 ml) e iodeto de sódio (0,62 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 83-85°C durante 7 a 8 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional

- As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel, 2% de trietilamina/0-4% de metanol/acetato de etilo) produziu 2,30 g do produto. A recristalização de éter/pentano produziu 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-piperidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 91.5-93.5°C.

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ : | 74.53%C | 7.74%H | 8.28%N |
| Encontrado: | 74.69%C | 7.81%H | 8.25%N |

Exemplo 14

Dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (300 g) e dimetilformamida (80 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (4,53 ml), cloridrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (2,62 g) e iodeto de sódio (1,6 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 85-87°C durante 7,5 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (carbonato de potássio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 1% de trietilamina/0-0,5% de metanol/éter) e em outra coluna (alumina, éter) produziu 1,50 g do produto de amina. O dicloridrato foi preparado em éter com HCl etéreo. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter/pentano para se

obter dicloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 182-185°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₇ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ : | 62.55% C | 6.42% H | 8.10% N |
| Encontrado: | 62.30% C | 6.39% H | 8.05% N |

Exemplo 15

Cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (6,13 g) e dimetilformamida (DMF) (200 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (9,23 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (5,67 g) e iodeto de sódio (3,18 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 85-87°C durante 7 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (carbonato de potássio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 1% de trietilamina (Et₃N)/2% e metanol/éter) e outra coluna (sílica gel, 2% de Et₃N/éter) e em outra coluna (alumina, éter) produziu 2,60 g do produto de amina sob a forma de um óleo. O cloridrato foi preparado em éter e metanol com HCl etéreo e pentano. O produto resultante foi recuperado por filtração e lavado com pentano para se obter cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 194-197°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₈ H ₃₀ ClFN ₂ O ₃ : | 67.67% C | 6.08% H | 5.64% N |
|---|----------|---------|---------|

Encontrado: 67.40% C 6.05% H 5.58% N

Exemplo 16

5-[3-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-piperidinil)-propil]-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,02 g) e DMF (170 ml) foi adicionada diisopropiletilamina (7,50 ml), 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (4,03 g) e iodeto de sódio (2,59 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 78-80°C durante 11 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 2% de Et₃N/éter) produziu 2,60 g do produto desejado sob a forma de um óleo. A adição de éter, aquecimento, e evaporação lenta deu origem a um pó. O pó foi em seguida separado por decantação e o pó foi lavado com pentano para se obter 5-[3-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidinil)-propil]-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 147-148°C.

Análise:

Calculado para C₂₇H₂₉C₁N₂O₃: 69.74% C 6.29% H 6.02% N
Encontrado: 69.75% C 6.23% H 5.98% N

Exemplo 17

6,7-Dihidro-5-[3-(4-(2-ceto-1-benzimidazolinil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de

- 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,19 g) e DMF (150 ml) foi adicionada diisopropiletilamina (6,31 ml), 4-(2-ceto-1-benzimidazolinil)piperidina (3,46 g) e iodeto de sódio (2,17 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi aquecida a 78°C em atmosfera de azoto com agitação (11 horas). Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 1% de metanol/2% de Et₃N/éter) produziu 1,90 g de 6,7-dihidro-5[3-(4-(2-ceto-1-benzimidazolinil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 212-218°C.

Análise:

| | | | | | |
|--|--------|---|-------|---|--------|
| Calculado para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ : | 71.47% | H | 6.43% | N | 11.91% |
| Encontrado: | 71.25% | C | 6.51% | H | 11.63% |

Exemplo 18

a. 5-(3-Cloropropil)-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 500 ml de THF anidro foram dissolvidos 15,0 g de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 65,0 ml de isopropilamida de lítio (1,5 molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e foram adicionados 9,10 ml de 1-cloro-3-iodopropano. Após o aquecimento para a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e fase aquosa foi extraída por três vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto bruto como óleo. A

cromatografia de coluna em gel de sílica (iniciando com 10% de diclorometano em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de diclorometano) produziu 5,30 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona sob a forma de um óleo.

b. Dicloridrato de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,0 g) e DMF (125 ml) foi adicionada diisopropietil amina (7,09 ml), 1-(2-metoxifenil)piperazina (3,44 g) e iodeto de sódio (2,44 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 78°C durante 8 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 1% de trietilamina/2% de metanol/éter) produziu 1,90 g do produto de amina como óleo. O dicloridrato foi preparado em éter com HCl etéreo. A adição de pentano deu origem a um precipitado que foi filtrado e lavado com éter/pentano para se obter dicloridrato de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 147-150°C.

Análise:

| | | | |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₃ •2HCl: | 60.45%C | 6.01%H | 7.83%N |
| Encontrado: | 60.81%C | 6.02%H | 7.89%N |

Exemplo 19

Cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,24 g) e DMF (125 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (6,01 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzil)piperidina (3,44 g) e iodeto de sódio (2,07 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 78°C durante 8 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 1% de trietilamina/2 % de metanol/éter) produziu 1,90 g do produto de amina como óleo. O cloridrato foi preparado em éter com HCl metanólico. O cloridrato precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter/pentano para se obter cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 187-190°C.

Análise:

| | | | | | | |
|---|--------|---|-------|---|-------|---|
| Calculado para C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ ·HCl: | 65.30% | C | 5.68% | H | 5.44% | N |
| Encontrado: | 65.49% | C | 5.74% | H | 5.44% | N |

Exemplo 20

- a. 5-(3-Cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

De forma semelhante à referida nos Exemplos 7a-d a partir de 4-fluorobenzaldeído oxima, é preparada a cetona de partida. Em 170 ml de THF anidro foram dissolvidos 4,0 g de 6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona numa atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 17,3 ml de diisopropilamida de lítio (1,50 molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e foram adicionados 2,2 ml de 1-cloro-3-iodopropano.

