

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO  
Nº 94 729

NOME: RHÔNE-POULENC SANTÉ

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados de 1H-benzoxa-  
diazina-4,1,2 e de composições farmacêuticas que  
os contêm"

INVENTORES: Jean-Luc Malleron, Daniel Mansuy, Daniel Varech,  
Thi-Vuong N'Guyen

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

País	FRANÇA
Data	17 de Julho de 1989
Nº	8909590

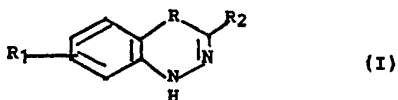
"Processo de preparação de derivados de 1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal

R E S U M O

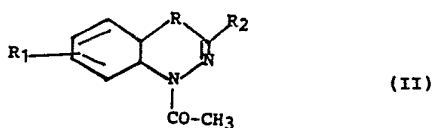
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula:



na qual

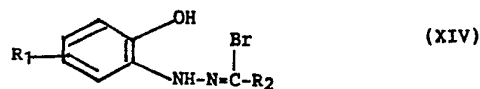
- R representa um átomo de oxigênio, de enxofre ou de azoto substituído por um radical alquilo,
- R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um radical alquilo,
- R<sub>2</sub> representa um radical fenilo, fenilo substituído (por um radical alcoxilo ou hidroxilo), piridilo, tienilo, naftilo ou 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, o qual compreende

A - a desacetilação de um derivado de fórmula



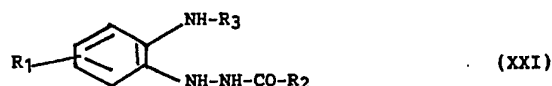
ou

B - a ciclização de um derivado de fórmula



ou

C - a ciclização de um derivado de fórmula



ou

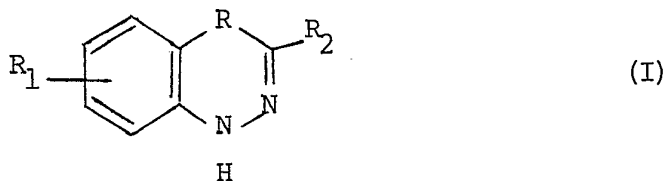
D - a desmetilação de um derivado de fórmula (I);  
e em seguida o isolamento do produto

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo como princípio activo compostos com a fórmula (I).

Estes compostos são úteis como anti-inflamatórios, para o tratamento de todos os fenómenos associados à hiperactividade da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase e para o tratamento da asma.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo, como princípio activo, pelo menos um derivado de fórmula



e ao processo de preparação dos novos compostos com a fórmula (I).

Na fórmula (I),

- R representa um átomo de oxigénio, de enxofre ou de azoto, substituído por um radical alquilo,

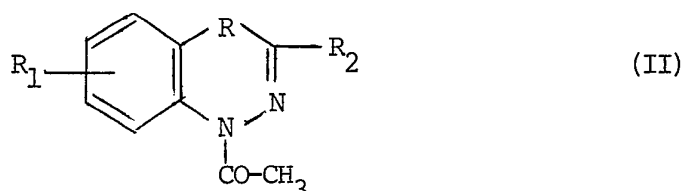
- R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alquilo e

- R<sub>2</sub> representa um radical fenilo, fenilo substituído (por um radical alcóxilo ou hidroxilo), piridilo, tienilo, naftilo ou 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, estando pressuposto que os radicais alquilo e alcóxilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada.

Na literatura, descrevem-se a 6-bromo-3-fenil-1H-benzotriazina-4,1,2, as 6-, 7- ou 8-bromo ou 6-fluoro-3-fenil-1H-benzotriazina-4,1,2, a 6-bromo-3-p-metoxifenil-1H-benzotriazina-4,1,2 e a 3-fenil-1H-benzotriazina, mas não se mencionou qualquer propriedade farmacológica para estes produtos (A. J. ELLIOT et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 23, 2915 (1972); I. T. BARNISH et al., J. Chem. Soc. (c), 854 (1970); D. J. VUKOV et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 192 (1977); P. D. CALLAGHAN et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 1386 (1975) e I. T. BARNISH et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 215 (1974)).

O presente invento refere-se igualmente ao processo de preparação dos compostos com a fórmula (I) que são novos.

Os compostos com a fórmula (I), para os quais R representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, podem ser preparados por desacetilação de um derivado de fórmula:

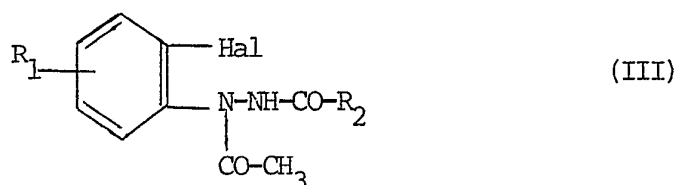


na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I) e R representa um átomo de oxigênio ou de enxofre.

A desacetilação pode ser efectuada por qualquer dos processos conhecidos do perito na arte para desacetilar uma amina sem modificar o resto da molécula. Por exemplo, podem-se utilizar os métodos descritos em Protective groups in organic synthesis, T. W. GREENE, p 252 (1981).

De preferência, a desacetilação é efectuada usando uma base, tal como o hidrato de hidrazina, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reaccional, o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio, num solvente inerte, tal como a dimetilformamida, à temperatura de ebulição do solvente, ou um ácido, tal como o ácido sulfúrico a uma temperatura próxima de 20°C.

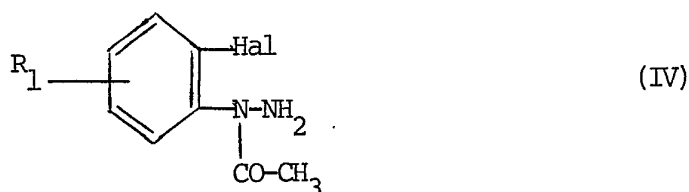
Os derivados acetilados de fórmula (II) para os quais R representa um átomo de oxigênio podem ser obtidos por ciclização de um derivado de fórmula:



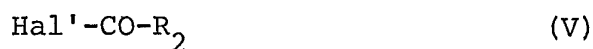
na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogéneo (de preferência, bromo ou flúor).

Esta ciclização efectua-se, geralmente, usando uma base, tal como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio, na presença de uma amina terciária, tal como a trietilamina, num solvente inerte, tal como a dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente.

Os compostos de fórmula (III) podem ser obtidos por reacção de um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  e Hal têm os mesmos significados que na fórmula (III), com um derivado de fórmula:

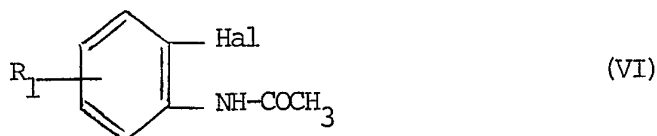


na qual Hal' representa um átomo de halogéneo e  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se de acordo com processos conhecidos, tais como os que se descrevem em MARCH, Advanced Organic Chemistry, p 370 (1985) Wiley Interscience.

De preferência, opera-se num solvente inerte, tal como um solvente clorado (por exemplo, clorofórmio ou diclorometano) na presença de uma amina terciária, tal como a trietilamina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 25°C.

Os derivados de fórmula (IV) podem ser obtidos por reacção de um derivado de fórmula:



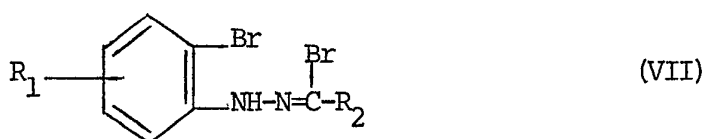
na qual  $R_1$  e Hal têm os mesmos significados que na fórmula (III), com o-difenilfosfinil-hidroxilamina.

Esta reacção efectua-se, geralmente, na presença de um hidreto de metal alcalino, num solvente inerte, tal como a dimetilformamida ou o tetra-hidrofurano, a uma temperatura próxima de 20°C.

