

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 577

REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE 3a,11a-EPOXI-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-UNDECO-HIDRO-3 β ,6a,9-TRIMETILFURANO[3,4-j] [1,2]-BENZODIOXEPINA SUBSTITUIDOS NA POSIÇÃO 9 E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM

INVENTORES: Dr. Bindumadhavan VENUGOPALAN, Dr. Chintamani Prabhakar BAPAT, Dr. Pravin Jayant KARNIK, Dr. Bansi' LAL, Dr. Dipak Kumar CHATTERJEE, Dr. Subramani Natrajan IYER e Dr. Jürgen BLUMBACH

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

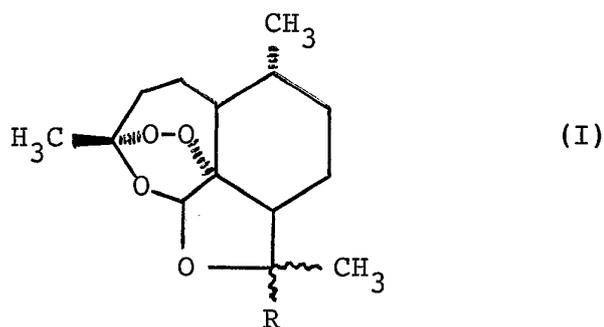
Europeia apresentado em 7 de Maio de 1990, sob o N.º. 90108580.3.

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Bindu madhavan VENUGOPALAN, Dr. Chintamani Prabhakar BAPAT, Dr. Pravin Jayant KARNIK, Dr. Bansi LAL, Dr. Dipak Kumar CHATTERJEE, Dr. Subramani Natrajan IYER e Dr. Jürgen BLUMBACH, residentes na Índia), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE 3 α ,11 α -EPOXI-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -UNDECA-HIDRO-3 β ,6 α ,9-TRIMETILFURANO[3,4-j][1,2]-BENZODIOXEPINA SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 9 E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos 9-substituídos de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, aos seus sais aceitáveis, do ponto de vista farmacêutico e, a processos para a sua preparação e, à sua utilização contra as infecções originadas por protozoários e vírus.

Os compostos 9-substituídos de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, da presente invenção representam-se pela fórmula geral I



em que o radical R representa

o grupo CHO;

o grupo COOR₁,

em que o radical R₁ representa o átomo de hidrogênio, o grupo alquilo, o grupo alquilo substituído, o grupo alquênico, o grupo alquênico substituído, o grupo alquínico, o grupo alquínico substituído;

o grupo CH₂OR₂,

em que o radical R₂ representa o átomo de hidrogênio, o grupo alquilo, o grupo alquilo substituído, o grupo alquênico, o grupo alquênico substituído, o grupo alquínico, o grupo alquínico substituído, o grupo dialquil-amino-alquilo ou 3 α ,12 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-3 β ,6 α ,9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepin-10-ilo ou um grupo COR₃, em que o radical R₃ representa um grupo alquilo, um grupo alquilo substituído, ou um grupo SO₃R₄, em que o radical R₄ representa um grupo alquilo ou um grupo arilo, ou um grupo CNR₅R₅, em que

"

X

o símbolo X representa o átomo de O ou de S,

o radical R₅ representa o átomo de hidrogênio,

o radical R₅ representa um grupo alquilo ou um grupo arilo ou um grupo NR₅R₅, que representa um anel heterocíclico;

um grupo CONR₆R₇,

em que o radical R₆ representa o átomo de hidrogênio, o grupo aralquilo, o radical R₇ o átomo de hidrogênio, um grupo alquilo um grupo arilo, um grupo aralquilo ou os radicais R₆ e R₇ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um anel heterocíclico que pode conter um hetero-átomo adicional e que pode ser eventualmente substituído numa ou mais posições;

CH = CR₈R₉,

em que o radical R_8 representa o átomo de hidrogênio, o grupo carboxialquilo e o radical R_9 representa o grupo carboxialquilo, o grupo arilo ou um anel heterocíclico;

COSR_{10} ,

em que o radical R_{10} representa um grupo alquilo, um grupo alquilo substituído ou um grupo arilo substituído; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Nas fórmulas que se apresentam na presente invenção ilustram-se os diversos substituintes unidos ao núcleo furano-(3,4-j)(1,2)benzodioxepínico de acordo com um ou dois símbolos, uma linha a cheio (-) que indica um substituinte que se encontra numa posição β (isto é acima do plano da molécula) e uma linha a tracejado (---) que indica um substituinte que se encontra numa posição α (isto é abaixo do plano da molécula). Esquematizaram-se todas as fórmulas de modo a indicar os compostos na sua configuração absoluta. Uma vez que os materiais de partida que possuem o núcleo furano-(3,4-j)(1,2)-benzodioxepínico derivam de materiais naturais, indicam-se estes materiais assim como os produtos finais que possuem um núcleo furano-(3,4-j)(1,2)-benzodioxepínico numa configuração única e absoluta. No entanto considera-se que os processos da presente invenção são aplicáveis à síntese de furano-(3,4-j)(1,2)-benzodioxepinas de séries racêmicas.

Para além dos centros ópticos do núcleo furano-(3,4-j)(1,2)benzodioxepínico, os substituintes que nele se encontram podem também conter centros quirálicos que contribuem para as propriedades ópticas dos compostos da presente invenção e que proporcionam meios para a sua resolução de acordo com métodos convencionais como por exemplo, pela utilização de ácidos ópticamente activos. Uma linha ondulada (~) indica que os substituintes se podem encontrar quer na posição β quer na posição α . A presente invenção engloba todos os isómeros ópticos e todas as formas racêmicas dos compostos da presente invenção desde que estes compostos possuam centros quirálicos para além dos centros quirálicos do núcleo do furano-(3,4-j)(1,2)-benzodioxepínico.

O termo alquilo refere-se a compostos de carbono, C_1-C_8 de cadeia linear ou ramificada, tais como os

grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, t-butilo. O termo alquenilo refere-se a compostos de carbono de cadeia linear ou ramificada que contêm uma ou mais pontes duplas. Constituem exemplos adequados os grupos acrílico, estearílico e cinâmico.

O termo alquínico refere-se a compostos de carbono de cadeia linear ou ramificada que contêm uma ou mais pontes triplas e que podem para além disso conter uma ponte dupla. Constituem exemplos de grupos alquínico os grupos 3-metil-1-pentínico, 1-butínico, 3-metil-1-butínico, 2-butínico-1-hidroximetilo.

Os substituintes dos grupos alquilo, alquenilo e alquínico substituídos consistem no átomo de halogénio, em grupos hidroxilo, carboxilo, nitrilo, acilo, arilo, anéis heterocíclicos ou num grupo NR_6R_7 em que os radicais R_6 e R_7 se encontram de acordo com o anteriormente definido.

O termo arilo refere-se a um grupo fenílico que se encontra eventualmente substituído por um ou mais substituintes tais como o átomo de halogénio, os grupos alquilo, nitro, amino, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alquilcarboxilato, trifluorometilo, o grupo amino substituído, o grupo acetilo, o grupo alquenilo, alquínico. O termo heterocíclico refere-se a um grupo cíclico que contêm um ou mais hetero-átomos tais como os grupos piperazina, morfolino, piperidina, pirrolidina, ftalimido, eventualmente substituídos numa ou mais posições por um grupo alquilo, um grupo alcoxi, um grupo hidroxilo, um átomo de halogénio ou um grupo arilo.

Os compostos preferenciais da presente invenção encontram-se discriminados no Quadro 1.