Após o arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura reaccional foi deitada em água e as fases foram em seguida separadas. A fase aquosa foi extraída por duas vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A cromatografia de coluna em gel de sílica (partindo de 10% de diclorometano em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de diclorometano) produziu 4,2 de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

b. Cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,2 g) e DMF (120 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (7,15 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzil)piperadina (3,98 g) e iodeto de sódio (2,05 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12,5 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et₃/éter) produziu 2,60 g do produto de amina como óleo. O cloridrato foi preparado em éter com HCl metanolico. O cloridrato precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter/pentano para se obter cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 193-195°C.

Análise:

Calculado para C₂₈H₂₉ClF₂N₂O₃ 65.30%C 5.68%H 5.44%N

Encontrado: 64.94% C 5.66% H 5.39% N

Exemplo 21

- a. 3-(4-Clorofenil)-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

De forma semelhante à referida nos Exemplos 71-d a partir de 4-clorobenzaldeído oxima, é preparada a cetona de partida. Em 220 ml de THF anidro foram dissolvidos 8,1 g de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 32,8 ml de diisopropilamida de lítio (1,50 molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a -78°C e foram adicionados 4,6 ml de 1-cloro-3-iodopropano. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi deitada em água e as fases foram em seguida separadas. A fase aquosa foi extraída por duas vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto bruto. A cromatografia de coluna em gel de sílica (partindo de diclorometano a 5% em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de diclorometano) produziram 5,2 g de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

- b. 3-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (8,66 g) e DMF (270 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (14 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzil)piperidina (7,81 g) e iodeto de sódio (0,2 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de

de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et_3N /éter) produziu 3,25 g do produto sob a forma de um óleo. A trituração com éter seco solidificou o produto para se obter 3-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzil)-1-piperidinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 134-135°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ | 67.94% C | 5.70% H | 5.66% N |
| Encontrado | 67.52% C | 5.66% H | 5.55% N |

Exemplo 22

Dicloridrato de 3-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (7,13 g) e DMF (125 ml) foi adicionada diisopro-piletil amina (9,6 ml), 1-(2-metoxifenil)piperazina (4,24 g) e iodeto de sódio (0,17 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida para 80°C durante 10 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amina bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et_3N /éter) produziu 3,31 g do produto de amina como óleo. O dicloridrato foi preparado em éter com HCl etéreo. O precipitado salino resultante foi filtrado e lavado com pentano para se obter dicloridrato de 3-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-

-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 208-210°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₇ H ₃₂ C1 ₃ N ₃ O ₃ : | 58.65% C | 5.83% H | 7.60% N |
| Encontrado: | 58.93% C | 5.90% H | 7.53% N |

Exemplo 23

a. 3-(4-Clorofenil)-5-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol

Em 100 ml de THF anidro foram dissolvidos 6,0 g de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto. A solução foi arrefecida para -5°C e foram adicionados 840 mg de brometo de sódio. A solução resultante foi agitada durante 45 minutos a 0°C em seguida aqueceu-se a 10°C durante 20 minutos. Após arrefecimento a 0°C, parou-se a reacção tratando a mistura reacional com cloreto de amónio aquoso (saturado) e em seguida extraíndo com éter. A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vazio para se obterem 6,0 g de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol como um óleo.

b. 3-(4-Clorofenil)-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole

A uma solução consistindo de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole (5,15 g) e DMF (110 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (60 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (4,29 g) e iodeto de sódio (117 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração

produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et₃N/éter). A recristalização de acetato de etilo/etanol produziu 3-(4-clorofenil)-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole, p.f. 152-155°C.

Análise:

| | | | |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₈ H ₃₀ C ₁ FN ₂ O ₃ : | 67.67% C | 6.08% H | 5.64% N |
| Encontrado: | 67.31% C | 6.11% H | 5.56% N |

Exemplo 24

6,7-Dihidro-3-(4-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (8,44 g) e DMF (130 ml) foi adicionada diisopropietil amina (9,6 ml), 1-(2-metoxifenil)piperazina (6,87 g) e iodeto de sódio (0,21 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 10 hora. Após arrefecimento para a temperatura ambiente foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amina bruta. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et₃N/éter) produziu 5,0 g do produto de amina como óleo. A trituração com éter seco e pentano solidificou o produto que foi lavado com pentano para se obter 6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 107-108°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₃ : | 69.96% C | 6.52% H | 9.06% N |
| Encontrado: | 70.07% C | 6.57% H | 8.98% N |

Exemplo 25

3-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(bis-(4-fluorofenil)metil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 3-(4-clorofenil)-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,2 g) e DMF (130 ml) foi adicionada a bis-(4-fluorofenil)metilpiperazina (6,0 g), diisopropiletil amina (3,4 ml) e iodeto de sódio (0,12 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e a concentração produziram o produto de amian bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et₃N/éter) produziu 2,6 g do produto de amina como um óleo. A trituração com éter seco e pentano solidificou o produto que foi filtrado e lavado com pentano para se obter 3-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(bis-(4-fluorofenil)metil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 150-152°C.