A o-difenilfosfinil-hidroxilamina pode ser preparada de acordo com o método descrito por W. KLOTZER, *Org. Synth.*, 64, 96 (1986).

Os derivados de fórmula (VI) podem ser obtidos por aceti-  
lação das aminas correspondentes de acordo com processos conheci-  
dos, tais como os descritos em MARCH, *Advanced Organic Chemistry*,  
p 370 (1985) Wiley Interscience ou por aplicação ou adaptação dos  
métodos descritos por B. P. GUPTA et al., *Labdev*, part A, 10 (3-4),  
149 (1972), *Chem. Abst.* 80, 3218; T. DOORNBOS, *Org. Prep. Proced.*,  
1 (4), 287 (1969); S. A. BENEZRA et al., *Z. Naturforsch.*, 27 (4),  
670 (1972).

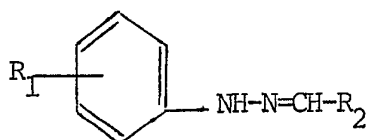
Os derivados de fórmula (III) podem igualmente ser obtidos por reacção de acetato de sódio com um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se, de preferência, em ácido acético, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados de fórmula (VII) podem ser obtidos por bro-  
mação de um derivado de fórmula:



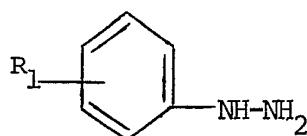
(VIII)

na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta bromação efectua-se, geralmente, com bromo, em ácido acético, a uma temperatura compreendida entre  $10^\circ\text{C}$  e a temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados de fórmula (VIII) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação dos métodos descritos por B. A. DELLACOLETTA et al., J. Org. Chem., 3057 (1977) e na patente DE 2 744 385.

De preferência, faz-se reagir um derivado de fórmula:



(IX)

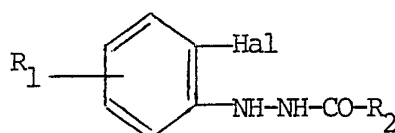
na qual  $R_1$  tem os mesmos significados que na fórmula (I), com um aldeído de fórmula:



na qual  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se, geralmente, num solvente clorado, na presença de uma amina terciária tal como a trietilamina, a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e a temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados de fórmula (III), com excepção daqueles para os quais  $R_2$  representa um radical hidroxifenilo podem, igualmente, ser obtidos por acetilação de derivados de fórmula:

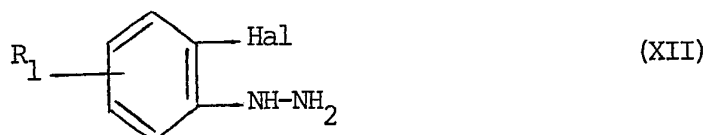


(XI)

na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I), com a excepção de  $R_2$  não poder representar um radical hidroxifenilo, e Hal representa um átomo de halogéneo (de preferência bromo ou flúor).

Esta reacção efectua-se nas mesmas condições que as mencionadas anteriormente para a preparação de derivados de fórmula (VI).

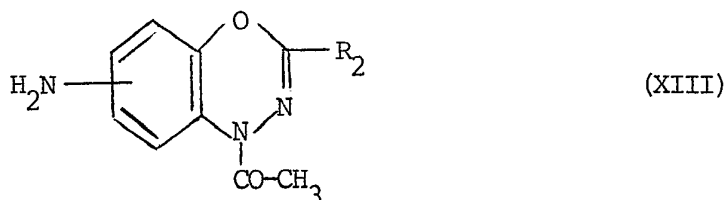
Os derivados de fórmula (XI) podem ser obtidos por reacção de um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  e Hal têm os mesmos significados que na fórmula (XI), com um derivado de fórmula (V).

Esta reacção efectua-se, geralmente, nas condições descritas anteriormente para a preparação de compostos de fórmula (III), por reacção dos derivados de fórmulas (IV) e (V).

Os derivados de fórmula (II) para os quais  $R_1$  representa um átomo de iodo e R representa um átomo de oxigénio, podem ser obtidos por reacção de um nitrito de metal alcalino e, depois, de iodeto de potássio, com um derivado aminado com a fórmula:



na qual  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (II).

Esta reacção realiza-se por qualquer dos métodos conhecidos do perito na arte para transformar uma amina num átomo de iodo, tais como os descritos em MARCH, *Advanced Organic Chemistry*, p 602 (1985) Wiley Interscience.

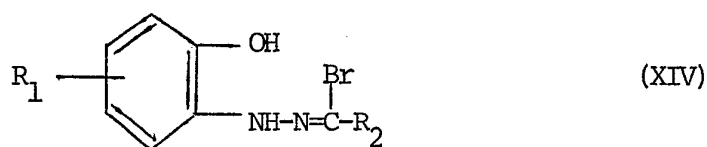
De preferência, faz-se reagir o nitrito de sódio com o derivado aminado, em meio ácido, a uma temperatura de cerca de 5°C e, depois, faz-se reagir o iodeto de potássio in situ, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os derivados aminados de fórmula (XIII) podem ser obtidos por redução de derivados nitrados correspondentes por qualquer dos métodos conhecidos do perito na arte para transformar uma função nitro numa função amina, tais como os que se descrevem em MARCH, *Advanced Organic Chemistry* p 1103 (1985) Wiley Interscience.

Os derivados nitrados podem ser obtidos por qualquer dos métodos descritos anteriormente para os compostos de fórmula (II).

Os derivados de fórmula (II) para os quais R representa um átomo de enxofre podem ser preparados por aplicação ou adaptação do método descrito por I. T. BARNISH et al., *J. Chem. Soc(C)*, 854 (1970).

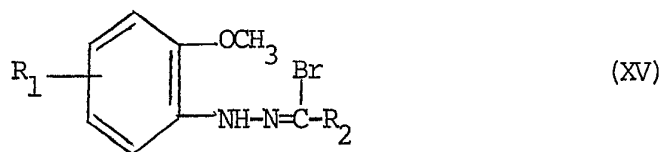
Os compostos de fórmula (I) para os quais R representa um átomo de oxigênio, com excepção daqueles para os quais R<sub>2</sub> representa um radical alcoxifenilo, podem, igualmente, ser preparados por ciclização de um derivado de fórmula:



na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os mesmos significados que na fórmula (I), com excepção, para R<sub>2</sub>, de representar um radical alcoxifenilo.

Esta reacção efectua-se geralmente, com um alcoolato de metal alcalino (metilato de sódio ou de potássio, etilato de sódio ou de potássio), num álcool, a uma temperatura compreendida entre -50°C e 30°C.

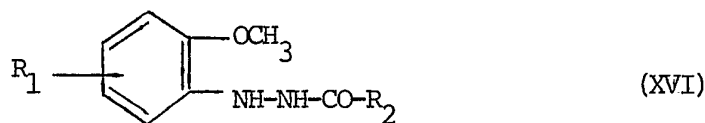
Os derivados de fórmula (XIV) podem ser obtidos por desmetilação de um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (XIV).

Esta reacção efectua-se, de preferência, com tribrometo de boro, num solvente inerte, tal como um solvente clorado (clorofórmio, diclorometano...) a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e  $20^\circ\text{C}$ .

Os derivados de fórmula (XV) podem ser obtidos por bromação de um derivado de fórmula:



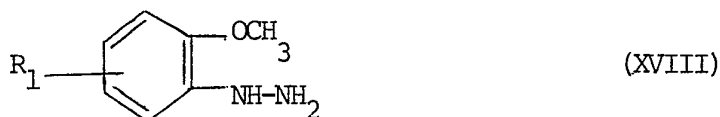
na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (XIV).

Esta reacção efectua-se, geralmente, com tetrabrometo de carbono, na presença de trifenilfosfina, num solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano ou acetonitrilo, a uma temperatura de cerca de  $20^\circ\text{C}$ .