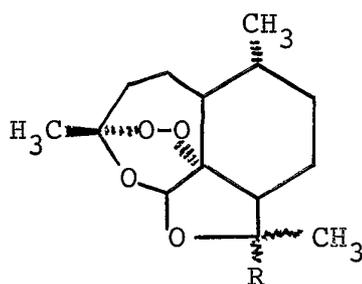
Para além destes os compostos preferenciais da presente invenção consistem nos compostos de fórmula 1 em que o radical R representa um grupo CHO ou um grupo CH_2OR_2 , em que o radical R_2 possui a mesma significação anteriormente definida.

Os compostos especialmente preferenciais da presente invenção são os compostos que se seguem:

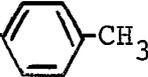
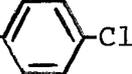
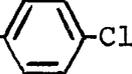
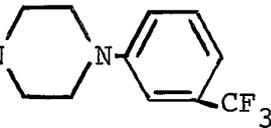
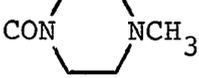
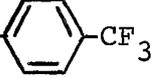
3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-formil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,
3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-(2-propil-

noxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,
 3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-Undeca-hidro-9-(2-pro-
 pinoksi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,
 3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(p-to-
 lueno-sulfoniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzo
 dioxepina,
 3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-clo-
 rofenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j]-
 [1,2]benzodioxepina,
 3 α ,11 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-fluo-
 rofenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j]-
 [1,2]benzodioxepina,
 3 α ,12 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a α ,9,10,12 α ,12a-dodeca-hidro-
 10 α [3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,
 6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-metilen]oxi-3 β ,
 9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina, e
 3 α ,12 α -Epoxy-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-10 β -
 [3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,10,11,11a-undeca-hidro-3 β ,
 6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-metilen]oxi-3 β ,
 6 α ,9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina.

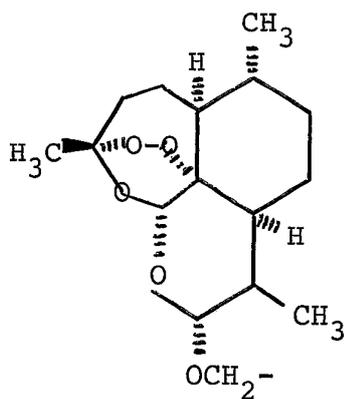
QUADRO 1



R	P.F. °C	% Rendimento
CHO	100	85
CH ₂ OH	135-136	72
COOH	166-167	76
CH ₂ OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	óleo	47
CH ₂ OCH ₂ C=CH	óleo	71
CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	óleo	45

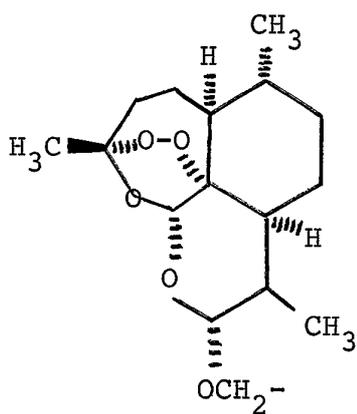
R	P.F. °C	% Rendimento
$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$	óleo	43
$\text{CH}_2\text{OCCH}_2\text{Cl}$ " O	óleo	42
$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ " O	óleo	36
CH_2OSO_2 	óleo	33
CH_2OSO_2 	óleo	27
$\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$	óleo	42
CH_2OCNH  " O	óleo	42
CH_2OCNH 	89-90	42
CH_2OCNH  " S	79-80	37
$\text{CH}_2\text{OCNHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ " S	óleo	23
CH_2OCN  " S	69-71	22
	óleo	43
	93	43
CONHCH_2 	170-172	25
$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	112	46
$\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	óleo	38
$\text{CH}=\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ (cis)	óleo	54
$\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	óleo	22

R	P.F. °C	% Rendimento
$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ (cis)	óleo	27
$\text{COS}-\text{C}_6\text{H}_5$	óleo	26
$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	óleo	47
$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	óleo	24
$\text{COOCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{Cl}$	óleo	21
$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	óleo	29



100

21



154-156

34

R	P.F. °C	% Rendimento
CH ₂ O- -Cl	150-152	72
CH ₂ OCOH	84	55
CH ₂ OCOOH	98-99	36
CH ₂ OCO- -NO ₂	158-159	64
CH ₂ OCNH- " S	81-82	44
CH ₂ OCNH- -Cl " S COOC ₂ H ₅	óleo	27

O processo para a preparação dos compostos da presente invenção é constituído pela sequência de reacção indicada no Esquema 1 em que os radicais R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ possuem a mesma significação anteriormente definida.

O processo consiste no tratamento de compostos de fórmula II [preparados tal como indicado em J. Med. Chem. 1989, 32, 1249-1252] com um agente de bromação, de preferência com bromo líquido utilizando hidrocarbonetos halogenados como solventes tais como tetracloreto de carbono e agitando, de preferência, durante um período de uma hora, temperando depois com água e isolando o produto de fórmula III a partir da camada orgânica tal como aqui se descreve.

A preparação dos compostos de fórmula Ia engloba o tratamento de compostos de fórmula III com uma base orgânica de preferência com uma base tal como trietilamina, dietilamina, benzilamina ou diazabicycloundeceno, de preferência com diazabicycloundeceno, utilizando um solvente orgânico tal como hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, cloreto de metileno, tetracloreto de carbono, a temperaturas compreendidas entre 0 e 37°C, de preferência entre 27-30°C, durante um período de 15 a 60 minutos, de preferência durante 40 a 45 minutos. Depois processa-se então a mistura de reação por concentração no vácuo e purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre um absorvente tal como gel de sílica e utilizando um eluente tal como clorofórmio para se obterem os compostos de fórmula Ia.

Preparam-se os compostos de fórmula Ib a partir dos compostos de fórmula Ia tratando estes compostos com agentes redutores, de preferência com agentes tais como boro-hidreto de sódio, utilizando álcoois tais como etanol, metanol, isopropanol como solventes, dando-se preferência ao etanol a temperaturas compreendidas entre 0 e 30°C, de preferência entre 27-30°C, durante um período de 15 a 60 minutos, de preferência durante trinta minutos. Após a mistura de reação se encontrar completa e tratada com uma solução aquosa de cloreto de amônio e concentrada depois no vácuo para se remover o etanol. Extraí-se o resíduo com solventes orgânicos tais como acetato de etilo, clorofórmio, diclorometano. Separa-se então a camada orgânica e lava-se com água, seca-se sobre agentes de secagem tais como sulfato de sódio e depois concentra-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia, de preferência sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura tal como acetato de etilo e clorofórmio para se obter o composto de fórmula Ib.

Obtêm-se os compostos de fórmula Ic a partir dos compostos de fórmula Ia por tratamento com agentes oxidantes, de preferência com uma solução de nitrato de prata aquosa, na presença de uma solução alcalina aquosa tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio e um solvente orgânico mexível na água tal como etanol, metanol, dando-se preferência ao etanol a temperaturas compreendidas entre 0 e 45°C, de

preferência entre 27-30°C, durante um período de uma a seis horas, de preferência durante duas horas. Filtra-se então a mistura de reacção, concentra-se e extrai-se o resíduo com solventes orgânicos tais como acetato de etilo ou hidrocarbonetos halogenados, tais como clorofórmio e cloreto de metileno. Após lavagem com água secam-se os extratos sobre agentes de secagem tais como sulfato de sódio e depois concentram-se. Purifica-se o resíduo obtido quer cristalização quer por cromatografia para se obterem os compostos de fórmula Ic.

