

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 032

REQUERENTE: NEUROSEARCH A/S, dinamarquesa, com sede em
Smedeland 26, DK-2600 Glostrup, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados do benzi-
midazolo e de composições farmacêuticas que os
contêm"

INVENTORES: Søren-Peter Olesen, Frank Watjen

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

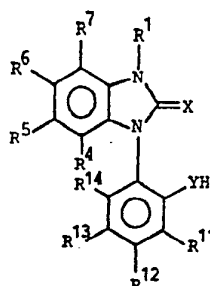
Estados Unidos da América em 24 de Setembro de 1990 sob
o n.º 07/586 900

PATENTE N° 99 032

"Processo de preparação de derivados do benzimidazolo e de composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula



onde R^1 é hidrogénio, NH_2 ou alquilo C_{1-6} que pode ser ramificado;

X é O, S, NCN;

Y é O, S;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, independentemente uns dos outros, hidrogénio, halogéneo, CF_3 , NO_2 , NH_2 , OH, alcoxilo C_{1-6} , $C(=O)$ -fenilo ou $SO_2NR^IR^{II}$ onde R^I e R^{II} , independentemente um do outro, são hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^{11} é hidrogénio, halogéneo, NO_2 ou $SO_2NR'R''$ onde R' e R'' , independentemente um do outro, são hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^{13} é hidrogénio, halogéneo, fenilo, CF_3 , NO_2 ;

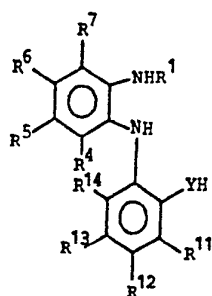
R^{12} é hidrogénio ou, juntamente com R^{13} , forma um anel carbocíclico C_{4-7} que pode ser aromático ou parcialmente saturado;

R^{14} é hidrogénio ou juntamente com R^{13} forma um anel carbocíclico C_{4-7} que pode ser aromático ou parcialmente saturado,

caracterizado por compreender o passo de fazer reagir um composto de fórmula

(segue fórmula)

-2-



onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y, R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} têm os significados definidos acima, com fosgênio, um derivado de meio, tiocarbonildiimidazolo ou N-ciano-imido-S,S'-dimetil-ditiocarbonato.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento descreve a preparação de novos derivados do benzimidazolo, de composições farmacêuticas que os contêm e um processo de tratamento com os novos derivados de benzimidazolo.

Objectivo do invento

É um objectivo do presente invento a preparação de novos derivados do benzimidazolo úteis no tratamento de doenças em mamíferos, incluindo o Homem, e especialmente no tratamento de doenças que possam ser tratadas pela abertura de canais de potássio na membrana das células desses mamíferos.

Um outro objectivo do presente invento é apresentar um processo de tratamento de doenças em mamíferos, incluindo o Homem, que respondam à abertura de canais de potássio, processo que compreende administrar ao mamífero carenciado um composto do invento.

Um terceiro objectivo do presente invento é preparar novas composições farmacêuticas para tratamento de doenças em mamíferos, incluindo o Homem, que respondam à abertura de canais de potássio.

Antecedentes do invento

Bianchi et al. in Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica 16(4), 321-326 (1981), descreve derivados da benzimidazolin-2-ona com actividade anti-ulcerativa e anti-secretória.

Clark et al. in J. Med. Chem. 21(9), 965-978 (1978) descreve derivados da imidazo[4,5-b]piridin-2-ona com actividade analgésica.

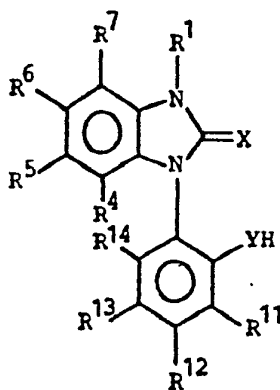
É geralmente bem conhecido que a abertura de canais de potássio (K^+) conduz à hiperpolarização e relaxamento das células. Os abridores de canais de K^+ actualmente conhecidos (cromakalim e pinacidil, por exemplo) exercem o seu efeito principalmente pelo canal de K^+ sensível à ATP. Possuem grande afinidade para as

células do músculo liso vascular e são portanto principalmente vasodilatadores. Estudos recentes indicam, porém, que os abridores de canais de K^+ que hiperpolarizam as células neuronais têm também efeitos anticonvulsivantes e anti-isquémicos no sistema nervoso central (SNC) (European Journal of Pharmacology 167, 181-183 (1989), Neuroscience Letters 115, 195-200 (1990), Neuroscience 37(1), 55-60 (1990), The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 251(1), 98-104 (1989)). Além disso, estudos recentes demonstraram que os abridores de canais de potássio que actuam nas células do músculo liso das vias aéreas (músculo liso da traqueia) têm efeitos anti-asmáticos (Small et al., K^+ -channel opening as a mechanism for relaxing airways smooth muscle in New Anti-Asthma Drugs (pp 89-94) 1988 Birkhauser Verlag Basel, e Dr. S. G. Dilly, Cromakalim/Lemakalim, experience in hypertension and nocturnal asthma, in Conference Documentation, Potassium Channels '90, The Royal College of Physicians, Dec. 6-7, 1990).