Os derivados de fórmula (XVI) podem ser obtidos por reacção de um halogeneto de fórmula:



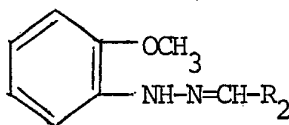
na qual Hal representa um átomo de halogéneo (de preferência cloro ou bromo) e  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (XIV), com um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se num solvente inerte, tal como um éter (por exemplo, éter dietílico) na presença de piridina, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os compostos de fórmula (XV), para os quais  $R_1$  está na posição 4 e representa um átomo de bromo, podem igualmente ser obtidos por dibromação de um derivado de fórmula:



(XIX)

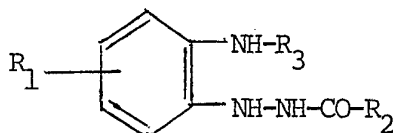
na qual  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (XIV).

Esta bromação efectua-se, geralmente, com tribrometo de feniltrimetilamónio, num solvente inerte, tal como o tetra-hidrofurano, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os derivados de fórmula (XIX) podem ser obtidos por reacção de um derivado de fórmula (X), na qual  $R_2$  tem os mesmos significados que na fórmula (XIV), com um derivado de fórmula (XVIII) na qual  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio.

Esta reacção efectua-se num solvente inerte, tal como um álcool, uma cetona ou um éter, a uma temperatura de cerca de 20°C, eventualmente, na presença de uma base tal como a trietilamina ou a piridina.

Os compostos de fórmula (I) para os quais R representa um átomo de azoto substituído por um radical alquilo com a excepção daqueles para os quais  $R_2$  representa um radical hidroxifenilo, podem ser preparados por ciclização de um derivado de fórmula:

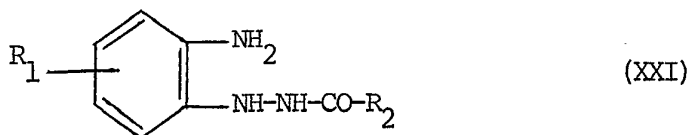


(XX)

na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (I), com a excepção de  $R_2$  não poder representar um radical hidroxifenilo, e  $R_3$  representa um radical alquilo.

Esta reacção efectua-se, geralmente, na presença de tetrabrometo de carbono e de trifenilfosfina, num solvente inerte, tal como o acetonitrilo, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os derivados de fórmula (XX) podem ser obtidos por reacção de um halogeneto de alquilo com um derivado de fórmula:



na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os mesmos significados que na fórmula (XX).

Esta reacção efectua-se, geralmente, num solvente inerte, tal como a hexametilfosforotriamida, na presença de hidrogenocarbonato de sódio, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os derivados de fórmula (XXI) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do método descrito por M. N. SHENG et al., J. Org. Chem., 28, 736 (1963).

Os compostos de fórmula (I), para os quais  $R_2$  representa um radical hidroxifenilo, podem ser preparados por desmetilação dos derivados de fórmula (I) correspondentes para os quais  $R_2$  representa um radical alcoxifenilo.

Esta reacção efectua-se, geralmente, por qualquer dos métodos conhecidos do perito na arte para transformar um radical alcoxilo num radical hidroxilo sem tocar no resto da molécula.

Opera-se, de preferência, com tribrometo de boro, num solvente clorado (cloreto de metileno, clorofórmio, ou diclorometano) a uma temperatura de cerca de 20°C.

As misturas reaccionais obtidas pelos diversos processos

descritos anteriormente são tratadas de acordo com os métodos clássicos físicos ou químicos (evaporação, extração, destilação, cristalização, cromatografia...).

Os compostos de fórmula (I), apresentam propriedades farmacológicas interessantes no domínio da inflamação. Estes compostos são inibidores da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase e, deste modo, são úteis como anti-inflamatórios para o tratamento da asma, das doenças alérgicas, da psoríase, bem como para o tratamento de qualquer fenómeno patológico associado a hiperactividade da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase.

A inibição da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase foi determinada em células RBL-1 de acordo com os métodos de M.M. STEINHOFF et al., B.B.A., 618, 28-34 (1980) e de B. A. JACKSCHIK et al., J. Biol. Chem., 257, 5346 (1982). Neste teste a  $CI_{50}$  dos compostos de fórmula (I) é inferior a  $10^{-5}$  M sobre a 5-lipoxigenase e inferior a  $5 \times 10^{-5}$  M sobre a ciclo-oxigenase.

Os compostos de fórmula (I) mostraram-se, igualmente, activos, por via tópica, no edema da orelha do ratinho induzido pelo ácido araquidónico nas condições seguintes: 30 minutos após a indução do edema, depositam-se  $20 \text{ mm}^3$  de uma solução acetónica, contendo de 0,01 a 1 mg de um produto de fórmula (I), na face interna da orelha direita de ratinhos machos OF1 e  $20 \text{ mm}^3$  de acetona na orelha esquerda, que serve como controlo. O edema é induzido por deposição de  $20 \text{ mm}^3$  de uma solução acetónica contendo 1 mg de ácido araquidónico, sobre a face interna da orelha direita. Uma hora após este tratamento, os animais são sacrificados por elongação cervical e as orelhas são cortadas, na sua base, e pesadas. A percentagem de inibição é determinada por medição da diferença de peso entre as orelhas direita e esquerda e comparação com ratinhos testemunha que não receberam o produto de fórmula (I).

Neste teste a  $DE_{50}$  dos compostos de fórmula (I) é inferior a 0,5 mg/orelha.

Os compostos de fórmula (I) apresentam uma toxicidade fraca. A sua  $DL_{50}$  é, geralmente, superior a 100 mg/kg, no ratinho, por

via intraperitoneal.

Os exemplos seguintes mostram como a invenção pode ser posta em prática.

#### EXEMPLO 1

Agitam-se e aquecem-se, sob ebulição, 79 g de 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)benzoil-hidrazina, 18,7 g de hidróxido de potássio em pastilhas e 96 cm<sup>3</sup> de trietilamina em 600 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, durante 6 horas. Arrefece-se a mistura até uma temperatura de cerca de 20°C e, depois, concentra-se até à secura a 70°C sob pressão reduzida (0,05 mm de mercúrio, 0,07 kPa). Retoma-se o óleo residual com 500 cm<sup>3</sup> de água destilada e com 500 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o resíduo sólido com 650 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina; aquece-se a mistura a uma temperatura próxima de 60°C durante 15 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Filtra-se o precipitado, lava-se com 2 vezes 200 cm<sup>3</sup> de água destilada depois retoma-se com 1500 cm<sup>3</sup> de diclorometano e 400 cm<sup>3</sup> de água destilada. Decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). O sólido residual é purificado por recristalização em 140 cm<sup>3</sup> de tolueno ebuliente. Obtêm-se 37,8 g de 6-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 que funde a 154°C.

A 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: agitam-se e aquecem-se, sob ebulição, durante 4 horas, 100 g de brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e 95 g de acetato de sódio em 1000 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Arrefece-se a mistura até uma temperatura de cerca de 20°C e depois concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o óleo residual com 800 cm<sup>3</sup> de água destilada e com 800 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Decanta-se a fase orgânica, lava-se com 2 vezes 1000 cm<sup>3</sup> de água destilada, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se até à secura

a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo sólido por recristalização em 400 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente. Obtêm-se 79 g de 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina que funde a 158°C, e que é utilizada no estado bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: a 98 g de benzaldeído-fenil-hidrazona em 2500 cm<sup>3</sup> de ácido acético, adicionam-se, em 20 minutos, a uma temperatura próxima de 20°C e mantendo a agitação, 77 cm<sup>3</sup> de bromo. Agita-se a mistura durante 3 horas a uma temperatura de cerca de 20°C e, depois, retoma-se em 1500 cm<sup>3</sup> de água destilada. Filtra-se o precipitado formado, sobre vidro poroso, lava-se com 2 vezes 500 cm<sup>3</sup> de água destilada e dissolve-se em 1500 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Retoma-se a fase orgânica em 500 cm<sup>3</sup> de água destilada, decanta-se, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Obtêm-se 200 g de brometo de N-(2,4-bromofenilo)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 111°C, e que é utilizado no estado bruto nas sínteses posteriores.