Análise:

| | | | |
|---|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₃₃ H ₃₂ C1F ₂ N ₃ O ₂ : | 68.80% | 5.60% | 7.29% |
| Encontrado: | 68.92% | 5.73% | 7.11% |

Exemplo 26

a. 5-(3-Cloropropil)-6,7-dihidro-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

De forma semelhante à referida nos Exemplos 7a-d a partir de 3-fluorobenzaldeído oxima, é preparada a cetona de partida. Em 200 ml de THF anidro foram dissolvidos 11,4 g de 6,7-dihidro-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota

49,4 ml de diisopropilamida de lítio (1,50 molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e foram adicionadas 6,4 ml de 1-cloro-3-iodopropano. Após aquecimento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por duas vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A cromatografia de coluna em gel de sílica (partindo de diclorometano a 10% em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de diclorometano) produziram 4,5 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

b. Cloridrato de 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(3-fluorofenil)-2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,50 g) e DMF (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (6,10 g), cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (4,30 g) e iodeto de sódio (0,11 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de Et₃N/éter) produziu 2,1 g do produto de amina como um óleo. O dicloridrato foi preparado em isopropanol com HCl etéreo. O sal foi filtrado e lavado com pentano para se obter cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 186-188°C.

Análise:

Calculado para C₂₈H₂₉ClF₂N₂O₃: 65.30%C 5.68%H 5.44%N
Encontrado: 65.22%C 5.75%H 5.36%N

Exemplo 27

- a. 5-(3-Cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-7-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 140 ml de THF anidro foram dissolvidos 4,20 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto com agitação. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 14,0 ml de diisopropilamida de lítio (1,5-molar em ciclohexano). A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e adicionaram-se 1,30 ml de iodometano. Após aquecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e fase aquosa foi extraída por três vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto como óleo. A cromatografia de coluna em gel de sílica (iniciando com 10% de diclorometano em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de diclorometano) produziu 4,00 g de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(4-fluorofenil)-7-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona sob a forma de um óleo.

- b. Cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-7-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (4,5 g) e DMF (100 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (4,9 ml), cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (4,9 g) e iodeto de sódio (0,10 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida para 50°C durante 26 horas e em seguida a 80°C durante 6 horas. Após o arrefecimento para a temperatura

ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel,,2% de $\text{Et}_2\text{N}/\text{éter}$) produziu 1,9 g do produto de amina como óleo. O dicloridrato foi preparado em éter com HCl etéreo. A trituração com pentano precipitou o produto pretendido. O sólido foi filtrado e lavado com pentano para se obter cloridrato de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-7-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 111-113°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: | 65.84% C | 5.91% H | 5.30% N |
| Encontrado: | 65.49% C | 6.11% H | 5.11% N |

Exemplo 28

6,7-Dihidro-5-[3-(4-(bis-(4-fluorofenil)metil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,3 g) e DMF (100 ml) foi adicionada a bis-(4-fluorofenil)metilpiperazina (6,5 g) diisopropiletil amina (6,0 ml) e iodeto de sódio (0,13 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 15,5 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto de amina bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel,2% de $\text{Et}_3\text{N}/\text{éter}$) produziu 3,8 g do produto de amina com um óleo. A trituração com éter seco

e pentano solidificou o produto pretendido que foi filtrado e lavado com pentano para se obter 6,7-dihidro-5-[3-(4-(bis-(4-fluorofenil)metil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, p.f. 95-97°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₃₃ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ : | 70.83% C | 5.76% H | 7.51% N |
| Encontrado: | 70.84% C | 5.80% H | 7.41% N |

Exemplo 29

- a. 5-Carbometoxi-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 600 ml de THF anidro foi dissolvida a 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 87 ml de diisopropilamida de lítio. A solução resultante foi agitada durante 10 minutos a -78°C e adicionaram-se 8,7 ml de cloroformato de metilo. Após o aquecimento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi deitada em água e acetato de etilo. As fases foram separadas e fase aquosa foi extraída por três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica (iniciando com 10% de diclorometano em hexano e aumentando gradualmente a polaridade para 100% de DCM) produziu 13,5 g do produto bruto.

- b. Oxalato de 5-Carbometoxi-5-[4-(4-(4--fluorobenzoil)-1-piperidinil)-butil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-carbometoxi-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (7,0 g) e acetona (60 ml) foi adicionada carbonato de potássio (13,4 g), 1-bromo-4-clorobutano (3,6 ml) e iodeto de sódio (360 mg) à temperatura ambiente com agitação. A mistu-

ra reaccional foi aquecida sob refluxo durante 6 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por HPLC cromatografia líquida de alto rendimento preparativa (sílica gel 20% de acetato de etilo/hexano) produziu 7,3 g do produto 5-carbometoxi-5-(4-clorobutil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

A uma solução consistindo do produto anterior (7,3 g) em DMF (100 ml) foram adicionados 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (5,2 g), carbonato de potássio (3,5 g) e iodeto de sódio (140 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgada com azoto e aquecido a 80°C durante 10 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de trietilamina/éter) produziu 3,6 g de um óleo. O sal oxalato foi preparado em etanol. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter/pentano para se obter oxalato de 5-carbametoxi-5-[4-(4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil)-butil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como um óleo. O sal oxalato foi preparado em etanol. O precipitado foi filtrado e lavado com éter/pentano, p.f. 208-210°C.

Análise:

| | | | |
|---|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₃₃ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₉ : | 61.87% | 5.35% | 4.37% |
| Encontrado: | 61.64% | 5.09% | 4.28% |

Exemplo 30

Oxalato de 5-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-

~~SECRET~~

-il)-1-piperidinil]propil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (3,4 g) e DMF (100 ml) foi adicionado 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (3,2 g), diisopropiletilamina (3,9 ml), e iodeto de sódio (83 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido a 80°C durante 17 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (silica gel, 2% de trietilamina) produziu 2,4 g de 5-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinila]propil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como um óleo. O sal oxalato foi preparado em etanol com ácido oxálico. O precipitado foi filtrado e lavado com éter/pentano, p.f. 201-203°C.