Sumário do Invento

O invento compreende, inter alia, o seguinte, sozinho ou em combinação:

Um composto com a fórmula



onde R^1 é hidrogénio, NH_2 ou alquilo C_1-C_6 que pode ser ramificado;

X é O, S, NCN;

Y é O, S;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, independentemente uns dos outros, hidrogénio, halogéneo, CF_3 , NO_2 , NH_2 , OH, alcóxido C_1-C_6 ,



$C(=O)$ -fenilo ou $SO_2NR^I R^{II}$ onde R^I e R^{II} são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{11} é hidrogénio, halogéneo, NO_2 ou $SO_2NR'R''$ onde R' e R'' são, independentemente um do outro, hidrogéneo ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{13} é hidrogénio, halogéneo, fenilo, CF_3 , NO_2 ;

R^{12} é hidrogénio ou juntamente com R^{13} forma um anel carbocíclico C_4-C_7 que pode ser aromático ou parcialmente saturado;

R^{14} é hidrogénio ou juntamente com R^{13} forma um anel carbocíclico C_4-C_7 que pode ser aromático ou parcialmente saturado; e um composto, como acima, que é o 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo;

e um composto, como acima que é o 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo,

e um composto, como acima, que é o 5-trifluorometil-6-nitro-2,3-di-hidro-1-(3-nitro-5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo,

e ainda um processo para tratar uma doença num mamífero, incluído o Homem, que responda à abertura de canais de potássio, que compreenda administrar ao mamífero carenciado, uma quantidade eficaz de um composto como acima,

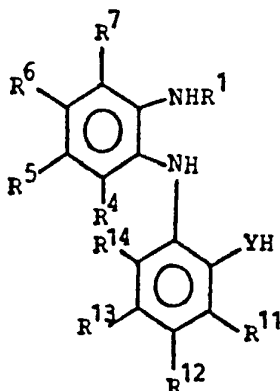
e um processo, como acima, onde se tratam a hipertensão, asma, isquemia ou convulsões,

e um processo, como acima, onde o composto é administrado sob a forma de uma sua composição farmacêutica, onde se encontra presente juntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis,

e ainda um processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como acima, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável,

e ainda um processo para preparar um composto como acima, que compreende o passo de fazer reagir um composto com a fórmula

(segue fórmula)



onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} têm os significados acima estabelecidos,

com fosgêneo, um derivado da ureia, tiocarbonildiimidazolo ou N-cianoimido-S,S'-dimetilditiocarbonato.

Actividade Biológica

Os compostos do presente invento são poderosos abridores do canal K^+ , activado pelo cálcio, de elevada condutância, por vezes referido como Grande Canal de K^+ ("Big K^+ channel") ou canal BK_{Ca} . O canal BK_{Ca} está presente na maioria das células neuronais, nas células do músculo liso vascular e das vias aéreas, bem como nas células - β pancreáticas.

A capacidade dos compostos do presente invento abrirem o canal BK_{Ca} pode ser posta em evidência de várias maneiras.

Todas as experiências foram executadas com a técnica de fragmento-circuito de fixação ("patch-clamp") (Hamill et al., Pflügers Arch. 391, 85-100 (1981). A composição iónica da solução interna era (em mM) 4 NaCl, 140 KCl, 1 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 2 EGTA, 10 HEPES e a solução externa continha 140 NaCl, 4 KCl, 2 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$ e 10 HEPES.

Registos em Células Inteiras

O potencial na membrana de células de neuroblastoma N1E-115 foi determinado por registos em células inteiras usando o processo habitual de circuito de fixação de corrente (amplificador de fragmento-circuito de fixação HEKA EPC-9). Devido ao selo de

alta resistência e ao grande tamanho destas células, o potencial da membrana registado permaneceu estável por períodos de 30-60 min, ainda que a valores algo despolarizados (-15 a -60 mV).

A administração de, p.ex., 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (30 μ M) ao banho, hiperpolarizou as células após uma demora de 1-3 min. A hiperpolarização média foi de -14 mV (SD= -5 mV, n=8) e o maior efeito foi nas células que estavam mais despolarizadas antes da administração do composto.

O potencial de equilíbrio para K^+ , Cl^- e Na^+ nestas experiências, foi de -90 mV, 0 mV e +90 mV, respectivamente (ver composição iónica, acima). Portanto, uma vez que o potássio é o único ião com uma inversão de potencial mais negativa do que o potencial da restante membrana, a hiperpolarização observada, induzida pelo composto ensaiado, tem de ser explicada pelo aumento de condutância do potássio.

Experiências em Canais Únicos

Em fragmentos, do avesso ("inside-out") de membranas de células de grânulos do cérebro, activaram-se os canais BK_{Ca} por, p. ex., 5-trifluorometil-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (3-10 μ M) 5-trifluorometil-1-(2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (10-30 mM), 5-trifluorometil-1-(5-fenil-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (3-30 μ M). Todos os compostos aumentaram a probabilidade de abertura do canal BK_{Ca} em várias centenas por cento. Não se verificou nenhum efeito sobre o canal K^+ rectificador atrasado ("delayed rectifier K^+ channel") ou sobre os canais Cl^- também presentes nos fragmentos.

O canal BK_{Ca} em células de grânulos tem sido estudado em 144 mM K^+ simétrico e, nestas condições, a condutância média é de 154 pS (76 pS com 4 mM K^+ externo). A caribdotoxina bloqueia o canal em fragmentos do direito ("outside-out") com o esquema de bloqueamento característico dos períodos silenciosos interdispersos com períodos de actividade baixa ou normal, confirmando assim a

identidade do canal activado pelos compostos do invento.

Analogamente, em células cultivadas do músculo liso aórtico bovino, onde o BK_{Ca} é o canal de K^+ predominante, o canal BK_{Ca} foi significativamente activado por, por exemplo 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dicloro-2H-benzimidazol-2-ona (3-30 μM), 1,3-di-hidro-1-(3-hidroxi-2-naftil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (3,30 μM), 5-trifluorometil-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (3-30 μM), 5-trifluorometil-1,3-di-hidro-1-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-2H-benzimidazol-2-ona (3,30 μM), 1,3-di-hidro-1-(3-nitro-5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-6-nitro-2H-benzimidazol-2-ona (1-3 μM) e 1,3-di-hidro-1-(2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (3-30 μM).