#### EXEMPLO 2

Agitam-se e aquecem-se, a uma temperatura próxima de 50°C, durante 2 horas, 3,8 g de 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e 38 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Arrefece-se a mistura a uma temperatura de cerca de 20°C e retoma-se com 100 cm<sup>3</sup> de água destilada. Filtra-se o sólido sobre vidro poroso e lava-se com 2 vezes 30 cm<sup>3</sup> de água destilada. Purifica-se por recristalização em 200 cm<sup>3</sup> de ciclo-hexano ebuliente. Obtêm-se 1,3 g de 3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 que funde a 135°C.

A 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: agitam-se e aquecem-se ao refluxo, durante 6 horas, 12,7 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina, 3,2 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, e 19 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Arrefece-se a mistura até uma temperatura próxima de 20°C e retoma-se com 1000 cm<sup>3</sup> de

água destilada. Extracta-se a fase orgânica com 2 vezes 200 cm<sup>3</sup> de diclorometano, lava-se com 300 cm<sup>3</sup> de água destilada, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o óleo residual por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando acetato de etilo como eluente. Obtêm-se 3,8 g de 1-acetil-3-piridil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 80°C, e que é utilizada no estado bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: a uma solução de 11,5 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)hidrazina e de 14 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 115 cm<sup>3</sup> de diclorometano, arrefecida a 0°C, adicionam-se 8,9 g de hidrocloreto de cloreto de nicotinoilo. Agita-se a mistura durante uma hora a uma temperatura próxima de 20°C e, depois, retoma-se com 100 cm<sup>3</sup> de água destilada. Filtra-se o precipitado formado, sobre vidro poroso, e lava-se com 2 vezes 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Obtêm-se assim 9,2 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina, que funde a 210°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromofenil)-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: a uma mistura de 12 g de hidreto de sódio, em dispersão a 50% em óleo de vaselina, em 700 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, sob corrente de árgon, adicionam-se, em 15 minutos, a uma temperatura de cerca de 20°C, 42,8 g de N-acetil-2-bromoanilina em 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Mantém-se a agitação durante 15 minutos a essa temperatura e, depois, arrefece-se a mistura reaccional a uma temperatura próxima de 10°C. Adicionam-se, durante 30 minutos, em porções, 58 g de O-difenilfosfinil-hidroxilamina em 300 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida e mantém-se a agitação durante 2 horas a uma temperatura de cerca de 20°C. Filtra-se o precipitado formado, sobre vidro poroso, e lava-se com 3 vezes 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Concentra-se o filtrado até à secura a 70°C sob pressão reduzida (0,5 mm de mercúrio; 0,07 kPa). Purifica-se o óleo residual, por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de ciclo-hexano

e de acetato de etilo (30 - 70 em volume) como eluente. Obtêm-se 35,2 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-hidrazina, que funde a 75°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A N-acetil-2-bromoanilina pode ser preparada de acordo com o método descrito por B.P. GUPTA et al., Labdev, part A, 10(3-4), 149 (1972) (C.A.80,3218).

A O-difenilfosfinil-hidroxiilamina pode ser preparada de acordo com o método descrito por W. KLOTZER, Org. Synth., 64, 96 (1986).

### EXEMPLO 3

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 3,2 g de 1-acetil-3-(2-tienil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 32 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 3 horas a uma temperatura próxima de 80°C e, depois, arrefece-se a uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação, por recristalização em 160 cm<sup>3</sup> de ciclohexano, obtêm-se 2,1 g de 3-(2-tienil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 136°C.

A 1-acetil-3-(2-tienil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 13,7 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-(2-tenoil)-hidrazina, de 20 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 3,4 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, em 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 6 horas, ao refluxo, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar), obtêm-se 3,2 g de 1-acetil-3-(2-tienil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 95°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-(2-tenoil)-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina,

a partir de 11,5 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-hidrazina, de 7,3 g de cloreto de 2-naftoilo e de 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina em 115 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por recristalização em 170 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente, obtêm-se 13,7 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-(2-naftoil)-hidrazina, que funde a 160°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

#### EXEMPLO 4

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 2,4 g de 1-acetil-3-(2-naftil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 24 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura próxima de 80°C e, depois, arrefece-se a uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por recristalização em 58 cm<sup>3</sup> de isopropanol, obtêm-se 2,2 g de 3-(2-naftil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 146°C.

A 1-acetil-3-(2-naftil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2, para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 12,6 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-(2-naftoil)-hidrazina, de 16,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 2,8 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, em 120 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 6 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação, por recristalização em 110 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente, obtêm-se 2,4 g de 1-acetil-3-(2-naftoil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 160°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-(2-naftoil)-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina, a partir de 11,5 g de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-hidrazina, de 9,7 g de cloreto de 2-naftoilo e de 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 115 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação, por recristalização em 100 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente, obtêm-se 16,5 g de 1-acetil-1-(2-bro-

mofenil)-2-(2-naftoil)-hidrazina, que funde a 155°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

#### EXEMPLO 5

Procede-se como no exemplo 1, a partir de 7,1 g de 1-acetil-1-(2,5-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, 1,4 g de hidróxido de sódio em pó e 8,6 cm<sup>3</sup> de trietilamina em 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 5 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se a uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de diclorometano e de ciclo-hexano (50 - 50 em volume) como eluente, e recristalização em 40 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente, obtêm-se 1,2 g de 7-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 172°C.

A 1-acetil-1-(2,5-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina, a partir de 10,3 g de 1-acetil-1-(2,5 dibromofenil)-hidrazina, de 4,7 g de cloreto de benzoilo e de 4,7 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação, por recristalização em 270 cm<sup>3</sup> de isopropanol ebuliente, obtêm-se 9,2 g de 1-acetil-1-(2,5-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 190°C, e que é utilizada no estado bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2,5-dibromofenil)-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-1-(2-bromofenil)-hidrazina, a partir de 17,6 g de N-acetil-2,5-dibromoanilina, de 3 g de hidreto de sódio, a 50% em dispersão em óleo de vaselina, e de 14,5 g de O-difenilfosfinil-hidroxilamina, em 125 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70 - 30 em volume) como eluente, obtêm-se 10,5 g de 1-acetil-1-(2,5-dibromofenil)-hidrazina, que funde a 114°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteri-

ores.

A N-acetil-2,5-dibromo-anilina pode ser preparada de acordo com o método descrito por T. DOORNBOS, Org. Prep. Proced., 1(4), 287 (1969).

#### EXEMPLO 6

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 7,4 g de 1-acetil-8-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 74 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 36 N. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por recristalização em 105 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo ebuliente, obtêm-se 5,2 g de 8-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 70°C.

A 1-acetil-8-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 12,2 g de 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, de 15 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 2,5 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, em 150 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 90 minutos ao refluxo e, depois, arrefece-se a uma temperatura próxima de 20°C. Filtra-se o sólido formado através de vidro poroso e lava-se com 2 vezes 50 cm<sup>3</sup> de água destilada; obtêm-se 8,4 g de 1-acetil-8-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 180°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação de 1-acetil-1-(2-bromofenil)-2-nicotinoil-hidrazina, a partir de 21,1 g de 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)-hidrazina, de 9,6 g de cloreto de benzoilo e de 9,6 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 200 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 48 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclohexano (20 - 80 em volume) como eluente, obtêm-se 13,5 g de 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 150°C, e

que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-1-(2-bromofenil)hidrazina, a partir de 24 g de N-acetil-2,6-dibromoanilina, de 4,1 g de hidreto de sódio, a 50% em dispersão em óleo de vaselina, e de 21,7 g de O-difenilfosfonil-hidroxilamina, em 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação, por cristalização em 150 cm<sup>3</sup> de éter di-isopropílico, obtêm-se 21,1 g de 1-acetil-1-(2,6-dibromofenil)hidrazina, que funde a 166°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A N-acetil-2,6-dibromoanilina pode ser preparada de acordo com o método descrito por S. A. BENEZRA et al., Z. NATURFORSCH., 27(4), 670 (1972).