Análise:

| | | | |
|---|--------|-------|-------|
| Calculado para C ₃₀ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₇ : | 61.96% | 5.03% | 7.23% |
| Encontrado: | 61.80% | 4.89% | 7.20% |

Exemplo 31

a. Éster etílico do ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzisoxazol-5-acético

Em 115 ml de tetrahidrofuranano anidro foram dissolvidos 2,44 g de 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona em atmosfera de azoto. A solução foi arrefecida para -78°C e foram adicionados gota a gota 11,5 ml de diisopropilamida de lítio. A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a -78°C e adicionou-se bromoacetato de etilo (2,6 ml). Após aquecimento à temperatura ambiente,

a mistura reaccional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A cromatografia rápida de coluna (30% de acetato de etilo/hexano) produziu 2,94 g do éster de etilo do ácido 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzisoxazol-5-acético

b. 4-Hidroxi-5-(2-hidroxietil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole

Num frasco de fundo redondo de 2 litros foi dissolvido o éster etílico do ácido 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzisoxazol-5-acético (3,0 g) em etanol absoluto (300 ml) a temperatura ambiente. Foi adicionado borohidreto de sódio (6,07 g) e a solução foi aquecida sob refluxo. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, e em seguida diluída com NH_4Cl saturado até se formar um sólido. A mistura reacional foi tornada básica até pH 9 utilizando NaOH a 10% (aq.). O produto, um óleo foi extraído com éter e a fase aquosa foi extraída duas vezes com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio)., filtradas e concentrada para se obterem 2,60 g de 4-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole.

c. 3-Fenil-5-(2-tosiloxietil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole

Em 30 ml de piridina foi dissolvido o 4-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole (2,1 g) e a mistura foi arrefecida para 0°C. Foi adicionado cloreto de tosilo (1,54 g) e a solução foi agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi deitada em mistura de gelo com água, e em seguida extraída quatro vezes com éter. A mistura foi seca (sulfato de sódio) e em seguida concentrada à temperatura ambiente para se obterem 2,67 g de 3-fenil-5-(2-tosiloxietil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole.

d. Cloridrato de 5-[2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 3-fenil-5-(2-tosilooxietil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetradihidro-1,2-benzisoxazole (8,0 g) e DMF (100 ml) foi adicionada diisopropiletil amina (6,7 ml) e cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (7,1 g) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido para 80°C durante 4,5 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de trietilamina/éter) produziu 1,3 g de 5-[2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazole.

A uma solução do produto anterior (1,3 g) em DMF (25 ml) foi adicionada uma solução de dicromato de piridínio (1,9 g) em DMF (10 ml). O frasco foi purgado com azoto e agitado à temperatura ambiente durante 17 horas em atmosfera de azoto. A solução reaccional foi deitada em água e acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de trietilamina/éter produziu 0,8 g de 5-[2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona. As impurezas coloridas foram removidas fazendo passar o produto através de alumina com éter. O sal cloridrato foi preparado em isopropanol com HCl etéreo. O precipitado foi filtrado e lavado com pentano, p.f. 211-215°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₇ H ₂₈ ClFN ₂ O ₃ : | 67.14% C | 5.84% H | 5.80% N |
| Encontrado: | 67.31% C | 6.03% H | 5.70% N |

Exemplo 32

Salicilato de 5-[2-(4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uam solução consistindo de 5-(2-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (2,5 g) e DMF (85 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (0,6 g), diisopropiletil amina (2,2 ml), 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (2,3 g) e iodeto de potássio (70 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido para 80°C durante 19 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto.

A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de trietilamina) produziu 1,5 g de 5-[2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, como um óleo. O produto foi feito passar através de alumina com éter. A sal salicilato foi preparado com éter e o sal resultante foi lavado com éter/pentano, p.f. 80-82°C.

Análise.

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₃₄ H ₃₂ F ₂ N ₂ O ₆ : | 67.76% C | 5.35% H | 4.65% N |
| Encontrado: | 67.26% C | 5.31% H | 4.78% N |

Exemplo 33

Cloridrato de 5-[3-[4-(1,2-Benzisotiazole-3-il)-1-piperazinil]propil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (1,36 g) e DMF (40 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (0,3 g), diisopropiletil amina (0,8 ml), 3-piperazinil-1,2-benzisotiazole (1,26 g) e iodeto de potássio (27 mg) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 80°C durante 12 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 20% de trietilamina/éter) produziu 1,0 g de 5-[3-[4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperazinil]propil]-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como uma espuma. O produto foi feito passar através de alumina com diclorometano. O cloridrato foi preparado por dissolução de amina livre com metanol e adicionado HCl etéreo. O sal foi filtrado e lavado com pentano, p.f. 215°C (dec).

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para C ₂₇ H ₂₈ C ₁ FN ₄ O ₂ S: | 61.53%C | 5.35%H | 10.63%N |
| Encontrado: | 61.12%C | 5.34%H | 10.52%N |

Exemplo 34

Cloridrato de 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona monohidrato

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (5,8 g) e DMF (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (1,3 g), diisopropiletil amina (4,9 ml), 1-(4-fluorobenzoil)piperazina (4,1 g) e iodeto de potássio (0,3 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecida a 80°C durante 13,5 horas. Após

o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 2% de trietilamina/éter) produziu 4,0 g de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil)propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como um óleo. O produto foi feito passar através de alumina com éter. O cloridrato foi preparado em éter com HCl etéreo. O precipitado foi lavado e filtrado com pentano, p.f. 161-164°C.

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₆ H ₃₀ C1F ₂ N ₃ O ₃ : | 61.72%C | 5.98%H | 8.30%N |
| Encontrado: | 61.70%C | 5.64%H | 8.27%N |

Exemplo 35

6,7-Dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-piridil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (6,4 g) e DMF (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (1,4 g), diisopropiletil amina (5,4 ml), 1-(2-piridil)piperazina (4,8 ml) e iodeto de potássio (0,4 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido a 80°C durante 16 horas. Após o arrefecimento para temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por HPLC preparativa (sílica gel, 3% de metanol) produziu 4,2 g de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-piridil)-

-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, como um óleo que solidificou por repouso. O produto foi recristalizado de éter, p.f. 94-96°C.