Analogamente, em células cultivadas do músculo liso da traqueia da cobaia, onde esteja expresso um canal BK_{Ca} 160-180 pS, por exemplo, a 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona activou fortemente o canal BK_{Ca} .

Composições Farmacêuticas

Os compostos do invento, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencionais, podem ser postos sob a forma de composições farmacêuticas e suas unidades de dosagem e podem ser utilizados nessa forma como sólidos, p. ex. comprimidos ou cápsulas cheias, ou como líquidos, p. ex. soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas cheias com os mesmos, tudo para uso oral, ou na forma de supositórios para administração rectal; ou sob a forma de soluções estéreis injectáveis para uso parentérico (incluindo o subcutâneo). Estas composições farmacêuticas e as suas formas de dosagem unitária podem conter ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e essas formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente activo consentânea com a gama de dosagem diária pretendida para uso. Os comprimidos contendo dez (10) miligramas de ingredientes activos ou, mais genericamente, de 0,1 a cem

(100) miligramas por comprimidos, são portanto formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Processo de Tratamento

Os compostos do invento são extremamente úteis no tratamento de distúrbios, em mamíferos, devido às suas poderosas propriedades activadoras dos canais de potássio. Estas propriedades tornam os compostos deste invento extremamente úteis no tratamento de convulsões, asma, hipertensão, isquemia e outros distúrbios sensíveis à actividade activadora dos canais de potássio. Os compostos deste invento podem assim ser administrados a um paciente, incluindo o Homem, carenciado de tratamento, alívio ou eliminação de uma indicação associada aos canais de potássio. Isto inclui especialmente as convulsões e todas as formas de epilepsia, asma, hipertensão e isquemia.

A gama adequada de dosagem é de 0,1-1 000 miligramas diários, 10-500 miligramas diários e especialmente 30-100 miligramas diários, dependendo, como é usual, do modo exacto de administração, da forma em que é administrada, da indicação a que a administração se dirige, do paciente envolvido, do peso corporal do paciente envolvido e ainda da preferência e experiência do médico ou do veterinário em causa.

Os seguintes exemplos ilustram ainda o invento, sem contudo o limitar.

Exemplo 1

a) N-(2-hidroxifenil)-2-nitroanilina.

Uma solução de 2-nitrofluorobenzeno (2 g; 20 mmol), 2-aminofenol (2,2 g; 20 mmol) e trietilamina (2,8 ml) em tetra-hidrofurano, foi agitada durante 16 h a 100°C e depois durante 48 horas a T.A.. Verteu-se depois a mistura reagente sobre uma mistura de 50 ml de água e 50 ml de hexano. Separaram-se as fases e extractou-se a fase aquosa com éter. A solução orgânica obtida foi extractada com 20 ml de hidróxido de sódio 2 N. Neutralizou-se a fase aquosa e acidificou-se com ácido



clorídrico. Extractou-se o precipitado com éter e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se a solução orgânica, obtendo-se um óleo cor de laranja que cristalizou após um curto período. Rendimento 0,6 g do composto do título p.f. 132-134°C. Prepararam-se os seguintes compostos de modo semelhante.

N-(4-hidroxifenil)-2-nitroanilina, p.f. óleo à T.A., por reacção entre 2-fluoro-nitrobenzeno e 4-aminofenol.

N-(3-hidroxifenil)-2-nitroanilina, p.f. 128-129°C, por reacção entre 2-fluoro-nitrobenzeno e 3-aminofenol.

N-(2-hidroxifenil)-2-nitro-4,6-dicloro-anilina, p.f. 182-184°C, por reacção entre 2,3,5-tricloronitrobenzeno e 2-aminofenol.

N-(2-hidroxifenil)-2-nitro-4-trifluorometil-anilina, p.f. óleo à T.A., por reacção entre 2-aminofenol-e 2-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno.

N-(2-metoxi-5-clorofenil)-2-nitroanilina, p.f. 107-108°C, por reacção entre 2-fluoro-nitrobenzeno e 2-metoxi-5-cloro-anilina.

N-(2-metoxi-5-clorofenil)-4-trifluorometil-2-nitroanilina, p.f. 133-136°C por reacção entre 2-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno e 2-metoxi-5-cloro-anilina.

N-(2-metoxi-5-clorofenil)-2-nitro-4,6-dicloroanilina, p.f. 60-61°C, por reacção entre 2,3,5-tricloro-nitrobenzeno e 2-metoxi-5-cloro-anilina.

N-(2-metoxifenil)-2-nitroanilina, p.f. 80-82°C, por reacção entre 2-metoxianilina e 2-fluoro-nitrobenzeno.

N-2-nitrofenil-O-fenilenodiamina, p.f. 95-98°C, por reacção entre O-fenilenodiamina e 2-fluoronitrobenzeno.

b) N-(2-metoxi-4-fenilfenil)-2-nitroanilina.

A uma solução agitada de 2-fluoronitrobenzeno (10 mmol, 1 ml) e 2-metoxi-4-fenilân timer (10 mmol; 2,0 g) em tetra-hidrofurano (50 ml), juntou-se hidreto de sódio (10 mmol; 380 mg - 60% em óleo mineral). A mistura reagente foi agitada à temperatura de refluxo durante 8 horas e depois evaporada no vácuo. Submeteu-se o resíduo a partição entre éter (100 ml) e ácido clorídrico 1N (50 ml). Secou-se a fase orgânica e evaporou-se no vácuo. Extractou-se o resíduo várias vezes à temperatura ambiente com éter de petróleo, a fim de remover o restante 2-fluoronitrobenzeno. Este tratamento deixou o composto do título sob a forma de óleo amarelo escuro.