#### EXEMPLO 7

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 15 g de 1-acetil-6-cloro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 150 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 4 horas, a uma temperatura próxima de 70°C e, depois, arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por recristalização em 400 cm<sup>3</sup> de ciclo-hexano ebuliente, obtêm-se 8,2 g de 6-cloro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 138°C.

A 1-acetil-6-cloro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 39 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2-benzoil-hidrazina, de 50 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 4,3 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, em 250 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 6 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando diclorometano como eluente, obtêm-se 17,9 g de 1-acetil-6-cloro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a

135°C, e que é utilizada no estado em bruto nas síntese posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação da 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, a partir de 66 g de brometo de N-(2-bromo-4-clorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e de 71 g de acetato de sódio em 1200 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 5 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 39 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 122°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2-bromo-4-clorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação do brometo N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, a partir de 40,2 g de benzaldeído(4-clorofenil)hidrazona e de 18 cm<sup>3</sup> de bromo em 700 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 30 minutos ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 66 g de brometo de N-(2-bromo-4-clorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 116°C, e que é utilizado no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A benzaldeído(4-clorofenil)hidrazona pode ser preparada de acordo com o método descrito na patente DE 2 744 385,

#### EXEMPLO 8

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 1,5 g de 1-acetil-6-fluoro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 15 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 8 horas a uma temperatura próxima de 70°C e, depois, arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação, por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar), usando diclorometano como eluente, e recristalização em 45 cm<sup>3</sup> de ciclohexano ebuliente, obtêm-se 0,9 g de 6-fluoro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 99°C.

A 1-acetil-6-fluoro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 11,6 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-benzoil-hidrazina, de 16,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 1,3 g de hidróxido de sódio, em pastilhas, em 83 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 6 horas, ao refluxo, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando diclorometano como eluente, obtém-se 2,8 g de 1-acetil-6-fluoro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 129°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação da 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, a partir de 31,3 g de brometo de N-(2-bromo-4-fluorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e de 38 g de acetato de sódio, em 500 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 5 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70 - 30 em volume) como eluente, obtêm-se 15,1 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-benzoil-hidrazina sob a forma de um óleo castanho, que é utilizado no estado em bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2-bromo-4-fluorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação do brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, a partir de benzaldeído(4-fluorofenil)hidrazona e de 9,7 cm<sup>3</sup> de bromo, em 400 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 30 minutos ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 31,3 g de brometo de N-(2-bromo-4-fluorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 76°C, e que é utilizado no estado em bruto

nas sínteses posteriores.

A benzaldeído(4-fluorofenil)hidrazona pode ser preparada de acordo com o método descrito por B. A. DELLACOLETTA et al., J. Org. Chem., 3057 (1977).

#### EXEMPLO 9

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 2,1 g de 1-acetil-6-metil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 21 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura próxima de 70°C e, depois, arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por recristalização em 19 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo ebuliente, obtêm-se 1,1 g de 6-metil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 85°C.

A 1-acetil-6-metil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 32,5 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-metilfenil)-2-benzoil-hidrazina, de 47 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 9 g de hidróxido de potássio, em pastilhas, em 83 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 4 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70 - 30 em volume) como eluente, e recristalização em 20 cm<sup>3</sup> de ciclo-hexano ebuliente, obtêm-se 2,1 g de 1-acetil-6-metil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 120°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromo-4-metilfenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação da 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, a partir de 41 g de brometo de N-(2-bromo-4-metilfenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e de 45,7 g de acetato de sódio, em 450 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 4 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purifi-

cação por recristalização em 250 cm<sup>3</sup> de éter de di-isopropilo ebuliente, obtêm-se 32,5 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-metilfenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 132°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2-bromo-4-metilfenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação do brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, a partir de 27,3 g de benzaldeído(4-metilfenil)hidrazona e de 13,4 cm<sup>3</sup> de bromo, em 300 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 41 g de brometo de N-(2-bromo-4-metilfenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 67°C, e que é utilizado no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A benzaldeído(4-metilfenil)hidrazona pode ser preparada de acordo com o método descrito por B. A. DELLACOLETTA et al., J. Org. Chem., 3057 (1977).

#### EXEMPLO 10

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 3,2 g de 1-acetil-6-isopropil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 31,5 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura próxima de 70°C e, depois, arrefece-se a uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), usando uma mistura de diclorometano e de ciclo-hexano (80 - 20 em volume) como eluente, e recristalização em 13 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo ebuliente, obtêm-se 1,9 g de 6-isopropil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 56°C.

A 1-acetil-6-isopropil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 25,5 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-benzoil-hidrazina, de 34 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 6,5 g de hidróxido de sódio, em pastilhas, em 25 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a

solução durante 5 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (30 - 70 em volume) como eluente, obtêm-se 3,2 g de 1-acetil-6-isopropil-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 80°C, e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação da 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, a partir de 37 g de brometo de N-(2-bromo-4-isopropilfenil)-benzenocarbo-hidrazonoílo e de 38,3 g de acetato de sódio, em 370 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 4 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por recristalização em 190 cm<sup>3</sup> de éter de di-isopropilo ebuliente, obtêm-se 25,5 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 132°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2-bromo-4-isopropilfenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação do brometo de N-(2,4-dibromofenil)-benzenocarbo-hidrazonoílo, a partir de 22,4 g de benzaldeído(4-isopropilfenil)hidrazona e de 9,7 cm<sup>3</sup> de bromo, em 220 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 37 g de brometo de N-(2-bromo-4-isopropilfenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, sob a forma de um óleo vermelho, que é utilizado no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A benzaldeído(4-isopropilfenil)hidrazona pode ser preparada de acordo com o seguinte método: a 22,5 g de 4-isopropilfenil-hidrazina em 150 cm<sup>3</sup> de diclorometano adicionam-se, em 15 minutos, 15,3 cm<sup>3</sup> de benzaldeído. Agita-se a solução durante 1 hora a uma temperatura de cerca de 25°C e, depois, seca-se, sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo



oleoso por recristalização em 100 cm<sup>3</sup> de éter de di-isopropilo ebuliente. Obtêm-se 27,2 g de benzaldeído(4-isopropilfenil)hidrazona, que funde a 120°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

#### EXEMPLO 11

Procede-se como no exemplo 2, a partir de 2,3 g de 1-acetil-6-iodo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 e de 23 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina. Agita-se a mistura durante 72 horas a uma temperatura próxima de 50°C e, depois, arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Após purificação por recristalização em 70 cm<sup>3</sup> de ciclohexano ebuliente, obtêm-se 1,5 g de 6-iodo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 160°C.