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ : | 69.11%C | 6.26%H | 12.89%N |
| Encontrado: | 68.88%C | 6.25%H | 12.84%N |

Exemplo 36

Cloridrato de 5-[3-(4-(3-Clorofenil)-1-piperazinil)-propil]-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-on (6,0 g) e DMF (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (1,4 g) diisopropiletil amina (5,1 ml), 1-(3-clorofenil)piperazina (4,9 ml) e iodeto de potássio (0,3 mg) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido a 80°C durante 18 horas. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, e em seguida duas vezes com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel) produziu 3,4 g de 5-[3-(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil)-propil]-6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, como um óleo. O cloridrato foi preparado em metanol com HCl etéreo. O precipitado foi filtrado e lavado com éter anidro, p.f. 104-106°C.

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ FN ₃ O ₂ : | 61.91%C | 5.59%H | 8.33%N |
| Encontrado: | 61.75%C | 5.63%H | 8.30%N |

Exemplo 37

6,7-Dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-pirimidil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (7,3 g) e DMF (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (1,6 g), diisopropiletil amina (6,2 ml), 1-(2-piridil)piperazina (5,8 ml) e iodeto de potássio (0,4 g) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido a 80°C durante 16 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 2% de trietilamina/éter) produziu 4,0 g de 6,7-dihidro-3-(2-fluorofenil)-5-[3-(4-(2-pirimidil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, como um óleo que solidificou por repouso. A recristalização de éter produziu um sólido, p.f. 115-117°C.

Análise

| | | | |
|---|--------|-------|--------|
| Calculado para C ₂₄ H ₂₆ FN ₅ O ₂ : | 66.19% | 6.02% | 16.08% |
| Encontrado: | 65.96% | 5.88% | 15.94% |

Exemplo 38

6,7-Dihidro-5-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)methyl-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (1,86 g) em água destilada (18 ml) foi adicionado cloridrato de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (2,78 g) e carbonato de potássio anidro (0,80 g). A mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Apóso arrefecimento para a temperatura ambiente, foram adicionados

nados acetato de etilo à mistura reaccional e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída por duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, 40% de acetato de etilo/hexano) produziu 1,20 g de 6,7-dihidro-5-(4-(4-fluorobenzoil))-piperidinil)metil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona. O produto foi feito passar através de alumina com diclorometano para se obter um óleo que solidificou por repouso. O produto foi em seguida recristalizado a partir de éter/hexano p.f. 99-102°C.

Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₃ : | 69.32%C | 5.37%H | 6.22%N |
| Encontrado: | 69.41%C | 5.52%H | 6.20%N |

Exemplo 39

Maleato de 6,7-Dihidro-3-(fluorofenil)-5-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]metil]-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de cloridrato de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (2,40 g) em água destilada (24 ml) foi adicionado cloridrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (3,38 g) e carbonato de potássio anidro (1,02 g) à temperatura ambiente com agitação. A mistura reaccional resultante foi aquecida sob refluxo durante 25 minutos e arrefecida à temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida éter dietílico e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída por duas vezes com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de potássio). A filtração e concentração produziram o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida (sílica gel, éter) produziu 2,54 g de 6,7-dihidro-3-(fluorofenil)-5-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona como uma espuma. O composto foi feito passar através de alumina com diclorometano

para se obter um óleo. O maleato foi preparado em etanol e o sal resultante foi alvado com éter p.f. 153-155°C.

Análise:

| | | | |
|---|----------|---------|---------|
| Calculado para C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₇ : | 63.15% C | 5.48% H | 7.62% N |
| Encontrado: | 63.04% C | 5.53% H | 7.56% N |

Exemplo 40

a. 5-(3-Cloropropil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

Em 100 ml de THF anidro foi dissolvida a 6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (2,2 g) em atmosfera de azoto. A solução foi arrefecida para 0°C e foram adicionados gota a gota 10,2 ml de diisopropilamida de lítio. A solução foi agitada a 0°C durante 2,5 horas e arrefecida com 1-cloro-3-iodopropano (1,6 ml). A solução foi removida do banho de gelo e aquecida para 40°C em atmosfera de azoto. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi deitada em água e éter. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída por três vezes com diclorometano e uma vez com éter. As fases orgânicas foram lavadas com solução salina e secas (sulfato de magnésio) filtradas econcentradas. A cromatografia rápida em coluna em sílica gel (15% de acetato de etilo/hexano) produziu 850 mg de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona.

b. 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluorogenzoil)-1-piperidinil-propil]-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona

A uma solução consistindo de 5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona (0,85 g) e DMF (20 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (0,52 g), diisopropiletíl amina (0,33 ml), 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (0,92 g) e iodeto de potássio (62 g) à temperatura ambiente com agitação. O frasco foi purgado com azoto e aquecido a 80°C durante 24 horas. Após o arrefecimento

mento para temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo à mistura reaccional. As fases foram separadas a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água e depois com solução salina. A fase orgânica foi em seguida seca (sulfato de magnésio), filtrada, e concentrada para se obter o produto bruto. A purificação por cromatografia rápida de coluna (sílica gel, 2% de trietilamina/éter) produziu 0,70 g de 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-metil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona, como um óleo que solidificou por repouso. O produto foi dissolvido e purgado através de alumina com diclorometano. A recristalização com éter/hexano produziu um sólido, p.f. 81-83°C.