Os compostos de fórmula Id, em que o radical R_2 possui a mesma significação anteriormente definida com excepção do composto 3 α ,12 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-3 β ,6 α ,9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepin-10-ilo, preparam-se a partir dos compostos de fórmula Ib por alquilação, de preferência na presença de uma base tal como hidreto de sódio num solvente orgânico anidro tal como benzeno, tolueno ou dimetilformamida, dando-se preferência a dimetilformamida e halogeneto de fórmula R_2X' , em que o radical R_2 possui a mesma significação anteriormente definida e o símbolo X' representa um átomo de halogénio tal como o átomo de cloro ou o átomo de bromo a temperaturas inicialmente compreendidas entre 0 e 30°C, de preferência entre 0-5°C, durante um período de 5 a 60 minutos, de preferência durante um período de 10-15 minutos e depois a uma temperatura de 27°C durante um período de uma a seis horas, de preferência durante duas horas. Após diluição com água extrai-se a mistura de reacção com solventes orgânicos tais como éter de petróleo, clorofórmio, acetato de etilo sendo os extratos, após tratamento com água e agentes de secagem, concentrados e purificados por cromatografia em coluna, excepto no caso dos compostos em que o radical R_2 possui um grupo alcalino em que a mistura de reacção é purificada a partir do solvente orgânico por tratamento com ácido-básico para se obterem os compostos de fórmula Id.

Preparam-se os compostos de fórmula Id em que o radical R_2 representa 3 α ,12 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-3 β ,6 α ,9 α -trimetilpirano[4,3-j][1,2]-benzodioxepin-10-ilo a partir dos compostos de fórmula Ib por tratamento com dihidroartemisinina, de preferência na presença

de um agente catalítico tal como eterato de triflureto de boron em 0°C utilizando um solvente orgânico tal como cloreto de metileno anidro durante um período compreendido entre quinze minutos e uma hora. Isolou-se o produto, a partir da mistura de reacção, por lavagem da mistura de reacção com água e secagem da camada orgânica, filtração e concentração do filtrado no vácuo. Efectua-se a purificação final por cromatografia ultra rápida em coluna utilizando uma coluna de gel de sílica para se obterem os isómeros α e β .

Preparam-se os compostos de fórmula Ie a partir dos compostos de fórmula Ib por tratamento com uma mistura de cloretos ácidos de fórmula R_3COCl , em que o radical R_3 possui a mesma significação anteriormente definida, de preferência na presença de uma base orgânica tal como N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina ou piridina, dando-se preferência a N,N-dimetilaminopiridina num solvente orgânico tal como clorofórmio ou diclorometano a temperaturas compreendidas entre 0-35°C, de preferência entre 27-30°C, durante um período de uma a seis horas, de preferência durante três horas. Dilui-se depois a mistura de reacção com água, extrai-se com um solvente orgânico tal como éter de petróleo e lava-se depois o extrato de éter de petróleo com ácido clorídrico diluído seguido de água e seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se depois. Purifica-se o resíduo por cromatografia para se obterem os compostos de fórmula Ie.

Preparam-se os compostos de fórmula If a partir dos compostos de fórmula Ib tratando-os com um composto de fórmula R_4SO_2Cl , de preferência em piridina, em que o radical R_4 possui a mesma significação anteriormente definida a temperaturas compreendidas entre 50-120°C, de preferência entre 90-100°C, durante um período de uma a seis horas, de preferência durante um período de três horas. Após arrefecimento da mistura de reacção até à temperatura ambiente dilui-se esta mistura com água seguindo-se a sua extracção com solventes orgânicos tais como o acetato de etilo. Lava-se sequencialmente o extrato de acetato de etilo com ácido acético diluído, com água, com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e novamente com água e seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se depois

após filtração para se obter o resíduo que se purifica por cromatografia sobre gel de sílica de modo a se obterem os compostos de fórmula If.

Preparam-se os compostos de fórmula Ig a partir dos compostos de fórmula Ib por tratamento destes compostos com compostos de fórmula R_5NCX , numa base orgânica tal como trietilamina, dietilamina, benzilamina, N,N'-dimetilpiridina ou piridina, de preferência em piridina, em que o símbolo X representa o átomo de O ou o átomo de S e em que o radical R_5 possui a mesma significação anteriormente definida a temperaturas compreendidas no intervalo entre 30 e 80°C, de preferência a 60°C, durante um período entre quatro e dezasseis horas, de preferência durante um período de catorze horas. Arrefece-se preferencialmente a mistura de reacção até à temperatura ambiente e dilui-se com água e extrai-se com um solvente orgânico tal como o éter de petróleo, acetato de etilo ou clorofórmio. Separa-se então a camada orgânica, lava-se com ácido clorídrico diluído arrefecido em gelo, lava-se seguidamente com água, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se no vácuo para se obter o resíduo que se purifica de preferência por cromatografia sobre gel de sílica para se obterem os compostos de fórmula Ig.

Os compostos de fórmula Ih, em que os radicais R_6 e R_7 possuem as mesmas significações anteriormente definidas obtêm-se preferencialmente a partir do composto Ic por tratamento deste composto em primeiro lugar com cloreto de tionilo num solvente orgânico tal como acetato de etilo a temperaturas compreendidas entre 0 e 30°C de preferência entre 10-19°C durante um período de meia a uma hora e por tratamento subsequente da mistura com uma amina de fórmula NR_6R_7 em que os radicais R_6 e R_7 possuem as mesmas significações anteriormente definidas. A temperatura da mistura de reacção pode atingir os 60-70°C e ser conservada entre meia a uma hora, Arrefece-se então a mistura de reacção até à temperatura ambiente, dilui-se com água e extrai-se com solvente orgânico tal como o éter de petróleo. Lava-se o extrato orgânico com água, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se para se obter um resíduo que se extrai repetidamente com pentano aquecido para se obter os com-

postos de fórmula Ih.

Preparam-se preferencialmente os compostos de fórmula Ii em que o radical R_1 possui a mesma significação anteriormente definida a partir dos compostos de fórmula Ic por tratamento destes compostos com cloreto de tionilo em acetato de etilo seco à temperatura ambiente durante um período de meia a uma hora seguindo-se-lhe tratamento da mistura com piridina em acetato de etilo, a temperaturas compreendidas entre 0 e 5°C durante quinze minutos e depois com álcoois de fórmula R_1OH , em que o radical R_1 possui a mesma significação anteriormente definida, conservando-se a temperatura entre 0 e 5°C durante mais uma hora. Extrai-se então a mistura de reacção com um solvente orgânico tal como cloreto de metileno e lava-se o extrato com água, com ácido clorídrico diluído e novamente com água e depois concentra-se após secagem sobre agentes tais como sulfato de sódio. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia ultra-rápida usando um absorvente tal como o gel de sílica e um eluente tal como clorofórmio, acetato de etilo para se obterem os compostos de fórmula Ii.

Os compostos de fórmula Ij em que os radicais R_8 e R_9 representam o grupo carboxi preparam-se preferencialmente a partir dos compostos de fórmula Ia por tratamento destes compostos com uma mistura de compostos de fórmula $CH_2R_8R_9$, em que os radicais R_8 e R_9 possuem as mesmas significações anteriormente definidas, piridina e piperidina e aquecendo a mistura resultante entre 60 e 100°C, de preferência a 80°C, durante um período entre 10 e 24 horas, de preferência 16 horas. Trata-se a mistura de reacção ao arrefecer com ácido clorídrico diluído, extrai-se com éter de petróleo e o extrato orgânico após lavagem com água e secagem sobre sulfato de sódio é concentrado sendo o resíduo obtido purificado por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica para se obterem os compostos de fórmula Ij.