Prepararam-se os seguintes compostos de modo análogo:

N-(2-metoxifenil)-2-nitro-4-trifluorometilân timer, p.f. 112-114°C por reacção entre o-anisidina e 4-cloro-3-nitro-benzotrifluoreto.

N-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-nitro-4-trifluorometilân timer, p.f. 90-95°C, por reacção entre 3-amino-4-metoxibenzotrifluoreto e 4-cloro-3-nitrobenzotrifluoreto.

N-(2-metoxifenil)-2-nitro-4-dimetilsulfamoil-anilina, p.f. 136-138°C, por reacção entre 2-metoxi-anilina e 5-dimetilsulfamoil-2-cloro-nitrobenzeno.

N-(2-metoxifenil)-2-nitro-4,5-dicloroanilina, p.f. 145-148°C, por reacção entre 2-metoxianilina e 2-fluoro-4,5-dicloronitrobenzeno.

N-(3-hidroxi-2-naftil)-2-nitro-4-trifluorometilân timer, por reacção entre o 3-hidroxi-2-amino-naftaleno e o 2-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno.

N-(2-hidroxi-1-naftil)-2-nitro-4-trifluorometilân timer, p.f. 187-190°C, por reacção entre o 2-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno e o 2-hidroxi-1-amino-naftaleno.

N-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-nitro-4-metoxianilina, p.f. 112-114°C por reacção entre a 2-metoxi-5-cloroanilina e o 2-nitro-4-metoxi-

clorobenzeno.

N-(2-metoxifenil)-2-nitro-4-trifluorometil-5-cloroanilina, p.f. 142-145°C, por reacção entre a 2-metoxianilina e o 2-cloro-4-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno.

c) 4,5-dicloro-2-nitro-N-(2-hidroxifenil)anilina, p.f. 193-194°C.

Uma solução de 4,5-dicloro-2-fluoro-nitrobenzeno (2,1 g; 10 mmol) e o-aminofenol (2,1 g; 19 mmol) numa mistura de demetilformamida (25 ml) e piridina, foi agitada durante a noite a 60°C. Evaporaram-se os solventes e submeteu-se o resíduo a partição entre éter (100 ml)/HCl 1N(100 ml). Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se. Obteve-se um resíduo cristalino do produto em bruto que foi recristalizado em metanol, p.f. 193-194°C.

De modo análogo preparou-se o seguinte composto:
2-nitro-4-dimetilsulfamoil-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-anilina, óleo à T.A., por reacção do 2-cloro-5-dimetilsulfamoil-nitrobenzeno com o 2-amino-4-clorofenol.

Exemplo 2

a) 2-benzoxazolinona

Dissolveram-se 1,09 g de 2-aminofenol em tetra-hidrofurano seco (25 ml) e trietilamina (3,09 g). Juntou-se depois, gota a gota, fosgéneo (5,5 ml) e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 4 horas e deixada à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura reagente e evaporou-se o filtrado. Rendimento 0,75 g do composto do título, p.f. 137-138°C.

Os seguintes compostos foram preparados de modo análogo:

5-cloro-2-benzoxazolinona, p.f. 190-192°C.

5-nitro-2-benzoxazolinona, p.f. 207-210°C.

b) 5-amino-2-benzoxazolinona, p.f. 205-210°C. O composto foi

obtido após redução da 5-nitro-2-benzoxazolinona, a PTN, usando 5% Pd/C como catalisador e etanol como solvente.

c) 5-acetamino-2-benzoxazolinona

A uma suspensão agitada de 5-amino-2-benzoxazolinona (3,39 g; 22,5 mmol) e trietilamina (3,17 ml; 22,5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 ml), juntou-se gota a gota cloreto de acetilo (1,6 ml; 22,6 mmol). Agitou-se a mistura reagente por mais 2 horas à temperatura ambiente e depois separou-se o precipitado por filtração. Trataram-se os cristais com água (100 ml), separaram-se por filtração e lavaram-se com água. Com este tratamento obteve-se o produto em cristais brancos, p.f. 295-300°C.

d) N-(2-nitrofenil)-2-benzoxazolinona

Dissolveram-se 0,7 g de 2-benzoxazolinona em 5 ml de dimetilformamida e juntaram-se 0,52 ml de 2-fluoro-nitrobenzeno. Depois juntaram-se 0,27 g de hidreto de sódio (suspensão em óleo a 60%). Agitou-se a mistura à T.A. até cessar a libertação de gás e depois a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reagente e verteu-se sobre 25 ml de água e 1 ml de ácido acético glacial. Separou-se por filtração o precipitado e lavou-se com água e éter dietílico. Rendimento de 1,0 g do composto do título, p.f. 153-155°C.

De modo análogo prepararam-se os seguintes compostos:

N-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona, p.f. 177-179°C, por reacção entre o 2-cloro-5-trifluoro-nitrobenzeno e 5-cloro-2-benzoxazolinona.

5-acetamino-N-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-2-benzoxazolinona, p.f. 215-217°C, por reacção entre 5-acetamino-2-benzoxazolinona e 4-cloro-3-nitro-benzotrifluoreto.

N-(2-nitrofenil)-2-benzotiazolinona, p.f. 92-95°C por reacção entre 2-fluoronitrobenzeno e 2-benzotiazolinona.

N-(2-nitro-4-fluorofenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona por reacção entre o 2,4-difluoro-nitrobenzeno e a 5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-5-fenil-o-anisidina por reacção entre o 2-fluoro-5-trifluorometil-nitrobenzeno e a 5-fenil-o-anisidina. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(2-nitro-4-trifluorometil-5-clorofenil)-5-fenil-o-anisidina por reacção entre o 2-cloro-4-cloro-5-trifluorometil-nitrobenzeno e a 5-fenil-o-anisidina. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(2-nitrofenil)-3,5-dicloro-2-metoxi-anilina por reacção entre o 2-fluoro-nitrobenzeno e a 3,5-dicloro-o-anisidina, cristais castanhos, p.f. 104-105°C.