A 1-acetil-6-iodo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: a uma suspensão de 5,3 g de 1-acetil-6-amino-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 em 24 cm<sup>3</sup> de água destilada, adicionam-se, a uma temperatura próxima de 20°C, 7,6 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 36 N. Arrefece-se o meio reaccional até uma temperatura de cerca de 5°C e, depois, adicionam-se 1,4 g de nitrito de sódio em 4 cm<sup>3</sup> de água destilada. Mantém-se a agitação durante 1 hora a esta temperatura e, depois, adicionam-se 4 g de iodeto de potássio em 3 cm<sup>3</sup> de água destilada. Após agitação durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20°C e cessação de libertação de gás, retoma-se a mistura em 200 cm<sup>3</sup> de água destilada; extracta-se a fase orgânica com 3 vezes 150 cm<sup>3</sup> de diclorometano, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o óleo residual por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de argon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar) usando diclorometano como eluente. Obtêm-se 2,3 g de 1-acetil-6-iodo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 138°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-6-amino-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: levam-se até à ebulição, sob agitação, 217 g de 1-acetil-6-nitro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2,

- 28 -

105 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico 12 N e 10 cm<sup>3</sup> de etanol, Adicionam-se seguidamente ao meio reaccional 123 g de ferro em pequenas porções, mantêm-se o refluxo durante 4 horas e 30 minutos e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Filtra-se a suspensão, através de celite e de vidro poroso, lava-se com 3 vezes 700 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Concentra-se o filtrado até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o resíduo pastoso com 5000 cm<sup>3</sup> de diclorometano e 3000 cm<sup>3</sup> de água destilada. Decanta-se a fase orgânica, trata-se com 5 g de carvão vegetal, seca-se, sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e evapora-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Cristaliza-se o resíduo em 1000 cm<sup>3</sup> de éter de di-isopropilo. Obtêm-se 140 g de um sólido enegrecido que é purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a média pressão (0,5 - 1,5 bar) usando uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (50 - 50 em volume) como eluente. Obtêm-se 64,5 g de 1-acetil-6-amino-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 140°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-6-nitro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 2 para a preparação da 1-acetil-3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, a partir de 755 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-nitrofenil)-2-benzoil-hidrazina, de 1000 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 80 g de hidróxido de sódio, em pastilhas, em 5000 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a solução durante 2 horas ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após purificação por recristalização em 6000 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo ebuliente, obtêm-se 196 g de 1-acetil-6-nitro-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 201°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A 1-acetil-1-(2-bromo-4-nitrofenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação da 1-acetil-1-(2,4-dibromofenil)-2-benzoil-hidrazina, a partir de 1015 g de brometo de N-(2-bromo-4-nitrofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e de 1037 g de acetato de sódio em 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 4 horas ao refluxo e,

depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 755 g de 1-acetil-1-(2-bromo-4-nitrofenil)-2-benzoil-hidrazina, sob a forma de um bolo, que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

O brometo de N-(2-bromo-4-nitrofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: procede-se como no exemplo 1 para a preparação do brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, a partir de 733 g de benzaldeído(4-nitrofenil)-hidrazona e de 1343 cm<sup>3</sup> de bromo em 13,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Agita-se a mistura durante 2 horas e 30 minutos ao refluxo e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Após o tratamento habitual, obtêm-se 1015 g de brometo de N-(2-bromo-4-nitrofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 173°C e que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A benzaldeído(4-nitrofenil)hidrazona pode ser preparada de acordo com o método descrito por H. NAGANO et al., Chem. Pharm. Bull., 35(10), 4093 (1987).

#### EXEMPLO 12

Agitam-se 3,4 g de 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina, 0,5 g de hidróxido de sódio, em pastilhas esmagadas, e 6 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, e aquecem-se sob ebulição durante 6 horas. Concentra-se a mistura, a 80°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o óleo residual com 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano, lava-se a fase orgânica com 2 vezes 50 cm<sup>3</sup> de água. decanta-se, seca-se, sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Agita-se e aquece-se o resíduo, a 60°C, com 60 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina, durante 6 horas. Após arrefecimento até uma temperatura de cerca de 20°C, adicionam-se 200 cm<sup>3</sup> de água e extracta-se a fase orgânica com 2 vezes 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano, decanta-se, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Cromatografa-se o óleo

residual em coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (30- 70 em volume) como eluente. Após recristalização em metanol ebuliente, obtêm-se 0,25 g de 3-(2-metoxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 140°C.

A 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: a 4,8 g de 1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina e a 1,8 cm<sup>3</sup> de piridina em 130 cm<sup>3</sup> de diclorometano arrefecidos a 0°C, adicionam-se, gota a gota, 1,3 g de cloreto de acetilo em 20 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura de cerca de 20°C e depois retoma-se com 100 cm<sup>3</sup> de água. Decanta-se a fase orgânica, lava-se com 20 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 1 N e, depois, com 50 cm<sup>3</sup> de água, decanta-se, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura. Cromatografa-se o óleo residual numa coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (50 - 50 em volume) como eluente. Recristaliza-se o produto isolado (5,2 g), em acetato de etilo ebuliente. Obtêm-se 3,7 g de 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina. que funde a 124°C.

A 1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: a 4,95 g de hidrocloreto de orto-fluorofenil-hidrazina e a 7 cm<sup>3</sup> de piridina em 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano anidro, arrefecidos a 0°C, adicionam-se, gota a gota, 5,3 g de cloreto de orto-metoxibenzoílo em 20 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Mantém-se a agitação durante 1 hora a uma temperatura de cerca de 20°C. Após o tratamento habitual, cromatografa-se o resíduo em coluna de sílica (200 g) usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (30 - 70 e depois 40 - 60 em volume) como eluente. Após recristalização em metanol ebuliente obtêm-se 4,85 g de 1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina, que funde a 83°C.

### EXEMPLO 13

Procede-se como no exemplo 12, a partir de 3,8 g de 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina, de 0,55 g de

hidróxido de sódio, em pastilhas esmagadas, e de 6 cm<sup>3</sup> de trietilamina, em 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Agita-se a mistura e aquece-se durante 6 horas sob ebulição. Após extração com diclorometano, o produto isolado é, seguidamente, tratado com 40 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina a 60°C durante 6 horas. Após o tratamento habitual, cromatografa-se o produto em coluna de sílica usando uma mistura de diclorometano, e de hexano (50 - 50 em volume) e, depois, diclorometano puro, como eluentes. Após recristalização numa mistura de metanol e de éter dietílico ebuliente (10 - 90 em volume) obtêm-se 0,60 g de 3-(3-metoxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 87°C.

A 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 12 para a preparação da 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina a partir de 3,9 g de 1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)-hidrazina, de 1,4 cm<sup>3</sup> de piridina em 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano anidro arrefecidos a 0°C e de 1,1 cm<sup>3</sup> de cloreto de acetilo em 20 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura de cerca de 20°C. Após o tratamento habitual obtêm-se um óleo (4,3 g) constituído por uma mistura de 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina e de 2-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina (70 - 30 em peso). Por recristalização deste óleo numa mistura de éter dietílico e de pentano ebuliente, obtêm-se 3 g de 1-acetil-1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina pura, que funde a 134°C.

A 1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: procede-se como no exemplo 12 para a preparação da 1-(2-fluorofenil)-2-(3-metoxibenzoil)hidrazina a partir de 5,4 g de orto-fluorofenil-hidrazina, de 3,5 cm<sup>3</sup> de piridina em 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano anidro, arrefecidos a -10°C e de 6,8 g de cloreto de 2-metoxibenzoilo, em solução, em 30 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Mantém-se a agitação durante 1 hora a uma temperatura de cerca de 20°C. Após o tratamento habitual, isola-se o produto e recristaliza-se numa mistura de diclorometano e de pentano ebuliente; obtêm-se 7 g de 1-(2-fluorofenil)-2-(2-metoxibenzoil)hidrazina, que funde a 122°C.

EXEMPLO 14

A uma solução agitada de 0,07 g de brometo de N-(2-hidroxifenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, em 1 cm<sup>3</sup> de metanol anidro, adicionam-se, gota a gota, a -50°C, 2,5 cm<sup>3</sup> de uma solução 0,1 M de metilato de sódio em metanol. Após arrefecimento a uma temperatura de cerca de 20°C e evaporação do metanol sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) cromatografa-se o produto numa placa de sílica, usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (30 - 70 em volume) como eluente. Recristaliza-se o produto numa mistura de metanol e de diclorometano ebuliente, obtendo-se 0,03 g de 3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 98°C.