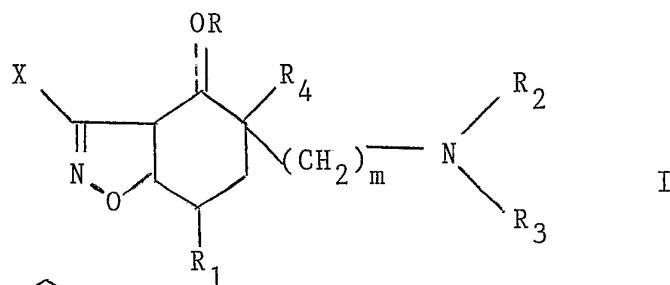
Análise:

| | | | |
|---|---------|--------|--------|
| Calculado para C ₂₃ H ₂₇ FN ₂ O ₃ : | 69.33%C | 6.82%H | 7.03%N |
| Encontrado: | 69.51%C | 6.65%H | 7.01%N |

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I:

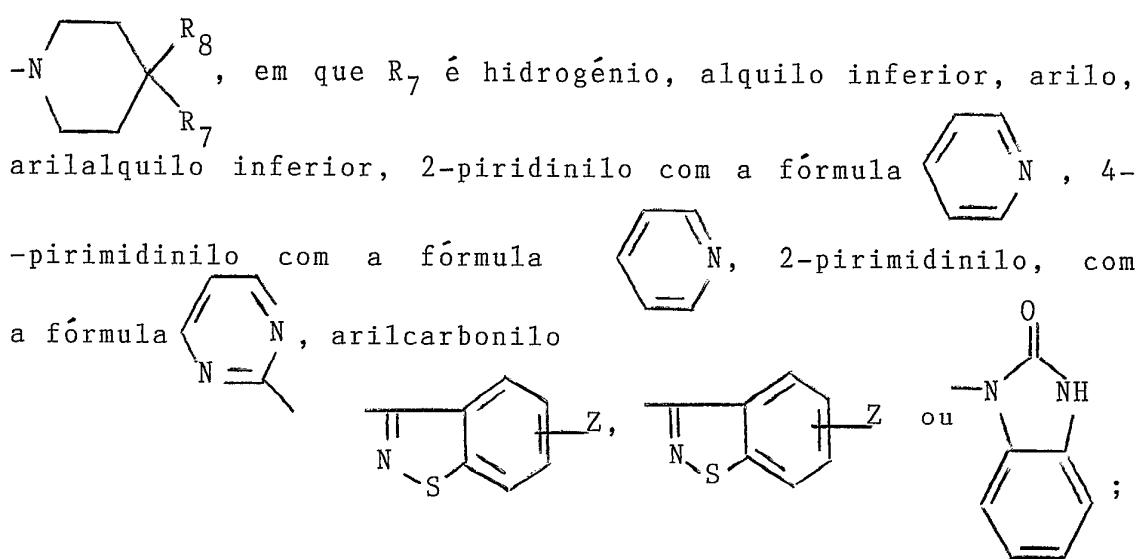


na qual X é $(Y)_n$ ou alquilo inferior, Y é hidrogénio,

halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro ou amino, R é H quando a ligação entre o átomo de oxigénio e o átomo de carbono em questão é uma ligação simples, caso contrário as linhas a tracejado representam parte de uma dupla ligação ao átomo de oxigénio, R₁ é hidrogénio, alquilo inferior ou arilaquilo inferior, R₂ e R₃ são independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, ou R₂ e R₃ tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo opcionalmente substituído escolhido de entre o grupo consistindo em piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazol-1-ilo, 1-piperazinilo, sendo os substituintes hidrogénio inferior, 1-piperazinilo-4-substituído com a fórmula

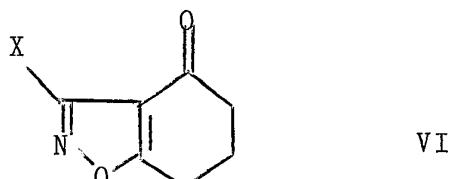
-N(R₆)-N-, em que R₆ é alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, , Z, 2-pirimidíolo, 2-piridiníolo com a fórmula

, Z, 2-pirimidíolo, 2-piridiníolo com a fórmula , N; 4-piperidiníolo 4-substituído com a fórmula



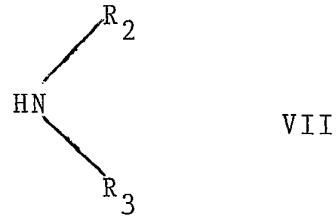
R₈ é hidrogénio ou -OH, R₄ é hidrogénio, alcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo, Z é cloro, bromo ou flúor, m é um inteiro de 1 a 4 ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e quando aplicável dos seus isómeros geométricos e misturas racémicas, caracterizado por

a) fazer-se reagir um composto com a fórmula VI

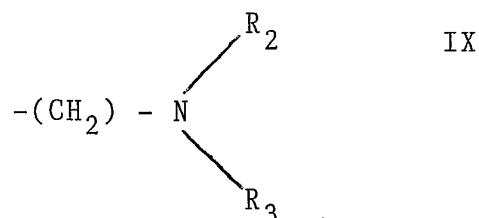


na qual X é (Y)_n

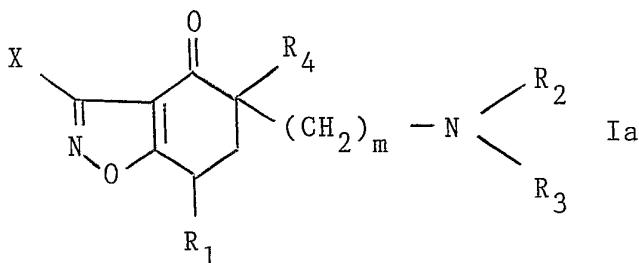
 , em que Y e n são como acima definidos, com uma amina com a fórmula



na qual R₂ e R₃ são como acima definidos, na presença de para-formaldeído, ou com uma amina com a fórmula IX



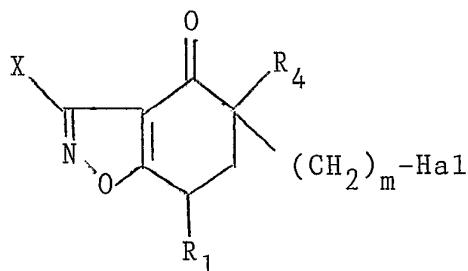
na qual R_2 e R_3 são como acima definidos, na presença de um ácido orgânico forte, para se obter um composto com a fórmula Ia



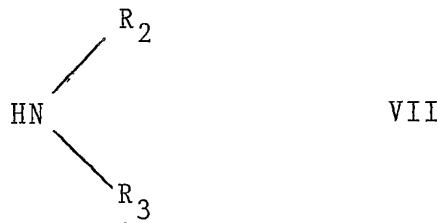
na qual X é $(Y)_n$ — , em que Y e n são como acima definidos,

R_1 é hidrogénio, R_2 e R_3 são como acima definidos, R_4 é hidrogénio e $m = 1$, ou

b) fazer-se reagir um composto com a fórmula



na qual X é como definido, R₁ é hidrogénio ou alquilo inferior, R₄ é hidrogénio, alcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo, Hal é Cl, F, Br ou I e m é como acima definido, com uma amina com a fórmula

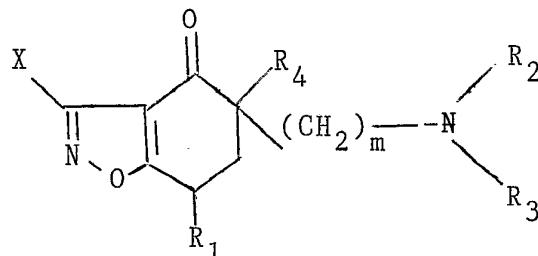


para se obter um composto com a fórmula Ia, na qual X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e m são como acima definidos, e

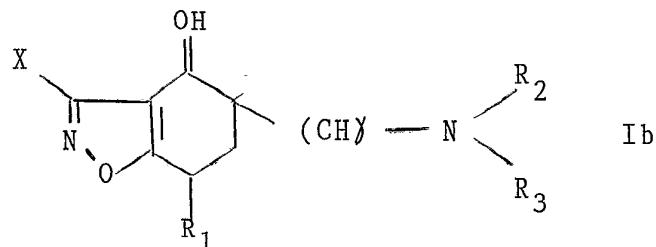
c) permitir-se opcionalmente que um composto com a fórmula Ia, na qual R₂ e R₃ são independentemente hidrogénio, alquilo inferior, ou arilalquilo inferior, sofra uma reacção de deslocação com uma piperidina, pirrolidi-

na, morfolina, 1H-imidazole, 1-piperazina, 1-piperazina 4-substituída ou 1-piperidina 4-substituída para se obter um composto com a fórmula Ia na qual R₂ e R₃ tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo tal como acima definido,

- d) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula Ia



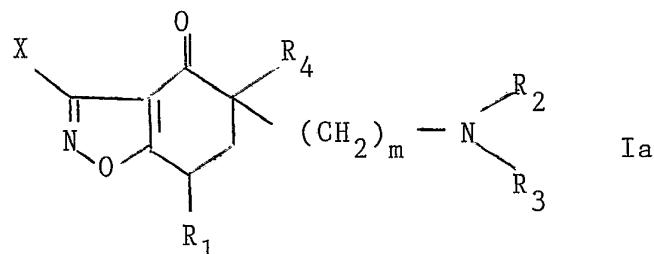
na qual X, R₁, R₂, R₃ e m são como acima definidos e R₄ é hidrogénio para se obter um composto com a fórmula Ib



na qual X, R₁, R₂, R₃ e m são como acima definidos.

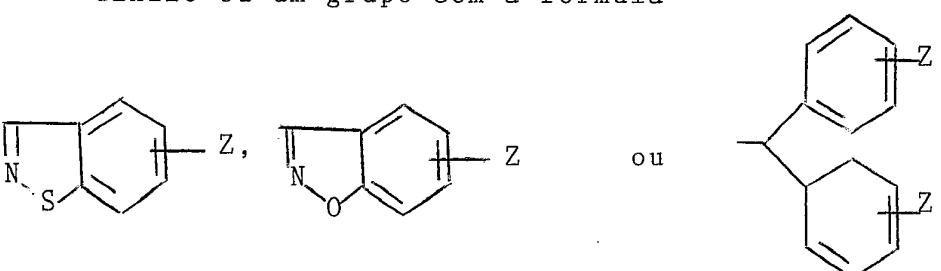
- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto com a fórmula Ia

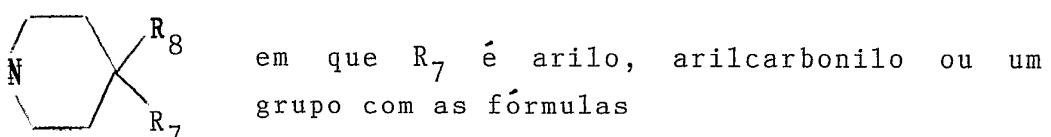


na qual X é (Y)_n na qual Y é hidrogénio ou halogéneo

e n é 1,
 R_1 é hidrogénio,
 R_2 e R_3 são independentemente alquilo inferior, ou
 R_2 e R_3 tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um heterociclo opcionalmente substituído escolhido de entre o grupo consistindo em piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, imidazol-1-ilo, 1-piperazinilo, sendo os referidos substituintes hidrogénio ou alquilo inferior, ou R_2 e R_3 tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um 1-piperazinilo 4-substituído com a fórmula



ou R_2 e R_3 tomados em conjunto com o átomo de azoto formam um 1-piperidinilo 4-substituído com a fórmula



R_4 é hidrogénio ou alcoxi inferior-carbonilo
 Z é hidrogénio ou cloro,
 m é um inteiro de 1 a 3, e
 n é 1,
 com um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável

e quando aplicável os seus isómeros geométricos e misturas racémicas.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto em que Y é flúor, R₂ e R₃ tomados em conjunto com o átomo de azoto são 1-piperazinilo 4-substituído ou 1-piperidinilo 4-substituído, R₄ é hidrogénio e m é 3.

- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

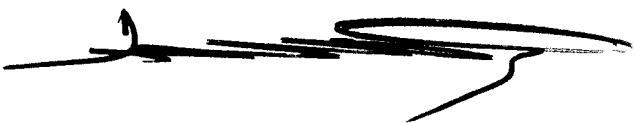
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona
6,7-dihidro-5-[3-(5-(4-fluorofenil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-propil]-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-ona
ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

- 5^a -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica com actividade antipsicótica e/ou analgésica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos de patentes norte-americana apresentados em 23 de Agosto de 1990 e em 26 de Abril de 1991, sob os números de série 571,482 e 692,341, respectivamente.

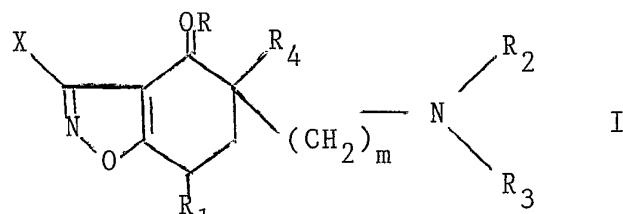
Lisboa, 22 de Agosto de 1991.
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

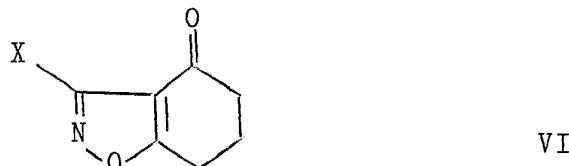
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 6,7-DIHDIRO-3-FENIL-1,2-BENZISO-AZOL-4(5H)-ONAS E -OIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula I:

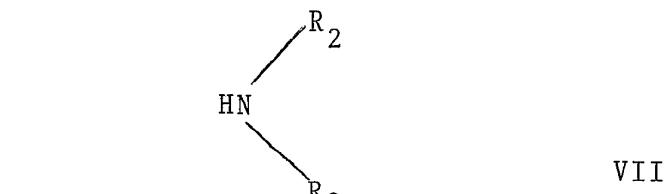


ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e quando aplicável dos seus isómeros geométricos e misturas racémicas, que comprehende

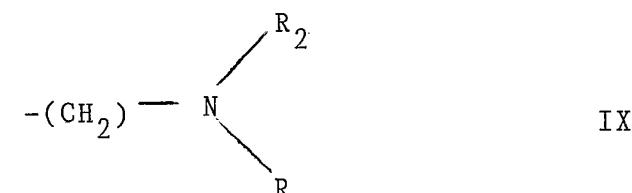
a) fazer-se reagir um composto com a fórmula VI



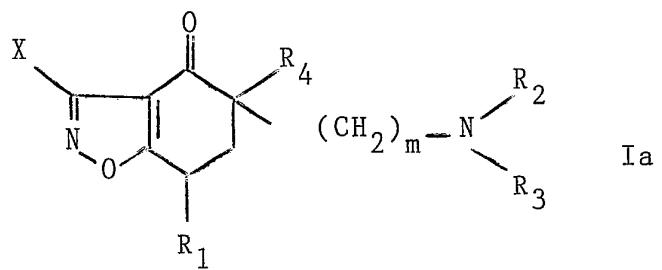
com uma amina com a fórmula



na presença de paraformaldeído, ou com uma amina com a fórmula IX

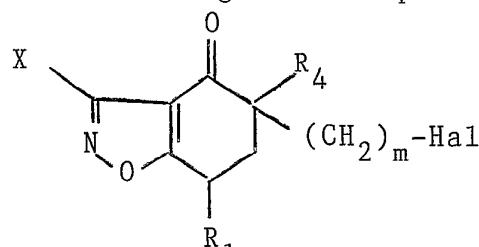


na presença de um ácido orgânico forte, para se obter um composto com a fórmula Ia

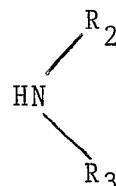


ou

b) fazer-se reagir um composto com a fórmula



com uma amina com a fórmula

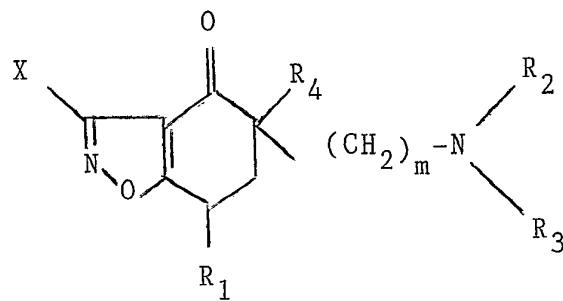


VII

para se obter um composto com a fórmula Ia, e

c) permitir-se opcionalmente que um composto com a fórmula Ia, sofra uma reacção de deslocação com uma piperidina, pirrolidina, morfolina, 1H-imidazole, 1-piperazina, 1-piperazina 4-substituída ou 1-piperidina 4-substituída para se obter um outro composto com a fórmula Ia

d) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula Ia



para se obter um composto com a fórmula Ib