N-(2-nitro-4-benzoilfenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona por reacção entre 4-cloro-3-nitrobenzofenona e 5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(2,4-dinitrofenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona por reacção entre 2,4-dinitro-clorobenzeno e 5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

e) N-(2-hidroxifenil)-2-nitro-anilina

N-(2-nitrofenil)-2-benzoxazolinona (0,23 g) foi aquecida a 70°C durante 1 hora numa mistura de 2 ml de hidróxido de sódio 4N e 5 ml de etanol a 96%. A mistura reagente foi depois arrefecida e neutralizada com ácido clorídrico. O precipitado vermelho foi isolado por filtração ou extracção com éter dietílico seguida de evaporação. Obtiveram-se 180 mg do composto do título, p.f. 133-135°C.

De modo análogo foram preparados os seguintes compostos:
2-nitro-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-trifluorometilanilina, p.f. 67-70°C, a partir de N-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-5-cloro-2-

-benzoxazolinona.

N-(5-acetamido-2-hidroxifenil)-2-nitro-4-trifluorometilanilina, p.f. 205-210°C a partir de N-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-5-acetamido-2-benzoxazolinona.

N-(2-mercaptofenil)-2-nitroanilina, p.f. 105-110°C a partir de N-(2-nitrofenil)-2-benzotiazolinona.

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-fluoro-2-nitro-anilina a partir de N-(2-nitro-4-fluorofenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-benzoil-2-nitro-anilina a partir de N-(2-nitro-4-benzoilfenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2,4-dinitroanilina a partir de N-(2,4-dinitrofenil)-5-cloro-2-benzoxazolinona. O produto foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 3

Hidrocloreto de 2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-nitro-anilina.

Uma mistura de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2,4-dinitroanilina (7,9 g; 25,6 mmol), cloreto de amónio (5,2 g; 98 mmol) e sulfureto de sódio nona-hidrato (23,5 g; 98 mmol) em metanol (350 ml) foi submetida a refluxo durante uma hora. A mistura reagente foi filtrada depois de arrefecida até temperatura ambiente, e o filtrado foi concentrado no vácuo. O remanescente foi dissolvido em etanol, acidificado com ácido clorídrico concentrado e concentrou-se a mistura no vácuo. Finalmente, o produto em bruto foi triturado com éter dietílico obtendo-se o composto do título em cristais vermelho-castanho. O produto foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 4

Hidrocloreto de N-(2-hidroxifenil)-2-fenileno-diamina.

N-(2-hidroxifenil)-2-nitroanilina (1,5 g) foi hidrogenada em condições normais 101 kPa (1 atm) com 0,5 g de 5% Pd/C com catalisador, etanol (100 ml) como solvente e 0,6 ml de ácido clorídrico concentrado, obtendo-se o composto do título como um óleo que cristalizou após curto período. Rendimento: 1,1 g de cristais esverdeados do composto do título, p.f. 220-223°C.

De modo análogo prepararam-se os seguintes compostos. Nos casos em que se isolaram as bases livres, omitiu-se a adição de ácido clorídrico durante a hidrogenação.

N-(2-metoxifenil)-2-amino-4-trifluoroanilina, hidrocloreto, p.f. 258-260°C.

2-amino-N-(2-hidroxifenil)-4-trifluorometil-anilina, p.f. 108-109°C.

2-amino-N-(2-metoxi-5-clorofenil)-anilina, p.f. óleo à T.A.. Usou-se níquel Raney como catalisador.

2-amino-4-trifluorometil-N-(2-metoxi-5-clorofenil)-anilina, p.f. óleo à T.A.. Usou-se níquel Raney como catalisador.

2-amino-N-(2-metoxifenil)-anilina, p.f. óleo à T.A..

2-amino-4,6-dicloro-N-(2-metoxi-5-clorofenil)-anilina, p.f. óleo à T.A.. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(4-hidroxifenil)-2-amino-anilina, p.f. óleo à T.A..

N-(3-hidroxifenil)-2-amino-anilina, p.f. óleo à T.A..

2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-trifluorometil-anilina, hidrocloreto, p.f. 192-195°C. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(2-metoxi-5-fenilfenil)-2-amino-anilina, hidrocloreto, óleo à T.A..

N-(2-hidroxifenil)-4,5-dicloro-2-amino-anilina, p.f. 132-133°C.
Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(5-acetamino-2-hidroxifenil)-4-trifluorometil-2-amino-anilina,
p.f. 185-190°C.

N-(2-mercaptofenil)-2-amino-anilina, óleo à T.A...

2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)amino-3-hidroxipiridina, p.f.
160-165°C.

N-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-amino-anilina. Usou-se níquel Raney
como catalisador, óleo à T.A..

N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-amino-4-metoxi-anilina, p.f. óleo à
T.A.. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-amino-4-dimetilsulfamoil-anilina,
p.f. 207-209°C. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(2-metoxifenil)-2-amino-4-dimetilsulfamoil-anilina, p.f. 162-
-164°C. Usou-se 5% de Pd/C como catalisador.

N-(2-metoxifenil)-2-amino-4-trifluorometil-5-cloro-anilina, p.f.
188-190°C. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(2-metoxifenil)-2-amino-4,5-dicloro-anilina, hidrocloreto, p.f.
176-178°C. Usou-se níquel Raney como catalisador.

N-(3-hidroxi-2-naftil)-2-amino-4-trifluorometil-anilina, p.f.
280°C (decomp.). Usou-se 5% de Pd/C como catalisador.

N-(2-hidroxi-1-naftil)-2-amino-4-trifluorometil-anilina, p.f.
154-157°C. Usou-se 5% Pd/C como catalisador.

2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-fluoro-anilina, hidrocloreto. Usou-se níquel Raney como catalisador. O produto foi usado sem purificação adicional.

2-amino-N-(5-fenil-2-metoxifenil)-4-trifluorometil-anilina; usou-se 5% de Pd/C como catalisador. O produto foi usado sem purificação adicional.

2-amino-N-(5-fenil-2-metoxifenil)-5-cloro-4-trifluorometil-anilina. Usou-se níquel Raney como catalisador. O produto foi usado sem purificação adicional.

2-amino-N-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-anilina, hidrocloreto. Usou-se níquel Raney como catalisador. Cristais cinzentos, p.f. 191-192°C.

2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-benzoil-anilina. Usou-se níquel Raney como catalisador. O produto foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 5

1,3-di-hidro-1-(2-hidroxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona.

Dissolveram-se 2-amino-N-(2-hidroxifenil)-anilina (1 g; 4,2 mmol) e 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina, em tetra-hidrofurano seco (50 ml). Depois juntaram-se, gota a gota, 2,5 ml (5 mM em tolueno) de fosgêneo e submeteu-se a mistura a refluxo durante 2 horas. A mistura resultante foi evaporada no vácuo e submeteu-se o resíduo a partição entre água e acetato de etilo. Extractou-se a fase orgânica com solução 1 N de hidróxido de sódio (20 ml). Neutralizou-se a fase aquosa e isolou-se por filtração o produto em bruto. O produto foi recristalizado em 15 ml de isopropanol. Rendimento: 0,5 g do composto do título, p.f. 216-217°C.

Analogamente sintetizaram-se os seguintes compostos.

5-trifluorometil-1,3-di-hidro-1-(2-hidroxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 154-155°C.

1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 223-224°C.

1,3-di-hidro-1-(3-hidroxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 248-250°C.

1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 184-186°C.

1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 135-138°C.

1-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 168-170°C.

1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,7-dicloro-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 218-220°C.

1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 223-226°C.

1-(5-acetamino-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 180-185°C.

1,3-di-hidro-1-(2-mercaptofenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 190-195°C.

1,3-di-hidro-1-(2-metoxi-5-fenilfenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. reestrutura-se a 115°C e funde a 185°C.

5,6-dicloro-1,3-di-hidro-1-(2-hidroxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 282-285°C.

1,3-di-hidro-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 199-202°C.

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-dimetilsulfamoil-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 100-105°C (decomp.).

1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-5-dimetilsulfamoil-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 200-203°C.

1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-5-trifluorometil-6-cloro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 289-291°C.

1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-5,6-dicloro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 262-264°C.

1,3-di-hidro-1-(3-hidroxi-2-naftil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 290-293°C.

1,3-di-hidro-1-(2-hidroxi-1-naftil)-5-trifluorometil-2H-imidazol-2-ona, p.f. 223-228°C.

Exemplo 6

1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona.

Submeteu-se a refluxo 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (0,3 g) durante 32 horas em 48% de HBr (1 ml) em ácido acético (5 ml). A mistura reagente foi depois arrefecida e juntaram-se 25 ml de água, pelo que o produto em bruto precipitou. À mistura juntaram-se 5 ml de éter dietílico e filtrou-se, obtendo-se 150 mg do composto do título, p.f. 248-250°C.

Os compostos seguintes foram preparados de modo análogo a partir dos análogos alcoxilo correspondentes:

1,3-di-hidro-1-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 130°C com decomposição.

5,7-dicloro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 206-208°C.

Exemplo 7

1,3-di-hidro-1-(2-hidroxifenil)-4-hidroxi-2H-benzimidazol-2-ona

A uma suspensão pastosa de 1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-4-

-metoxi-2H-benzimidazol-2-ona (500 mg; 1,9 mmol) em 15 ml de cloreto de metileno absoluto, sob uma atmosfera de azoto, a -78°C , juntou-se tribrometo de boro (350 μl ; 3,7 mmol) e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 5 horas, verteu-se a mistura sobre 150 ml de água e agitou-se vigorosamente durante 15 minutos. Separaram-se as fases, extractou-se a fase aquosa com 2 x 50 ml de cloreto de metileno, secaram-se as fases orgânicas juntas e concentraram-se no vácuo. O produto cristalino em bruto foi triturado com uma pequena quantidade de acetato de etilo, obtendo-se o composto do título em cristais ligeiramente castanhos, p.f. 235°C (dec.).

Prepararam-se analogamente os seguintes compostos:

1,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos, p.f. $258-259^{\circ}\text{C}$.

1,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-6-cloro-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos, p.f. $275-277^{\circ}\text{C}$.

1,3-di-hidro-1-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona, cristais cinzento-claro, p.f. $238-239^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 8

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-tiona.

Dissolveram-se 2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-trifluorometil-anilina (0,51 g; 1,5 mmol), trietilamina (0,25g; 2 mmol) e tiocarbonildiimidazolo (0,36 g; 2 mmol), em tetra-hidrofurano seco (15 ml) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Evaporou-se a mistura reagente no vácuo. Redissolveu-se o resíduo em etanol e juntou-se-lhe água e éter de petróleo. Isolou-se o precipitado e purificou-se por cromatografia em coluna de sílica-gel com éter/éter de petróleo leve (2:1) como eluente. A produção de composto do título foi de 200 mg, p.f. $248-250^{\circ}\text{C}$.

Prepararam-se de modo análogo os seguintes compostos:

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-tiona, p.f. 168-170°C.

1,3-di-hidro-1-(3-hidroxi-2-naftil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-tiona, p.f. 216-220°C.

Exemplo 9

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-2H-2-ciano-imido-benzimidazolo.

Hidrocloreto de N-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-amino-4-trifluorometil-anilina (1,06 g; 3 mmol), N-ciano-imido-S,S'-dimetil-ditiocarbonato (0,44 g; 3 mmol) e hidreto de sódio a 60% em óleo (0,24 g; 6 mmol), foram misturados em tetra-hidrofurano seco (15 ml) e agitados à temperatura ambiente. A mistura reagente foi evaporada e juntou-se dimetilformamida (10 ml) ao resíduo, a mistura resultante foi aquecida a 80°C durante 24 horas, depois juntaram-se mais 6 mmol de hidreto de sódio e o aquecimento continuou durante 24 horas. Depois juntou-se água e éter de petróleo leve. Separou-se por filtração o precipitado e redissolveu-se em éter. Evaporou-se a solução e tratou-se o resíduo com éter de petróleo leve e depois com tolueno. Produção: 100 mg do composto do título, p.f. 218-220°C.

Exemplo 10

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-fluoro-2H-benzimidazol-2-ona.

Uma mistura de hidrocloreto de 2-amino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-fluoro-anilina (14 mmol) e ureia (1,2 g; 20 mmol) em 50 ml de dimetiletilenoglicol absoluto, foi agitada a 170°C durante 4 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura foi vertida sobre 200 ml de água gelada e isolou-se um produto cristalino por filtração. Tratou-se o produto em bruto com carvão activado em etanol e recristalizou-se em tolueno, obtendo-se o composto do título como cristais

brancos, p.f. 256-260°C.

Prepararam-se de modo análogo os seguintes compostos:

1,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos após cromatografia em coluna usando como eluente cloreto de metileno/metanol (9:1), p.f. 258-259°C.

1,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-6-cloro-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos, p.f. 295-298°C.

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-benzoil-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos, p.f. 279-280°C.

Exemplo 11

2-etoxycarbonilamino-N-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-anilina.

A uma mistura de 2-amino-N-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-anilina (2,23 g; 6,3 mmol) e trietilamina (1,74 ml; 12,5 mmol) em cloreto de metileno absoluto (40 ml), juntou-se à temperatura ambiente cloroformato de etilo (1,2 ml; 13,8 mmol) e submeteu-se a mistura a refluxo durante a noite. Deixou-se a mistura reagente atingir a temperatura ambiente, diluiu-se com água (40 ml) e extractou-se a fase aquosa duas vezes com éter dietílico. Secaram-se as fases orgânicas juntas e concentraram-se no vácuo, obtendo-se um óleo vermelho/castanho que foi usado sem purificação adicional.

Preparou-se de modo análogo o seguinte composto:

2-etoxycarbonilamino-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-nitro-anilina, cristais castanhos. O produto foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 12

1,3-di-hidro-1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-2H-benzimidazol-2-ona.

A uma solução de 2-etoxycarbonilamino-N-(3,5-dicloro-2-meto-

xifenil)-anilina (1,94 g; 5,4 mmol) em etanol absoluto juntaram-se à temperatura ambiente pequenos bocados de sódio (0,25 g; 10,8 mmol). Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 1½ hora depois de todo o sódio ter reagido. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida sobre água gelada (50 ml) e depois de agitar durante 15 minutos recolheu-se por filtração o produto cristalino, obtendo-se o composto do título em cristais cor-de-rosa leve, p.f. 202-203°C.

Preparou-se de modo análogo o seguinte composto:

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2H-5-nitrobenzimidazol-2-ona, cristais bege, p.f. 238-239°C.

Exemplo 13

a) N,N'-di-(2-metoxifenil)-ureia.

A uma solução de o-anisidina (12,3 g; 100 mmol) e trietila-
mina (11 ml; 80 mmol) em tolueno absoluto (100 ml), sob agitação
em banho de gelo, juntou-se fosgêneo (20,7 ml; 1,93 M sol em
tolueno; 40 mmol) e agitou-se a mistura a 90°C durante 3 horas.
Após arrefecimento até temperatura ambiente, verteu-se a mistura
reagente sobre água (100 ml), recolheu-se o composto do título
por filtração e usou-se sem purificação adicional.

b) 1,3-di-hidro-1-(2-metoxifenil)-4-metoxi-2H-benzimidazol-2-ona

A uma mistura de N,N'-di-(2-metoxifenil)-ureia (6,81 g; 25
mmol) e brometo de tetra-n-butilamónio (0,4 g; 1,3 mmol) em clo-
reto de metileno/metanol (1:1; 200 ml), à temperatura ambiente,
juntou-se sob vigorosa agitação uma solução de hidróxido de sódio
(2 g em 10 ml de água), seguida de uma solução de hipoclorito de
sódio (55 ml; Aldrich). Agitou-se a mistura durante 4 horas e
juntaram-se 30 ml de água. Lavou-se a fase orgânica com 10 ml de
sol. 1M de cloreto de hidrogénio, secou-se e concentrou-se no
vácuo. Após trituração com éter dietílico, separaram-se cristais
cinzento-escuro. O produto em bruto foi cristalizado por duas
vezes, a primeira em etanol e depois em acetato de etilo, obten-

do-se o composto do título em cristais brancos, p.f. 246-247°C.

Exemplo 14

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-metil-5-fluoro-2H-benzimidazol-2-ona.

Uma mistura de 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-fluoro-2H-benzimidazol-2-ona (300 mg; 1,1 mmol), carbonato de potássio anidro (415 mg) e iodometano (68 μ l) em 10 ml de acetona absoluta, foi refluxada durante 5 horas. Filtrou-se a mistura, concentrou-se no vácuo e submeteu-se o produto em bruto a cromatografia em coluna, usando cloreto de metileno/acetona (20:1) como eluente. Concentraram-se no vácuo as fracções que continham o produto, obtendo-se o composto do título em cristais brancos, p.f. 247-250°C.