Preparam-se preferencialmente os compostos de fórmula Ij em que o radical R_8 representa um átomo de hidrogênio e o radical R_9 possui a significação anteriormente definida a partir dos compostos de fórmula Ia por tratamento destes compostos com fosfonio-iletos de fórmula $Ph_3P=CHR_9$ em que o

radical R₉ possui a significação anteriormente referida, à temperatura ambiente durante duas horas. Isola-se o produto por diluição com água seguindo-se-lhe a extracção com clorofórmio. Concentra-se o extrato de clorofórmio e obtém-se um resíduo que é purificado por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica utilizando clorofórmio como eluente para se obter o composto desejado de fórmula Ij.

Os compostos da presente invenção podem ser de grande utilidade na quimioterapia da malária e das infecções víricas dos seres humanos. Demonstraram possuir uma actividade antimalárica que varia entre o moderado e o excelente contra as estirpes sensíveis e resistentes à cloroquina da malária.

Podem administrar-se os compostos de fórmula I de diferentes modos, preferencialmente, por via oral ou parenteral em doses que variam entre 2,5 a 100 mg/kg do peso corporal. Dá-se preferência às formas de dosagem unitária de fármacos antimaláricos tais como drageias ou cápsulas para administração oral ou soluções e suspensões, respectivamente para injeções contendo cada uma delas entre 100 a 400 mg de ingrediente activo. Administram-se estas formas de dosagem unitária de uma a três vezes por dia dependendo da situação do paciente.

Para administração oral podem utilizar-se especialmente comprimidos, drageias, cápsulas, pós ou grânulos que contêm o ingrediente activo conjuntamente com os veículos usuais, adjuvantes e/ou excepiantes tais como o amido, a celulose em pó, o talco, o estearato de magnésio, o açúcar, a gelatina, o carbonato de cálcio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelulose ou substâncias idênticas.

Para administração parenteral especialmente para injeção intramuscular pode utilizar-se suspensões esterilizadas como por exemplo suspensões oleosas preparadas com óleo de sésamo, óleo vegetal, óleo de rícino ou triglicéridos de síntese utilizando-se eventualmente e em simultâneo substâncias activas de superfície tais como ésteres de ácido gordo de sorbitano. Para além disso também se podem utilizar suspensões aquosas preparadas por exemplo utilizando ésteres de ácidos gordos de sorbitano etóxilados eventualmente com a adição de espessantes tais como polietilenoglicol ou carboximetil-celu

lose.

Estimativa Biológica-Metodologia

A. Para a actividade Antimalária

Seguiu-se a estimativa da actividade dos esquizontes sanguíneos Raether e Fink [W.H.O. Report on the Scientific Working Group on the Chemotherapy in Malaria, TDR/Chemal 3rd Review, 85.3, Genova, 3-5 June 1985 and references contained therein].

Ratos: Efectuaram-se todos os ensaios em ratos suíços, escolhidos de modo aleatório entre ratos machos e ratos fêmeas, obtidos a partir do Hoechst India Limited Breeding House at Mulund, Bombay. Os animais encontravam-se isentos de *Eperythrozoon coccoides*. Foi fornecido aos animais agregados alimentares e água à descrição e conservaram-se a uma temperatura ambiente, compreendida entre 22-25°C.

Parasitas: Obtiveram-se a partir do London School of Hygiene e Tropical Medicines o plasmódio berghei K-173 estirpe sensível ao fármaco e berghei (NS) moderadamente resistente à cloroquina. As estirpes produziram infecções letais em 1×10^7 glóbulos vermelhos parasitados por rato, quando inoculadas quer por via intraperitoneal quer por via intravenosa, num período compreendido entre 6 e 7 dias após a infecção.

Administração de compostos: Administraram-se os compostos por via oral ou por via subcutânea assim como de acordo com os métodos descritos por Raether and Fink [W.H.O. Report of the Scientific Working Group on the Chemotherapy in Malaria, TDR/Chemal 3rd Review, 85.3, Geneva, 3-5 June 1985 and references contained therein].

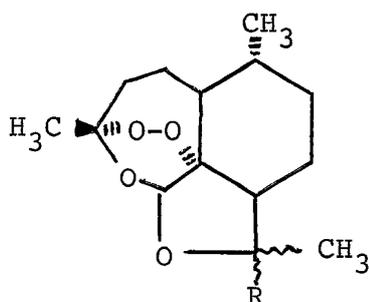
Homogeneizaram-se os compostos da presente invenção em óleo de Kardi duplamente refinado ou óleo de amendoim ou óleo de milho com uma ou duas gotas de monoleato de polioxietilenosorbitano (^(R)Tween-80, Sigma Chaniaallo, England) e utilizaram-se suspensões para se efectuarem inoculações subcutâneas nos ratos. Administraram-se os fármacos durante 5 dias. Administrou-se a primeira dosagem 2 horas após a infecção (D + 0)

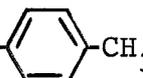
seguido de D + 1, D + 2, D + 3 e D + 4.

Observação dos ratos tratados: Prepararam-se os esfregaços de sangue a diferentes intervalos de tempo desde, D + 4 e continuou-se até D + 28. Efectuaram-se os esfregaços a partir de sangue retirado da extremidade terminal da cauda e coraram-se com Giemsa. Os ratos que se encontravam isentos de berghei em D + 28, foram considerados completamente curados.

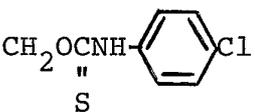
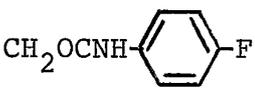
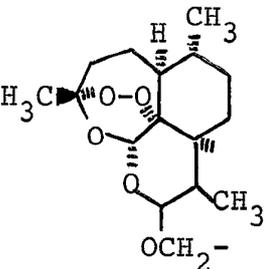
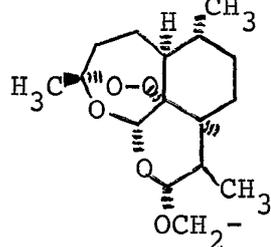
Indicam-se no Quadro 2 os resultados obtidos com os compostos de fórmula I, da presente invenção.

Quadro 2



	Dose	Via	Actividade	
			Nº de animais curados/tratados	Nº de animais curados/tratados
			D + 7	D + 28
CHO	25	s.c.	4/4	4/4
CH ₂ OCH ₂ C≡CH	10	s.c.	6/6	2/6
CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	5	s.c.	6/6	6/6
CH ₂ OSO ₂ -  -CH ₃	5	s.c.	5/6	1/6

Quadro 2 (cont.)

	Dose mg/kg x 5	Via	Actividade	
			Nº de animais curados/ tratados	Nº de animais curados/ tratados
			D + 7	D + 28
	5	s.c.	12/12	12/12
	2.5	s.c.	6/6	3/6
	25	p.o.	6/6	6/6
	5	s.c.	5/5	6/6*)
	2.5	s.c.	5/5	2/5*)
	25	p.o.	5/5	5/5*)
	5	s.c.	6/6	6/6
	2.5	s.c.	12/12	12/12
	1.25	s.c.	11/11	9/11
	25	p.o.	6/6	5/6
	5.0	s.c.	8/8	8/8*)
	2.5	s.c.	8/8	7/8*)
	5	s.c.	5/5	5/5
	2.5	s.c.	5/5	5/5
	25	p.o.	6/6	
	5	s.c.	6/6*)	
	2.5	s.c.	6/6*)	

B. Para Actividade Antivírica

Provocou-se a infecção em ratos Suíços (25 g de peso corporal) quer por via intravenosa quer por via intraperitoneal com vírus de leucémia de Friend a partir de soro de ratos previamente infectados diluído (1:50) com solução salina de tampão Dulbecco esterilizado.