O brometo de N-(2-hidroxifenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: a 0,61 g de brometo de N-(2-metoxifenil)benzenocarbo-hidrazonoílo em solução em 8 cm<sup>3</sup> de diclorometano adicionam-se, gota a gota, com agitação, a -10°C, 0,2 cm<sup>3</sup> de tribrometo de boro. Mantém-se a agitação durante 1 hora a 0°C. Após hidrólise com 10 cm<sup>3</sup> de uma mistura de gelo e de água, lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e evapora-se sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Após recristalização numa mistura de éter dietílico e de pentano ebuliente, obtém-se 0,35 g de brometo de N-(2-hidroxifenil)benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 120°C.

O brometo de N-(2-metoxifenil)benzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: a 0,97 g de 1-(2-metoxifenil)-2-benzoílo-hidrazina, em 8 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anidro, com agitação, a uma temperatura de cerca de 20°C adicionam-se, à espátula, sucessivamente, 1,33 g de tetrabrometo de carbono e 1,3 g de trifenilfosfina. Mantém-se a agitação sob argon durante 15 horas. Após adição de 50 cm<sup>3</sup> de água e extracção com 2 vezes 15 cm<sup>3</sup> de éter dietílico, lavam-se as fases orgânicas com 3 vezes 30 cm<sup>3</sup> de água, decantam-se, secam-se sobre sulfato de sódio anidro e filtram-se. Após evaporação do éter, cromatografa-se o produto cristalizado numa coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (30 - 70 em volume) como eluente e recristaliza-se numa mistura de metanol

e de diclorometano. Obtêm-se 0,96 g de brometo de N-(2-metoxifenil)-benzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 113°C.

A 1-(2-metoxifenil)-2-benzoil-hidrazina pode ser preparada da seguinte forma: a uma solução de 1,22 g de 2-metoxifenil-hidrazina e de 1,1 cm<sup>3</sup> de piridina em 15 cm<sup>3</sup> de éter dietílico anidro, adiciona-se, gota a gota, a uma temperatura de 0°C, uma solução de 1,6 g de cloreto de benzoílo em 5 cm<sup>3</sup> de éter dietílico e mantém-se a agitação durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Retoma-se a mistura com 30 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 1 N e, depois, com 30 cm<sup>3</sup> de água, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e evapora-se até à secura. Após recristalização do produto numa mistura de éter dietílico e de pentano ebuliente obtêm-se 2 g de 1-(2-metoxifenil)-2-benzoil-hidrazina, que funde a 148°C.

#### EXEMPLO 15

A uma solução de 0,20 g de 3-(3-metoxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 em 2 cm<sup>3</sup> de diclorometano, arrefecido a 0°C, adicionam-se, gota a gota, 0,20 cm<sup>3</sup> de tribrometo de boro e, depois, agita-se durante 4 horas a uma temperatura de cerca de 20°C. Retoma-se a mistura em 10 cm<sup>3</sup> de água e de gelo e extracta-se com 2 vezes 5 cm<sup>3</sup> de diclorometano; decanta-se a fase orgânica, lava-se com 2 vezes 10 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% e, depois, com 2 vezes 10 cm<sup>3</sup> de água, seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Por recristalização numa mistura de diclorometano e de hexano ebuliente, obtêm-se 0,08 g de 3-(3-hidroxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2.

#### EXEMPLO 16

Procede-se como no exemplo 15 a partir de uma solução de 0,14 g de 3-(2-metoxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 em 2 cm<sup>3</sup> de diclorometano, arrefecido a 0°C, e de 1,4 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano. Mantém-se a agitação durante

1 hora a uma temperatura próxima de 20°C. Retoma-se a mistura com 10 cm<sup>3</sup> de água e de gelo. Após o tratamento habitual, filtra-se o produto cristalizado através de uma coluna de sílica usando diclorometano como eluente e recristaliza-se numa mistura de diclorometano e de hexano ebuliente. Obtêm-se 0,12 g de 3-(2-hidroxifenil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 154°C.

#### EXEMPLO 17

A 0,27 g de orto-isopropilaminofenilbenzoil-hidrazida em 3 cm<sup>3</sup> de acetónitrilo anidro adicionam-se, sucessivamente, a uma temperatura de cerca de 20°C, com agitação, 0,34 g de tetrabrometo de carbono e 0,33 g de trifenilfosfina. Mantém-se a agitação durante 8 horas. Após adição de 20 cm<sup>3</sup> de água extracta-se com diclorometano. Lava-se a fase orgânica com água, decanta-se, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se. Após cromatografia do resíduo numa coluna de sílica, usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (20 - 80 em volume), como eluente, e recristalização em metanol ebuliente, obtêm-se 0,10 g de 4-isopropil-3-fenil-1H-benzotriazina-1,2,4, que funde a 250°C.

A orto-isopropilaminofenilbenzoil-hidrazida pode ser preparada da seguinte forma: agita-se uma solução de 1,13 g de orto-aminofenilbenzoil-hidrazida em 7 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida com 2 g de hidrogenocarbonato de sódio anidro e 1 cm<sup>3</sup> de iodeto de isopropilo, sob argon, durante 15 horas, a uma temperatura de cerca de 20°C. Após adição de 50 cm<sup>3</sup> de água, extracta-se com 2 vezes 30 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Lavam-se as fracções orgânicas 3 vezes com água, decantam-se, secam-se sobre sulfato de sódio anidro e concentram-se. Filtra-se o produto em bruto através de uma coluna de sílica, usando diclorometano como eluente, e recristaliza-se numa mistura de acetato de etilo e de hexano. Obtêm-se 1,05 g de orto-isopropilaminofenilbenzoil-hidrazida, que é utilizada no estado em bruto nas sínteses posteriores.

A ortoaminofenilbenzoil-hidrazida pode ser preparada de acordo com o método descrito por M. N. SHENG, J. Org. Chem., 28, 736 (1963).

EXEMPLO 18

Procede-se como no exemplo 14, a partir de 2,4 g de brometo de N-(2-metoxi-4-bromofenil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzenocarbo-hidrazonoílo em 60 cm<sup>3</sup> de diclorometano anidro, aos quais se adiciona, gota a gota, a uma temperatura de cerca de 20°C, 1 cm<sup>3</sup> de tribrometo de boro. Agita-se a mistura durante 5 horas. Após o tratamento habitual, dissolve-se o óleo obtido em 30 cm<sup>3</sup> de metanol anidro e adicionam-se, gota a gota, com agitação, a -50°C, 25 cm<sup>3</sup> de uma solução 0,2 M de metilato de sódio em metanol. Concentra-se a solução até à secura a 40°C sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) e cromatografa-se o resíduo em coluna de sílica usando uma mistura de acetona e de hexano (30 - 70 em volume) como eluente. Após recristalização numa mistura de metanol e de diclorometano obtêm-se 0,54 g de 6-bromo-3-(2,3,4,5,6-pentafluoro)-1H-benzoxadiazina-4,1,2, que funde a 184° C.

O brometo de N-(2-metoxi-4-bromofenil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzenocarbo-hidrazonoílo pode ser preparado da seguinte forma: a uma solução de 7,7 g de 2,3,4,5,6-benzaldeído-2-metoxifenil-hidrazona em 150 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano anidro, adicionam-se a 0°C, em pequenas fracções, com agitação, 21 g de tribrometo de feniltrimetilamónio. Agita-se durante 3 horas a uma temperatura de cerca de 20°C e verte-se a solução em 500 cm<sup>3</sup> de água e extracta-se com 2 vezes 150 cm<sup>3</sup> de éter dietílico. Lava-se a fase orgânica duas vezes com água, decanta-se, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se até à secura. Após recristalização numa mistura de metanol e de diclorometano obtêm-se 10 g de brometo de N-(2-metoxi-4-bromofenil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzenocarbo-hidrazonoílo, que funde a 104°C.

A 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldeído-2-metoxifenil-hidrazona pode ser preparada da seguinte forma: a uma solução de 5,7 g de orto-metoxifenil-hidrazina em 30 cm<sup>3</sup> de metanol adiciona-se, gota a gota, com agitação, uma solução de 5,88 g de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldeído em 20 cm<sup>3</sup> de metanol. Agita-se durante 5 horas e filtra-se o precipitado. Após recristalização numa mistura de diclorometano e de metanol obtêm-se 8,5 g de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzal-

deído-2-metoxifenil-hidrazona, que funde a 204°C.