Preparou-se de modo análogo o seguinte composto:

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-metil-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona, cristais brancos, p.f. 257-260°C.

Exemplo 15

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-3-bromo-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona.

A uma solução de 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (0,2 g; 0,6 mmol) em ácido acético glacial (5 ml), à temperatura ambiente, juntou-se bromo (45 μ l; 0,9 mmol) e, depois de agitar durante 20 minutos, verteu-se a mistura sobre água (25 ml). Recolheu-se o produto em bruto por filtração, tomou-se em etanol quente e, por adição de água, precipitou o composto do título em cristais brancos, p.f. 254-255°C.

Exemplo 16

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-3-bromo-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-6-nitro-2H-benzimidazol-2-ona.

A uma suspensão pastosa de 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-3-bromo-



-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (1 g; 2,5 mmol) em ácido acético glacial (5 ml), juntou-se, sob agitação em banho de gelo, anidrido acético (2,5 ml) e duas gotas de ácido sulfúrico concentrado. Quando todo o material inicial se dissolveu, juntou-se uma solução, arrefecida a gelo, de nitrato de potássio (0,3 g; 3 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (1 ml) e agitou-se a mistura durante 15 minutos. A mistura reagente foi vertida sobre água recolheu-se por filtração o produto cristalino e hidrolisou-se o acetato por refluxo em etanol (50 ml) e hidróxido de sódio 4M (5 ml) durante uma hora. A mistura reagente foi acidificada por adição de ácido clorídrico 4M e juntou-se água até a precipitação começar. Arrefeceu-se a mistura e recolheram-se os cristais por filtração, obtendo-se o composto do título em cristais ligeiramente amarelos, p.f. 262-264°C.

Exemplo 17

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-3-nitro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona.

A uma solução de 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (0,2 g; 0,6 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml), juntou-se sob agitação em banho de gelo, uma solução arrefecida a gelo de nitrato de potássio (61 mg; 6 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (1 ml). A mistura reagente foi vertida sobre gelo (30 g) e recolheu-se por filtração o produto em bruto que foi recristalizado em etanol/água (2:1), obtendo-se o composto do título em cristais amarelos, p.f. 250°C (dec.).

Prepararam-se de modo análogo os seguintes compostos:

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-3-nitro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-6-nitro-2H-benzimidazol-2-ona, cristais amarelos, p.f. 283-284°C usando dois equivalentes de nitrato de potássio.

1,3-di-hidro-1-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-5,6-dinitro-2H-benzimidazol-2-ona, cristais amarelos, p.f. 300-303°C, usando dois equivalentes de nitrato de potássio.



1,3-di-hidro-1-(5-nitro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-6-nitro-2H-benzimidazol-2-ona, cristais amarelos, p.f. 285°C (decomp.), usando dois equivalentes de nitrato de potássio.

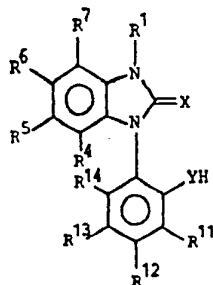
Exemplo 18

1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-amino-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona.

A uma solução de 1,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-trifluorometil-2H-benzimidazol-2-ona (0,2 g; 0,6 mmol) em N,N-dimetilformamida absoluta (5 ml) juntou-se, à temperatura ambiente, hidróxido de potássio (2 pastilhas) e ácido hidroxilamina-o-sulfónico (0,16 g; 1,3 mmol). Agitou-se a mistura reagente durante a noite, juntou-se água (20 ml) e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico 4 M. Recolheu-se por filtração o produto cristalino em bruto e submeteu-se a cromatografia em coluna usando cloreto de metileno/metanol (19:1) como eluente. As fracções que continham o produto foram concentradas no vácuo, obtendo-se o composto do título em cristais brancos, p.f. 228-230°C.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de um composto com a fórmula



onde R^1 é hidrogénio, NH_2 ou alquilo C_{1-6} que pode ser ramificado;

X é O, S, NCN;

Y é O, S;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, independentemente uns dos outros, hidrogénio, halogéneo, CF_3 , NO_2 , NH_2 , OH, alcoxilo C_{1-6} , $C(=O)$ -fenilo ou $SO_2NR^I R^{II}$ onde R^I e R^{II} , independentemente um do outro, são hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

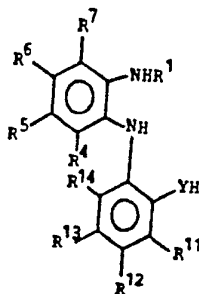
R^{11} é hidrogénio, halogéneo, NO_2 ou $SO_2NR'R''$ onde R' e R'' , independentemente um do outro, são hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^{13} é hidrogénio, halogéneo, fenilo, CF_3 , NO_2 ;

R^{12} é hidrogénio ou, juntamente com R^{13} , forma um anel carbocíclico C_{4-7} que pode ser aromático ou parcialmente saturado;

R^{14} é hidrogénio ou juntamente com R^{13} forma um anel carbocíclico C_{4-7} que pode ser aromático ou parcialmente saturado,

caracterizado por compreender o passo de fazer reagir um composto de fórmula



onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y, R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} têm os significados definidos acima, com foscénio, um derivado de ureia,

tiocarbonildiimidazolo ou N-ciano-imido-S,S'-dimetil-ditiocarbo-
nato.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo.

3 - Processo de preparação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1-(5-fenil-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo.

4 - Processo de preparação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 5-trifluorometil-6-nitro-2,3-di-hidro-1-(3-nitro-5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-2-oxo-benzimidazolo.

5 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender associar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa,

24 SET 1991

Por NEUROSEARCH A/S

=O AGENTE OFICIAL=