Administraram-se os compostos quer por via subcutânea quer por via intramuscular por via oral ou por via intraperitoneal. Iniciou-se o tratamento dois dias antes de se efectuar a infecção e prolongou-se durante mais 8 dias após a infecção. Efectuou-se a autópsia 2 dias após ter-se terminado a administração do fármaco.

Ensaíram-se os compostos contra a infecção provocada pelo vírus da leucémia de Friend em ratos e estes compostos mostraram possuir uma actividade numa dose compreendida entre 1 e 5 mg/rato/dia durante 10 dias. A redução do peso esplênico em comparação com o dos controlos não tratados infectados foi considerada como actividade. Os resultados indicam que estes compostos são activos contra o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no homem.

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção mas não limitam de modo algum o âmbito da mesma.

EXEMPLO 1

3 α ,11 α -Epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-9-bromo-10-hidroxi-3 β ,6 α ,9-trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina

Adicionou-se água a uma solução de 3 α ,12 α -Epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,12 β ,12a-deca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepin-9-eno (1,0 g) em tetracloreto de carbono (100 ml). A esta solução agitada adicionou-se bromina líquida, gota a gota, com um tubo capilar até acor pálida da bromina se tornar persistente. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 1 hora. Diluiu-se a mistura de reacção com tetracloreto de carbono (100 ml), lavou-se com água, secou-se

(Na₂SO₄) e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o sólido obtido por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura de acetato de etilo/clorofórmio proporcionou o produto após a concentração dos eluentes, p.f. 124-125°C (d) rendimento 79%.

EXEMPLO 2

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxaldeído

A uma solução de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,10,12 β ,12 α -dodeca-hidro-9-bromo-10-hidroxi-3 β ,6 α ,9-trimetilpirano-[4,3-j][1,2]benzodioxepina (0,19 g) em clorofórmio (5 ml), adicionou-se diazabicycloundeceno (DBU, 0,2 ml), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reação durante 45 minutos, removeu-se depois o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando clorofórmio como eluente para se obterem 0,13 g do composto em epígrafe nas poucas frações que se eluíram em primeiro lugar; p. f. 100°C, rendimento 85%.

EXEMPLO 3

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução do composto 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8 α ,9,11,11 α -undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxaldeído (1,0 g) em etanol (60 ml), adicionou-se hidreto de bromo (0,1 g). Agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos. Adicionou-se então cloreto de amônio em solução aquosa para decompôr o excesso de NaBH₄. Removeu-se o etanol no vácuo e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 25 ml). Lavou-se o extrato combinado de diclorometano com água, com uma solução aquosa de cloreto de sódio, secou-

-se (Na_2SO_4) e removeu-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica utilizando 8% de acetato de etilo em clorofórmio como eluente para se obter o produto, p.f. 135-136°C; rendimento 72%.

EXEMPLO 4

Ácido $3\alpha, 11\alpha$ -epoxi-3,4,5,5a $\alpha, 6, 7, 8, 8a, 9, 11, 11a$ -undeca-hidro- $3\beta, 6\alpha, 9$ -trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxílico

A uma solução agitada do composto $3\alpha, 11\alpha$ -epoxi-3,4,5,5a $\alpha, 6, 7, 8, 8a, 9, 11, 11a$ -undeca-hidro- $3\beta, 6\alpha, 9$ -trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxaldeído (0,9 g) em etanol (5 ml) adicionou-se uma solução de nitrato de prata (1,8 g) em água (3,0 ml). A esta mistura de reacção agitada adicionou-se, gota a gota, uma solução de hidróxido de sódio (0,4 g) em água (2,0 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante mais 2 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se depois o resíduo e lavou-se com 5,0 ml de uma solução aquosa de álcool. Removeu-se o álcool a partir do filtrado combinado no vácuo. Diluiu-se a camada aquosa com água e extraiu-se com clorofórmio (2 x 10 ml). Acidificou-se então a camada aquosa com ácido acético. A extração da camada acidificada seguida da concentração do extrato e da cristalização a partir de éter isopropílico - éter de petróleo, proporcionou o composto em epígrafe; 0,72 g (75,79 %) p.f. 166-167°C.

EXEMPLO 5

$3\alpha, 11\alpha$ -Epoxi-3,4,5,5a $\alpha, 6, 7, 8, 8a, 9, 11, 11a$ -undeca-hidro-(2-propionoxi)metil- $3\beta, 6\alpha, 9$ -trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

A uma suspensão agitada, arrefecida em gelo, de NaH (20 mg) em DMF (0,5 ml) adicionou-se brometo de propargilo (0,1 ml) e $3\alpha, 11\alpha$ -epoxi-3,4,5,5a $\alpha, 6, 7, 8, 8a, 9, 11, 11a$ -undeca-hidro-9-hidroximetil- $3\beta, 6\alpha, 9$ -trimetilfurano[3,4-j][1,2]

benzodioxepina (60 mg). Fez-se subir lentamente a temperatura da mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Adicionou-se então à mistura de reacção água e extraiu-se o produto em éter de petróleo (60-80°C). Purificou-se o produto obtido por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica; p.f. 150°C, rendimento 71%. Prepararam-se de modo idêntico os compostos seguintes, utilizando-se o halogeneto adequado em vez de brometo de propargilo.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(N,N-di-etilaminoetoxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 47%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(2-propenoxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina na forma de um óleo, rendimento 45%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(3-fenil-2-propeniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 42%.

EXEMPLO 6

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(cloroacetoxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,3-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução agitada de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 g) em clorofórmio à temperatura ambiente, adicionou-se cloreto de cloroacetilo (0,1 ml). Agitou-se a mistura resultante durante 20 minutos e adicionou-se depois 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-hidroximetil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina (0,07 g). Agitou-se a mistura de reacção durante mais 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reacção e extraiu-se o produto em éter de petróleo. Lavou-se o extrato de éter de petróleo com HCL diluído, com água, e secou-se sobre (Na₂SO₄) e removeu-se o solvente. Purificou-se então o produto por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica e obteve-se o referido produto sob a forma de um óleo, rendimento 42%.

Prepararam-se de modo idêntico os com-

postos que se seguem utilizando os cloretos ácidos adequados em vez de cloreto de cloroacetilo.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-clorobutiriloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 35%.

EXEMPLO 7

Preparação de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-metilsulfoniloximetil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

Aqueceu-se a 90-100°C, durante 3 horas, uma mistura de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-hidroximetil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina (0,06 g) e cloreto de metilsulfonilo (0,1 ml) em piridina (0,3 ml). Arrefeceu-se então a mistura de reacção, diluiu-se com água e extraiu-se o produto com acetato de etilo. Lavou-se o extrato de acetato de etilo com ácido acético diluído, com água, com solução aquosa de bicarbonato de sódio, com água, e secou-se (Na₂SO₄) e removeu-se o solvente para se obter um óleo. Purificou-se o produto por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica.

Prepararam-se de modo idêntico os ésteres de sulfonato que se seguem, utilizando cloretos de sulfonilo adequados em vez de cloretos de metilsulfonilo.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(p-toluenosulfoniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 33%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(fenilsulfoniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 27%.

EXEMPLO 8

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4cloro

fenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

Aqueceu-se a 60°C, durante 14 horas, uma mistura de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-hidroxi-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina (0,1 g) e 4-clorofenilisotiocianato (0,15 g) em piridina. Arrefeceu-se depois a mistura de reacção, diluiu-se com água e extraiu-se com éter de petróleo (60-80°C). Lavou-se o extrato combinado com HCL diluído e arrefecido em gelo, com água, e secou-se (Na₂SO₄) e removeu-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica, p.f. 89-90°C, rendimento 65%.

Prepararam-se de modo idêntico os compostos que se seguem utilizando o isocianato ou o isotiocianato adequado em lugar de 4-clorofenilisotiocianato.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-clorofenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, p.f. 160°C, rendimento 42%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-fluorofenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, p.f. 79-80°C, rendimento 37%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(2-propenilaminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 23%.

EXEMPLO 9

Preparação de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-trifluorometilfenilmetilaminocarboxamido)-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução agitada do composto ácido 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5 α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxílico (0,07 g) em acetato de etilo seco (2,5 ml), adicionou-se, gota a gota, cloreto de tionilo (0,1 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante um período compreendido entre meia e uma hora e depois

adicionou-se uma solução de 4-trifluorometilbenzilamina (0,2 ml) em acetato de etilo seco (2 ml), arrefecendo a mistura de reacção num banho de água gelada. Agitou-se a mistura de reacção durante mais meia hora a 60-70°C, adicionou-se água, e extraiu-se o produto com éter de petróleo (60-80). Lavou-se repetidamente com água o extrato combinado, secou-se e removeu-se o solvente. O resíduo obtido foi repetidamente extraído com n-pentano quente para se obter o produto amida, p.f. 170-172°C, rendimento 25%.

Prepararam-se de modo idêntico as amidas que se seguem utilizando as amins adequadas em lugar de 4-trifluorometilbenzilamina.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(N-morfolinoil)-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, na forma de um óleo, rendimento 43%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(N-metilpiperazinoil)-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina, p.f. 93°C, rendimento 43%.

EXEMPLO 10

Preparação de 2-cloroetil 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato

A uma solução agitada do composto ácido 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxílico (0,05 g) em acetato de etilo seco (2 ml), adicionou-se, gota a gota, cloreto de tionilo (0,1 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante um período compreendido entre meia e uma hora e depois adicionou-se uma solução de piridina (0,2 ml) em acetato de etilo seco com arrefecimento. Agitou-se a mistura de reacção durante 15 minutos e depois adicionou-se 2-cloroetanol (0,2 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante mais 1 hora, adicionou-se água, e extraiu-se o produto com diclorometano. Lavou-se o extrato com água, com HCL diluído e arrefecido, novamente com água e se

cou-se (Na_2SO_4) e removeu-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica, p.f. 112°C , rendimento 46%.

Prepararam-se de modo idêntico os ésteres que se seguem utilizando o álcool adequado em vez de 2-cloroetanol.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato de 2-propenilo, na forma de um óleo, rendimento 38%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato de 2-bromoetilo, na forma de um óleo, rendimento 47%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato de 3-cloropropilo, na forma de um óleo, rendimento 24%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato de etilo, na forma de um óleo, rendimento 29%.

3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxilato de 8-cloroctilo, na forma de um óleo, rendimento 21%.

EXEMPLO 11

Preparação de 1-(3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano-[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-il)-2,2'-dicarboetoxietileno

Aqueceu-se com agitação, até 80°C , durante 16 horas, uma mistura de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxaldeído (0,08 g), malonato de dietilo (0,3 ml), piridina (0,3 ml), e piperidina (1,0 ml). Arrefeceu-se a mistura de reação, tratou-se com HCL diluído e depois extraiu-se com éter de petróleo (60-80). Lavou-se o extrato com água, secou-se (Na_2SO_4) e removeu-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica para se obter

o composto em epígrafe, na forma de um óleo, rendimento 22%.

EXEMPLO 12

Preparação do composto 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(cis-4-trifluorometilestiril)-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução agitada de brometo trifenil-p-trifluorometilbenzil-fosfórico (0,18 g) em tetra-hidrofurano seco (2 ml), adicionou-se hidreto de sódio (0,03 g). Agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se então o composto 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano-[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-carboxaldeído (5) (0,09 g) ao ileto de fosfónio anterior e, agitou-se a mistura de reacção durante mais 2 horas, Adicionou-se, então, água à mistura de reacção e extraiu-se o produto com clorofórmio. O resíduo obtido, a partir da concentração do extrato de clorofórmio, foi purificado por cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica utilizando como eluente clorofórmio, e obteve-se em primeiro lugar o produto na posição trans com um rendimento de 9%. A eluição posterior proporcionou ao produto cis com um rendimento de 26%.

Seguindo igualmente as situações anteriormente descritas e utilizando fosfonoacetato de trietilo em lugar de brometo de trifenil-p-trifluorometil-benzil-fosfónio de trifenilo, obteve-se o composto cis-1-(3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-il)-2-carboetoxietileno, na forma de um óleo, rendimento 54%.

EXEMPLO 13

Preparação do composto 3 α ,12 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a α ,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-10 α -[3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxep-

pin-9-metileno]oxi-3 β ,6 α ,9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução de di-hidroartemisinina (0,490 g; 1,70 mmoles) e de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-hidroximetil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina (0,350 g; 1,23 mmoles) em cloreto de metileno seco (70,0 ml), adicionou-se, gota a gota, a 0°C, eterato de trifluoreto de boro (0,2 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante 15 minutos e depois lavou-se com água. Separou-se a camada orgânica, secou-se, filtrou-se e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo obtido após concentração por cromatografia ultra-rápida utilizando uma coluna de gel de sílica para se obter o produto, p.f. 100°C, rendimento 21%.

EXEMPLO 14

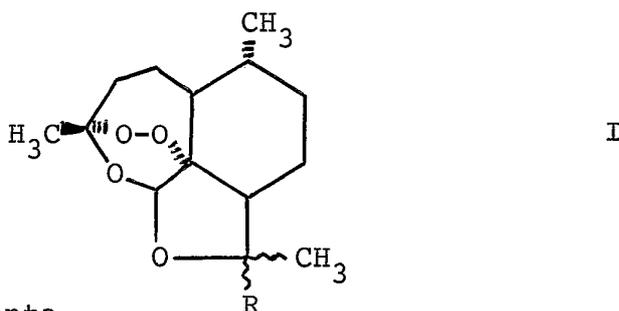
Preparação do composto 3 α ,12 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,10,12 α ,12a-dodeca-hidro-10 β -[3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-metileno]oxi-3 β ,6 α ,9 β -trimetilpirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina

A uma solução de di-hidroartemisinina (0,490 g; 1,70 mmoles) e de 3 α ,11 α -epoxi-3,4,5,5a α ,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-hidrometil-3 β ,6 α ,9-trimetilfurano[3,4-j][1,2]benzodioxepina (0,350 g; 1,23 mmoles) em cloreto de metileno seco (70,0 ml), adicionou-se, gota a gota, a 0°C, eterato de trifluoreto de boro (0,2 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante 15 minutos e depois lavou-se com água. Separou-se a camada orgânica, secou-se, filtrou-se e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo obtido após concentração por cromatografia ultra-rápida utilizando uma coluna de gel de sílica. Puseram-se de parte as primeiras fracções de α -isómero. A eluição seguinte proporcionou as fracções que continham o composto em epígrafe sob a forma de um produto puro, p.f. 154-156°C, rendimento 34%.

REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I,



em que R representa

CHO,

COOR₁,

em que R₁ representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquini-
lo, alquinilo substituído;

CH₂OR₂,

em que R₂ representa um átomo de hidrogênio, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alqui-
nilo substituído, di-alquil-amino-alquilo ou 3a,12a-epoxi-3,4,
5,5a α ,6,7,8,8a,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-3 β ,6a,9 β -trimetil-pira-
no[4,3-j][1,2]benzodioxepin-10-ilo ou um grupo COR₃, em que
R₃ representa um grupo alquilo, alquilo substituído ou um grupo
SO₂R₄, em que R₄ representa um grupo alquilo ou arilo, ou um
grupo CNR₅R₅' , em que X representa O ou S,

X

R₅ representa hidrogênio,

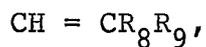
R₅' representa um grupo alquilo ou arilo ou

NR₅R₅' representa heterociclo;

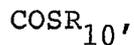
CONR₆R₇,

em que R₆ representa hidrogênio, aralquilo, R₇ representa hidro-
gênio, alquilo, arilo, aralquilo ou R₆ e R₇ em conjunto com o
átomo de azoto ao qual estão ligados formam um heterociclo o
qual pode conter um heteroátomo adicional e é opcionalmente

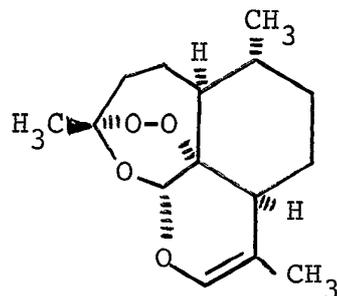
substituído num ou mais sítios;



em que R_8 representa hidrogênio, carboxi-alquilo e R_9 representa carboxi-alquilo, arilo ou heterociclo;

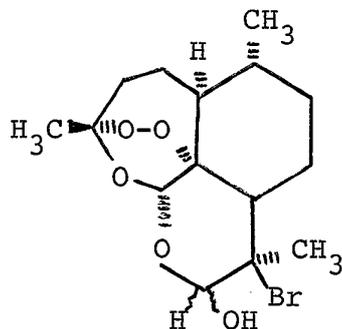


em que R_{10} representa alquilo, alquilo substituído ou arilo; e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, caracterizados por se tratar um composto de fórmula II



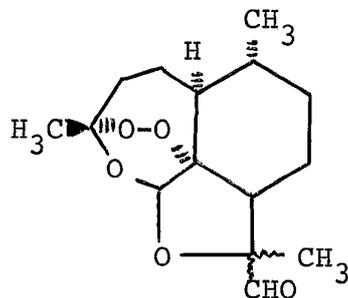
II

com um agente de bromação e se hidrolisar subsequentemente um composto de fórmula III



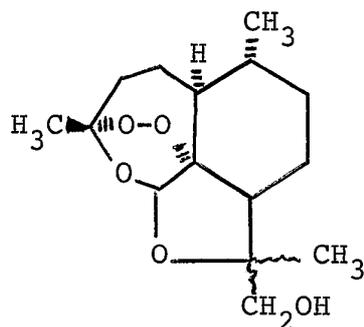
III

o qual para a preparação de compostos de fórmula Ia



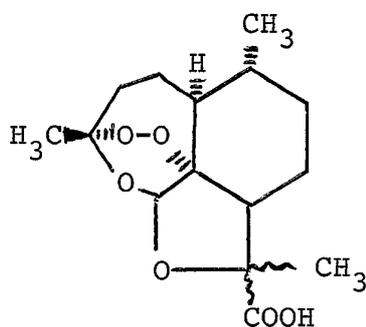
Ia

é tratado com uma base orgânica, ou por, para a preparação de compostos de fórmula Ib



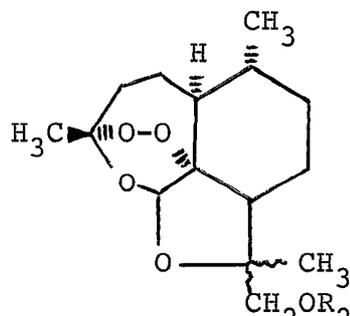
Ib

se tratar compostos da fórmula Ia com um agente redutor, ou por para a preparação de compostos Ic



Ic

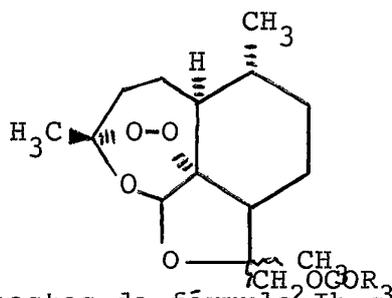
se tratar compostos da fórmula Ia com um agente de oxidação ou por para a preparação de compostos de fórmula Id



Id

se alquilar compostos de fórmula Ib ou se fazerem reagir com di-hidro-artemisinina,

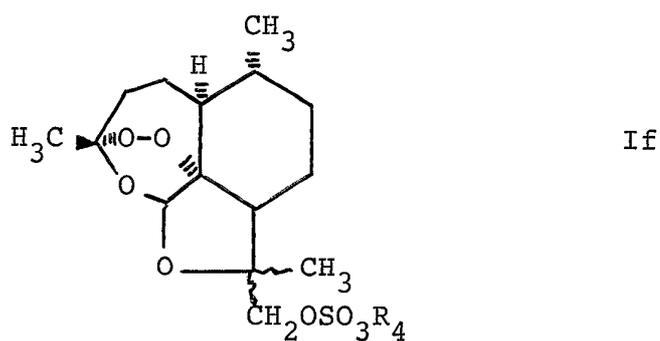
ou por para a preparação de compostos de fórmula Ie



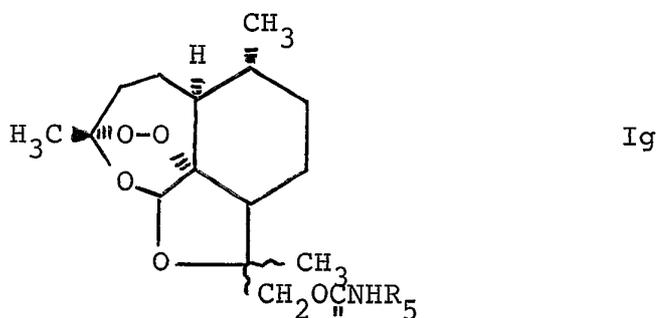
Ie

se tratar compostos da fórmula Ib com cloretos ácidos da fórmula R_3COCl ,

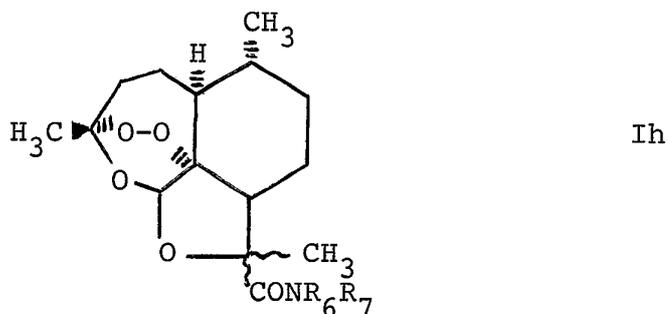
ou por para a preparação de compostos If



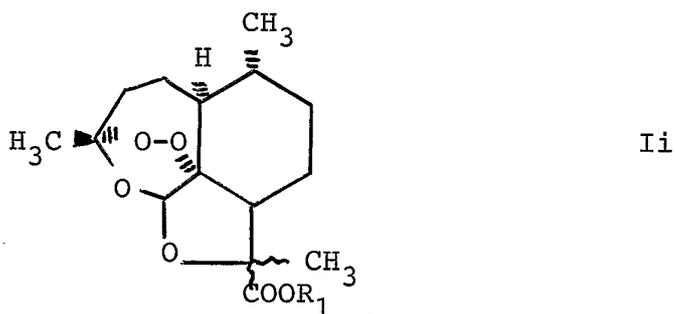
se fazer reagir compostos da fórmula Ib com compostos de fórmula R_4SO_2Cl ou por para a preparação de compostos de fórmula Ig



se fazer reagir compostos da fórmula Ib com compostos da fórmula R_5NCX , ou por para a preparação de compostos da fórmula Ih

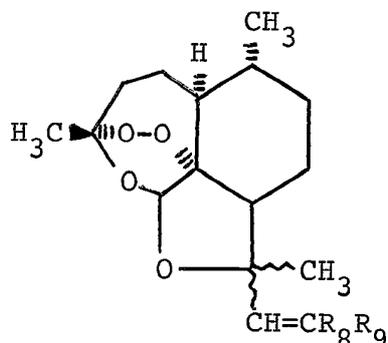


se fazer reagir compostos da fórmula Ic com cloreto de tionilo e subsequentemente com compostos da fórmula NR_6R_7 , ou por para a preparação de compostos da fórmula Ii



se fazer reagir compostos de fórmula Ic com cloreto de tionilo

e subsequentemente com um composto da fórmula R_1OH ou por para a preparação de compostos de fórmula Ij



Ij

em que R_8 e R_9 representam carbetoxi, se tratar um composto da fórmula Ia com compostos da fórmula $CH_2R_8R_9$ ou por para a preparação de compostos da fórmula Ij, em que R_8 representa hidrogênio e R_9 representa carbo-alquilo, arilo ou um heterociclo, se tratar um composto da fórmula Ia com compostos da fórmula $Ph_3P=CHR_9$,

possuindo os substituintes de R_1 a R_9 - quando não especialmente definido - os mesmos significados que na fórmula I.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R representar CHO ou CH_2OR_2 , em que R_2 é hidrogênio, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, di-alquil-amino-alquilo ou 3a,12a-epoxi-3,4,5aa,6,7,8,8aa,9,10,12 β ,12a-dodeca-hidro-3 β ,6a,9 β -trimetil-pirano[4,3-j][1,2]benzodioxepin-10-ilo ou um grupo COR_3 , em que R_3 representa um grupo alquilo, alquilo substituído, ou um grupo SO_2R_4 , em que R_4 representa um grupo alquilo ou arilo, ou um grupo CNR_5R_5' , em que X representa O ou S.

- 33 -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se obter

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-formil-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzo-dioxepina,

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(2-propinoxi)metil-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzo-dioxepina,

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(2-propenoxi)metil-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(p-tolueno-sulfoniloxi)metil-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-clorofenil-aminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6a,9-trimetil-furano-[3,4-j][1,2]benzodioxepina,

3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-9-(4-fluorofenil-aminotiocarboniloxi)metil-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepina,

3a,12a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8aa,9,10,12 β ,12a-dodecahidro-10a-[3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-metilen]oxi-3 β ,6a,9 β -trimetil-pirano-[3,4-j][1,2]benzodioxepina e

3a,12a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8aa,9,10,12 β ,12a-dodecahidro-10 β -[3a,11a-epoxi-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,9,10,11,11a-undeca-hidro-3 β ,6a,9-trimetil-furano[3,4-j][1,2]benzodioxepin-9-metilen]oxi-3 β ,6a,9 β -trimetil-pirano[4,3-j][1,2]benzodioxepina.

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo, um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores.

A requerente reivindica a prioridade do
pedido de patente europeia apresentado em 7 de Maio de 1990,
sob o Nº. 90108580.3.

Lisboa, 6 de Maio de 1991.

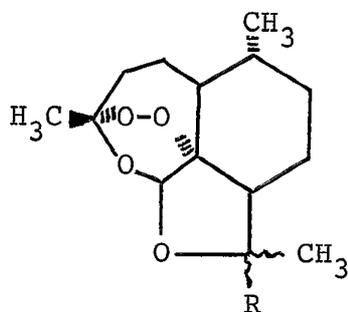
CASIMIRO J. J. SILVA



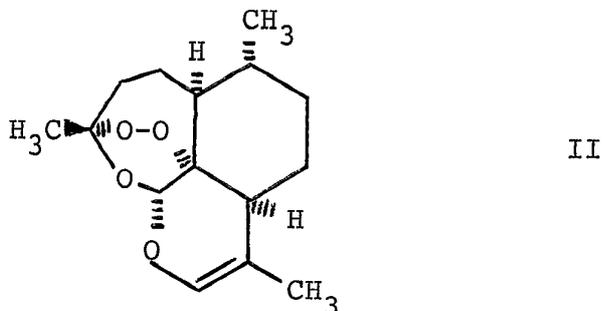
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE 3a,11a-EPOXI-
-3,4,5,5aa,6,7,8,8a,8,11,11a-UNDECO-HIDRO-3β,6a,9-TRIME-
TILFURANO[3,4-j][1,2]-BENZODIOXEPINA SUBSTITUIDOS NA PO-
SIÇÃO 9 E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

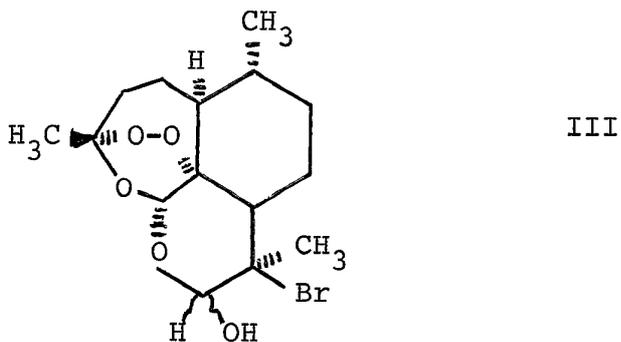
o A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula I,



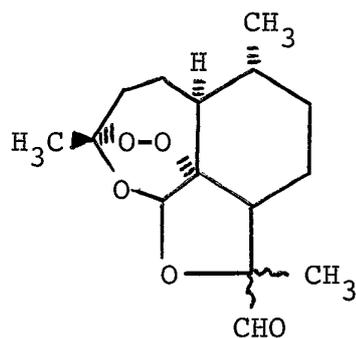
e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, que compreende tratar-se um composto de fórmula II



com um agente de bromação e se hidrolisar subsequentemente um composto de fórmula III

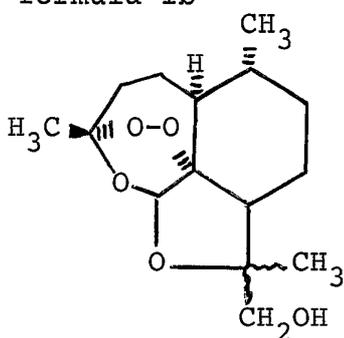


o qual para a preparação de compostos de fórmula Ia



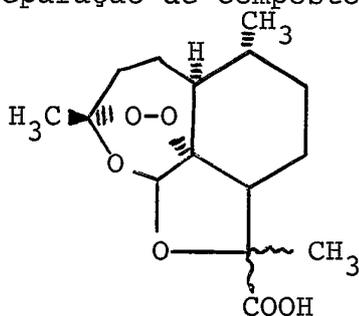
Ia

é tratado com uma base orgânica, ou por, para a preparação de compostos de fórmula Ib



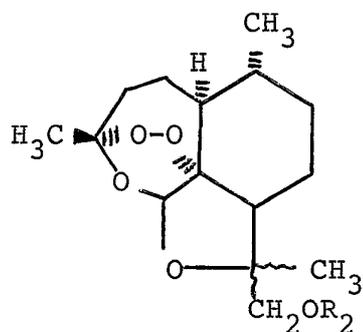
Ib

tratar-se compostos da fórmula Ia, com um agente redutor, ou para a preparação de compostos Ic



Ic

tratar-se compostos da fórmula Ia com um agente de oxidação ou por para a preparação de compostos de fórmula Id



Id

alquilar-se compostos de fórmula Ib ou se fizerem reagir com di-hidro-artemisinina.