EXEMPLO 19

Aquecem-se 1,5 g de 1-acetil-6-bromo-3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2 em 60 cm<sup>3</sup> de etanol e 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado (d = 1,18) à ebulição, durante 4 horas e, depois, arrefece-se a mistura até uma temperatura de cerca de 20°C. Após filtração e recristalização em etanol ebuliente, obtêm-se 0,58 g de 6-bromo-3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2, que funde a 122°C.

A 1-acetil-6-bromo-3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2 pode ser preparada da seguinte forma: aquecem-se 4,33 g de brometo de N-(2,4-dibromofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo e 2,28 g de tioacetato de potássio em 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo à ebulição durante 4 horas. Após arrefecimento até uma temperatura de cerca de 20°C, adicionam-se 300 cm<sup>3</sup> de água e extracta-se com 2 vezes 200 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Lava-se a fracção orgânica com 3 vezes 100 cm<sup>3</sup> de água, decanta-se, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e evapora-se até à secura. Cromatografa-se o resíduo sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo e de hexano (30 - 70 em volume) como eluente. Após recristalização em acetonitrilo ebuliente, obtêm-se 0,48 g de 6-bromo-3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2, que funde a 182°C.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são constituídas pelos compostos de fórmula (I) no estado puro ou sob a forma de uma composição na qual está associado a qualquer outro produto farmacêuticamente compatível, que pode ser inerte ou fisiologicamente activo. Estes medicamentos podem ser utilizados por via tópica.

As composições para administração tópica podem ser, por exemplo, cremes, pomadas, loções, colírios, colutórios, nebulizações ou pulverizações.

As composições estéreis para administração local (nebulizações ou pulverizações) podem ser de preferência soluções não aquo-



sas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode-se usar água, propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular o azeite, ésteres orgânicos e outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem conter igualmente adjuvantes, em particular, agentes molhantes, isotônicos, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode-se efectuar de várias formas, por exemplo, por filtração asseptizante, incorporando na composição agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Podem igualmente ser preparadas sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas no momento do uso num meio estéril.

Em terapêutica humana, os medicamentos de acordo com a invenção são particularmente úteis como anti-inflamatórios, para o tratamento da asma, das doenças alérgicas, da psoríase, bem como para o tratamento de todo o fenómeno cutâneo associado a hiperactividade da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase.

As doses dependem do efeito procurado, da duração do tratamento e da via de administração utilizada; estão geralmente compreendidas entre 0,05 e 1 g por dia por via tópica para um adulto, estando as doses unitárias compreendidas entre 10 e 500 mg de substância activa.

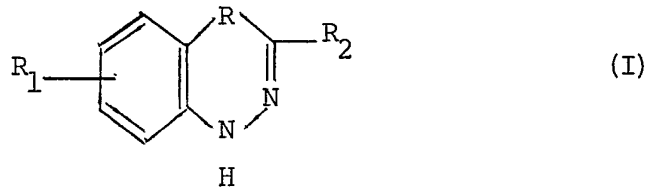
De uma forma geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do sujeito a tratar.

O exemplo seguinte ilustra uma composição de acordo com a invenção:

- 3-(3-piridil)-1H-benzoxadiazina-4,1,2 ..... 100 mg
- Vaselina .....qsp 20 g

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de compostos de fórmula:



na qual

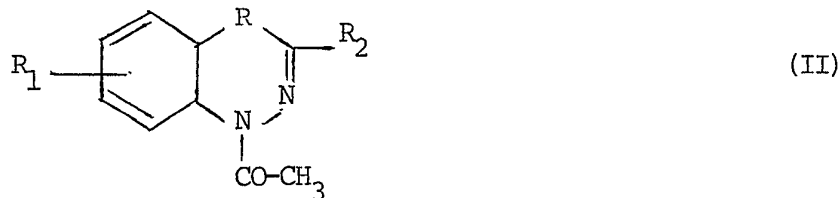
- R representa um átomo de oxigênio, de enxofre ou de azoto substituído por um radical alquilo,

- R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilo,

- R<sub>2</sub> representa um radical fenilo, fenilo substituído (por um radical alcoxilo ou hidroxilo), piridilo, tienilo, naftilo ou 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo,

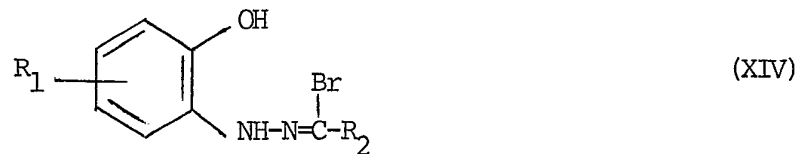
com exceção da 6-bromo-3-fenil-1H-benzoxadiazina-4,1,2, das 6-, 7- ou 8-bromo ou 6-fluoro-3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2, da 6-bromo-3-p-metoxifenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2 e da 3-fenil-1H-benzotiadiazina-4,1,2, estando pressuposto que os radicais alquilo e alcoxilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, caracterizado por compreender

A - para a preparação de compostos de fórmula (I), para os quais R representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, a desacetilação de um derivado de fórmula:



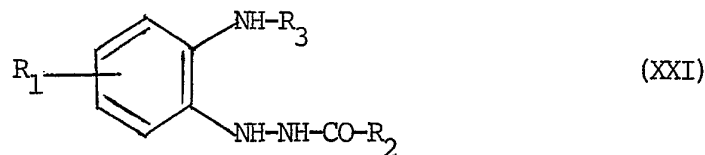
na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os mesmos significados que na fórmula (I) e R representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e, depois, o isolamento do produto,

B - para a preparação de compostos de fórmula (I), para os quais R representa um átomo de oxigênio, com exceção daqueles para os quais R<sub>2</sub> representa um radical alcoxifenilo, a ciclização de um derivado de fórmula:



na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os mesmos significados que na fórmula (I), com exceção de R<sub>2</sub> não ser um radical alcoxifenilo, e, depois, o isolamento do produto,

C - para a preparação de compostos de fórmula (I), para os quais R representa um átomo de azoto substituído por um radical alquilo, com exceção daqueles para os quais R<sub>2</sub> representa um radical hidroxifenilo, a ciclização de um derivado de fórmula:

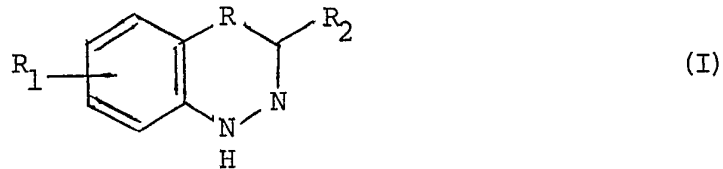


na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm os mesmos significados que na fórmula (I), com exceção de R<sub>2</sub> não poder representar um radical hidroxifenilo, e R<sub>3</sub> representa um radical alquilo e, depois, o isolamento do produto,

D - para a preparação de compostos de fórmula (I), para os quais R<sub>2</sub> representa um radical hidroxifenilo, a desmetilação de um derivado de fórmula (I) correspondente, para o qual R<sub>2</sub> representa um radical alcoxifenilo, e, depois, o isolamento do produto.

2 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica anti-inflamatória, para o tratamento de todos os fenômenos cutâneos associados à hiperactividade da 5-lipoxigenase e da ciclo-oxigenase, ou para o tratamento da asma, caracterizado por compreender

associar um composto com a fórmula (I),



na qual

- R representa um átomo de oxigênio, de enxofre ou de azoto substituído por um radical alquilo,

- R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilo,

- R<sub>2</sub> representa um radical fenilo, fenilo substituído (por um radical alcoxilo ou hidroxilo), piridilo, tienilo, naftilo ou 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, estando entendido que os radicais alquilo e alcoxilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 17. JUL. 1990

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -