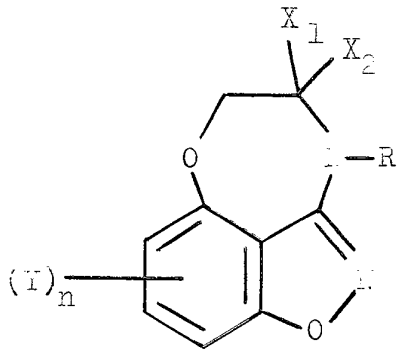
P.I.M: 91314

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Gregory Michael Shutske e Kevin James Kapples, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ISOXAZOLO-BENZOXAZEPINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a isoxazolo-benzoxazepinas que possuem a fórmula I

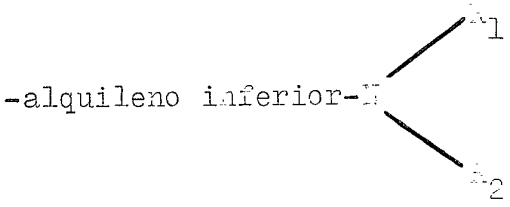


(I)

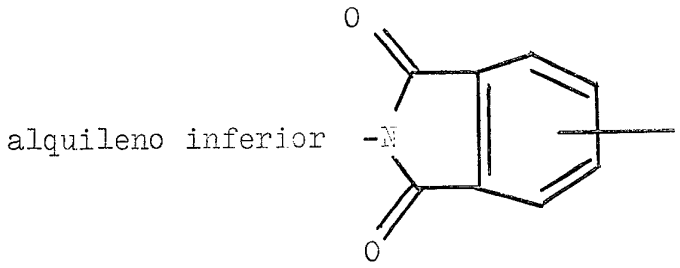
em que X_1 representa H; X_2 representa H ou OH; ou X_1 e X_2 em

M.A.

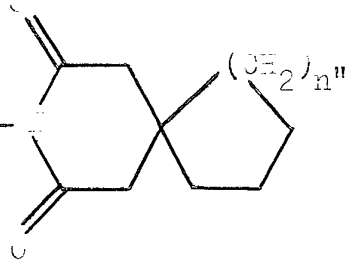
conjunto representam carbonil-oxigénio ou NH; R representa (1) H, (2) alquilo inferior, (3) aril-alquilo inferior, (4) alquinilo inferior, (5) alquenilo inferior, (6)



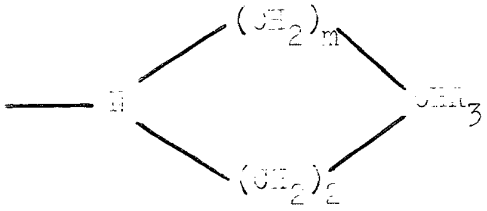
em que R_1 e R_2 representam independentemente (a) H, (b) alquilo inferior, (c) aril-alquilo inferior, (d)



, em que Z representa H, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3, nitro ou amino e n' representa um inteiro compreendido entre 1 e 3;

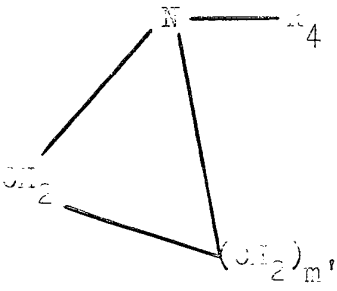
(e) -alquileno inferior 

, em que n" representa um inteiro compreendido entre 1 e 3; ou (f) R_1 e R_2 considerados em conjunto com o átomo de azoto representam piperidino substituído ou insubstituído ou pirrolidino da fórmula

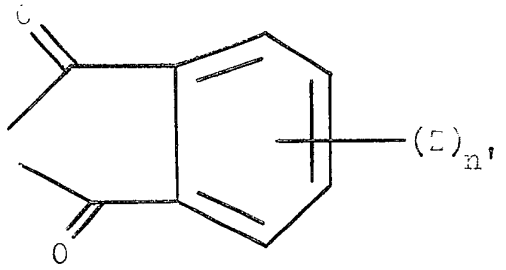


em que R_3 representa H, alquilo inferior ou arilo, e m representa um inteiro 1 ou 2;

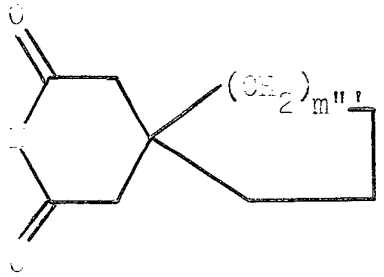
(7)

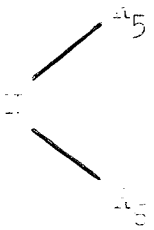
alquileno inferior -  , em que R_4 representa H ou alquilo inferior e m' representa o inteiro 3 ou 4;

(8)

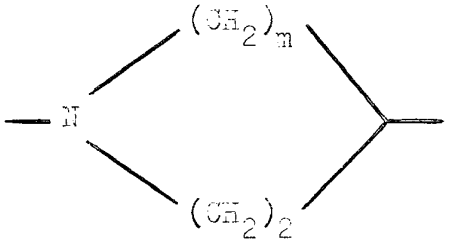
-alquileno inferior - 

em que Z e n' possuem as significações anteriormente definidas;

(9) alquileno inferior -  , em que m"' representa o inteiro 1, 2 ou 3;

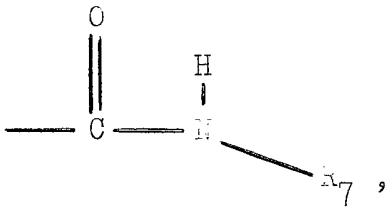
(10) alquinilo inferior —  , em que R_5 e R_6 representam independentemente alquilo inferior, aril-alquilo inferior

ou considerados em conjunto com o átomo de azoto formam um grupo pirrolidino e piperidino substituído ou insubstituído da fórmula



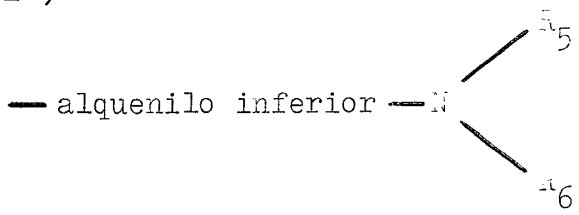
, em que R_3 e m possuem as significações anteriormente definidas;

(11)



em que R_7 representa alquilo inferior, arilo, ou aril-alquilo inferior;

(12)

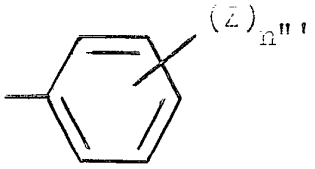


, em que R_5 e R_6 possuem as significações anteriormente definidas e 1 representa H, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3, nitro ou amino e n representa um inteiro compreendido entre 1 e 3.

Ao longo da Descrição e nas reivindicações anexas, uma determinada fórmula química ou uma dada designação abrangerão todos os correspondentes isómeros geométricos, ópticos e estereoisómeros sempre que esses isómeros existam.

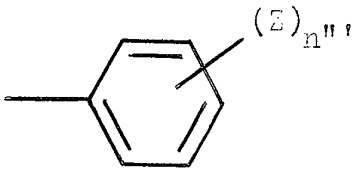
Nas definições anteriores, o termo "inferior" sig-

nifica que o grupo que se está a descrever contem entre 1 e 6 átomos de carbono. O termo "alquilo" refere-se a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, não insaturado, por exemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-butilo, neopentilo, n-hexilo, etc.; o termo "alcoxi" refere-se a um substituinte monovalente constituído por um grupo alquilo ligado através de um átomo de oxigénio do éter possuindo a sua ligação de valência livre a partir do átomo de oxigénio do éter, por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, etc; o termo "arilo" refere-se a um substituinte monovalente tal como por exemplo o fenilo, o-tolui lo, m-metoxi-fenilo, etc,. da fórmula



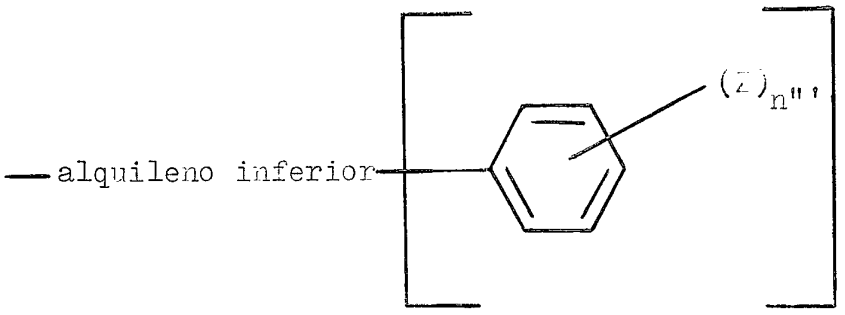
,

em que Z e n"' possuem as significações adiante definidas; o termo "aril-alquilo inferior" refere-se a um substituinte monovalente constituído por um grupo arilo simples, por exemplo fenilo, o-toluilo, m-metoxi-fenilo, etc., da fórmula



, em que Z e n"' possuem as significações

adiante definidas, ou uma diversidade de grupos arilo ligados através de um grupo alquileno inferior possuindo a sua ligação de valência livre a partir de um átomo de carbono do grupo alquileno inferior, possuindo a fórmula

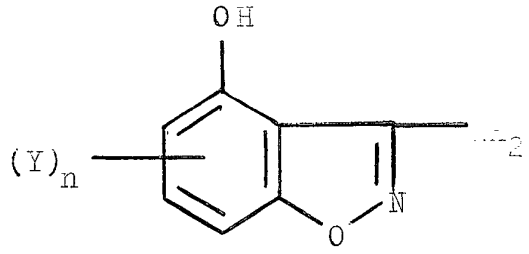


, em que p

representa o inteiro 1 ou 2, em que Z representa hidrogénio, halogéneo, alquilo,inferior, alcoxi inferior, CF_3, NO_2 ou NH_2 e n"' representa um inteiro compreendido entre 1 e 3; o termo "alquileno" refere-se a um radical bivalente do grupo alquilo inferior ramificado ou não ramificado possuindo as suas ligações de valência livre a partir de dois dos seus átomos de carbono terminais, por exemplo, etileno ($-CH_2-CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropileno ($-CH_2-\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-$), etc; o termo "alquinilo" refere-se a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ligação tripla carbono-carbono insaturada, por exemplo $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, etc; o termo "alquenilo" refere-se a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ligação dupla carbono-carbono insaturada, por exemplo $-CH=CH-$, $-CH_2CH=CH-$, $CH_3C\overset{-CH}{\overset{\|}{-}}CH_2-$, etc; e o termo "halogéneo" refere-se a um membro da família do halogéneo constituída por fluor, cloro, bromo e iodo.

Os compostos da presente invenção são preparados conforme se indica a seguir. Os substituintes R, R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2 e Y e os inteiros n, n', n" e n"' possuem as significações anteriormente definidas salvo quando especificado de outro modo.

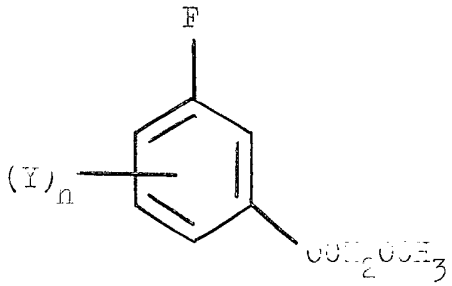
Selecciona-se 1,2-benz-isoxazol da fórmula II,



(II)

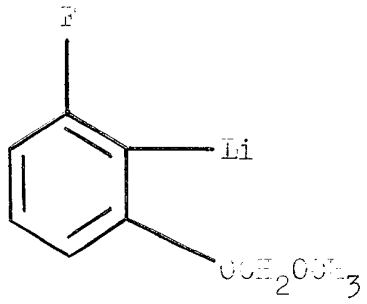
Esses benz-isoxazóis são bem conhecidos e podem ser facilmente obtidos utilizando técnicas químicas convencio-

nais. Por exemplo, faz-se reagir um benzeno substituído por fluor possuindo a fórmula



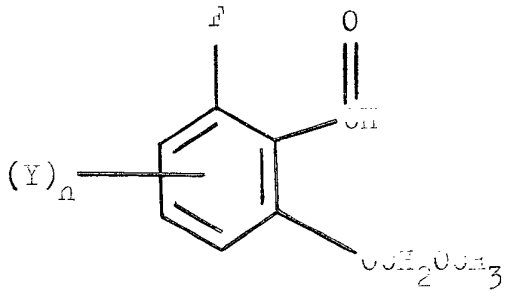
(II(a))

com um alquil-lítio, por exemplo, n-butil-lítio, sob condições padrão de formação de um reagente organo-metálico para proporcionar um reagente de aril-lítio da fórmula



(II(b))

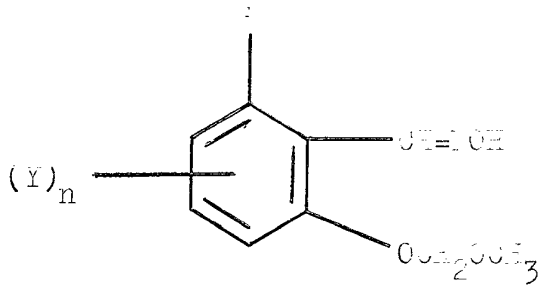
o qual por sua vez se faz reagir com N,N-dimetil-formamida, sob condições normalizadas, como por exemplo num solvente não polar, tal como o tetra-hidrofurano, éter, etc., a uma temperatura compreendida entre -30 e -40°C durante um período de tempo entre 0,5 e 4 horas, para proporcionar um benzaldeído de fórmula (II(c))



(II(c))

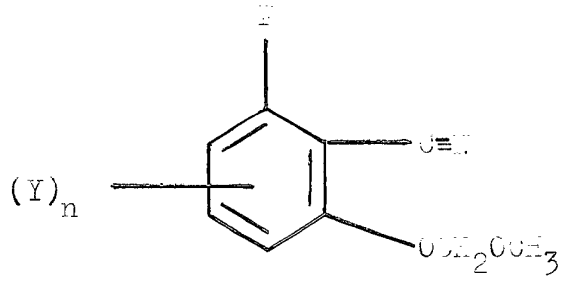
Por sua vez faz-se reagir o composto II(c) com cloridrato de hidroxil-amina sob condições normalizadas para a

formação de oxima, por exemplo num solvente alcalino tal como a piridina, picolina, etc., a uma temperatura entre 30 e 150°C durante um período de tempo entre 0,5 e 5 horas, para proporcionar a oxima



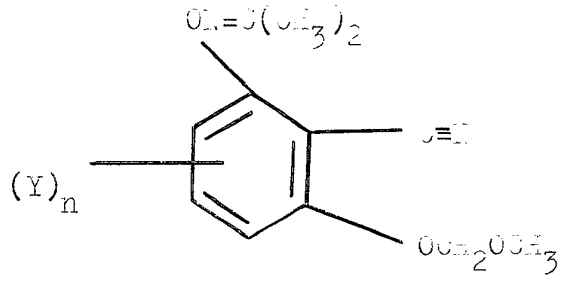
(II(d))

Faz-se reagir o composto II(d) com reagentes convencionais para converter uma oxima num nitrilo. Por exemplo, faz-se reagir o composto II(d) com cloreto de tricloro-acetilo num solvente inerte, por exemplo, cloreto de metileno, benzeno, tolueno, etc, a uma temperatura entre 25 e 120°C durante um período de tempo entre 0,5 e 5 horas, para proporcionar um nitrilo possuindo a fórmula



(II(e))

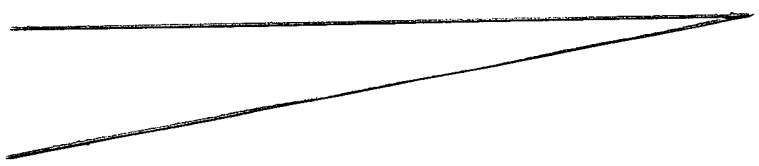
Por sua vez faz-se reagir o composto IIe com o anião potássio da acetona oxima, gerado a partir de butóxido terciário de potássio e de acetona oxima, num solvente como por exemplo o tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, etc, a uma temperatura entre 0 e 50°C durante um período de tempo entre 0,5 e 5 horas, para proporcionar o composto II(f)

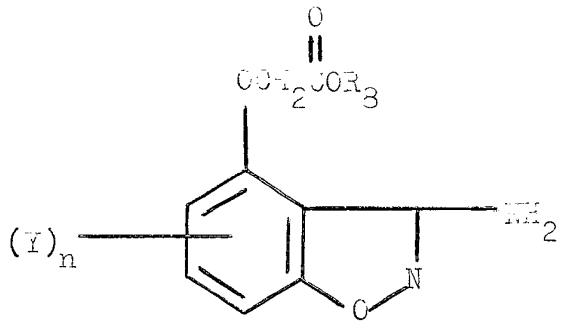


(II(f))

Depois submete-se o composto II(f) a uma desprotecção cataliza da por ácido e ao fecho do anel através da reacção com uma solução etérea saturada de ácido mineral, por exemplo uma solução de HCl ou HBr num solvente polar prótico, por exemplo metanol, etanol, isopropanol, etc, a uma temperatura entre 25 e 80°C durante um período de tempo compreendido entre 1 e 24 horas para proporcionar o Composto II.

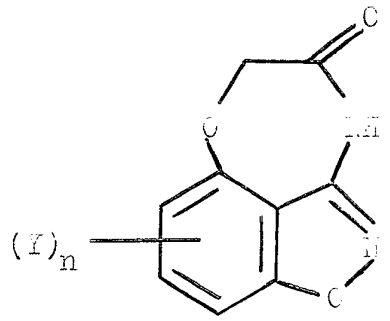
Para se obter um Composto I da presente invenção em que R representa H e X_1 e X_2 em conjunto formam um grupo carbonil-oxigénio $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$, faz-se reagir um composto II com um ester de ácido acético substituído por halogéneo da fórmula $CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OR_8$ (III), em que Hal representa halogéneo e R_8 representa alquilo inferior, sob condições de reacção nucleofílicas convencionais, por exemplo num solvente polar aprótico como a acetona, tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, etc, a uma temperatura entre 25 e 120°C durante 1 a 3 horas, na presença de uma base como o carbonato de potássio ou a trimetil-amina, para proporcionar o composto IV da fórmula





(IV)

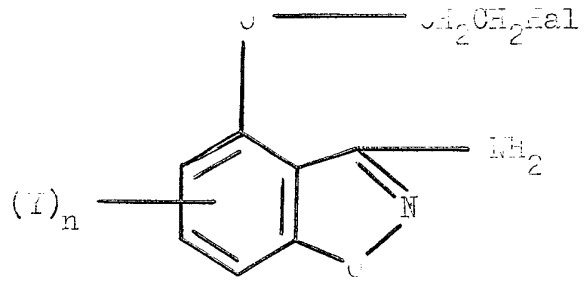
Seguidamente submete-se o composto IV a reacção com um agente de condensação, por exemplo uma base forte tal como NaH, KH, t-butóxido de potássio, etc. sob condições de condensação convencionais, num solvente polar aprótico, por exemplo tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, etc., a uma temperatura entre 0 e 50°C durante 0,5 a 5 horas, para proporcionar o composto V da presente invenção



(V)

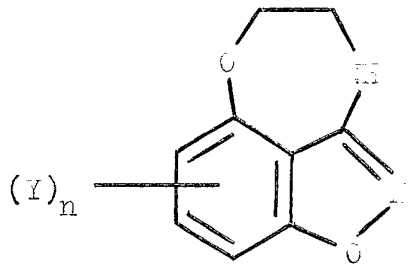
Para se obter um composto I da presente invenção em que R_1 representa H e X_1 e X_2 representam individualmente hidrogénio, faz-se reagir um composto II com di-halo-etano, Hal-CH_2-CH_2-Hal, em que Hal representa halogéneo, sob condições de reacção nucleofílicas convencionais.

Tipicamente efectuou-se a reacção num solvente polar aprótico, por exemplo dimetoxi-etano, tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, etc., a uma temperatura entre 25 e 120°C durante 1 a 3 horas, na presença de uma base tal como K_2CO_3 ou NaH, para proporcionar um composto VI em que Hal representa halogéneo.



(VI)

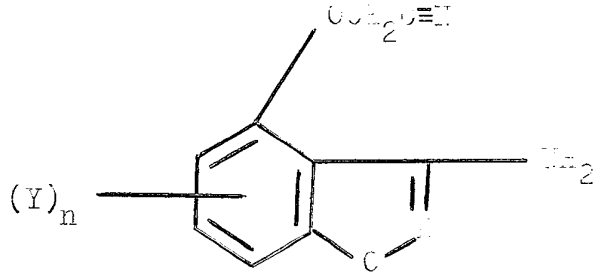
Submete-se o composto VI a condensação com um agente de condensação, conforme anteriormente descrito, para proporcionar um Composto VII da presente invenção



(VII)

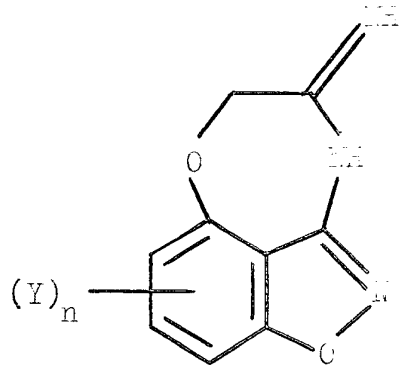
Em alternativa é possível obter um composto VII submetendo um composto V a uma redução do grupo carbonilo por reacção com um agente redutor forte, tal como um hidreto metálico, por exemplo BH_3, ou misturas de hidróxido de alumínio-lítio e de ácido de Lewis, por exemplo $AlCl_3$, utilizando condições convencionais tais como um solvente polar aprótico como por exemplo tetra-hidrofurano, dimetoxi-etano, a uma temperatura entre 25 e 30°C durante 1 a 8 horas.

Para se obter um composto I da presente invenção em que R_1 representa H, X_1 e X_2 em conjunto representam NH, faz-se reagir um composto II com cloro-acetonitrilo na presença de um solvente polar aprótico, por exemplo acetona, THF, DMF, etc., a uma temperatura entre 25 e 120°C durante 1 a 8 horas para proporcionar um composto VIII.



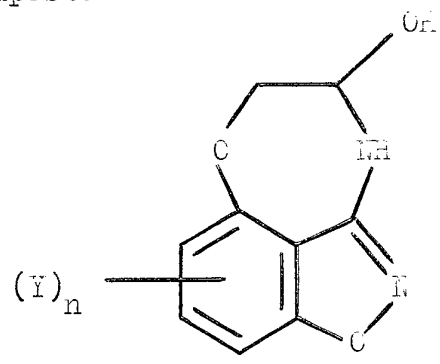
(VIII)

por sua vez submete-se o composto VIII ao fecho do anel por reacção com um agente de condensação, por exemplo NaH, conforme anteriormente descrito, para proporcionar um composto IX da presente invenção



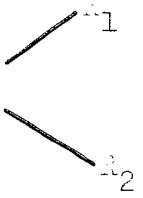
(IX)

Para se obter um composto I da presente invenção em que X_1 representa OH e X_2 representa H, faz-se reagir um composto V com um hidreto metálico, por exemplo $LiAlH_4$, hidreto de bis(2-metoxi-etoxi)alumínio-lítio, etc., num solvente polar tal como éter, tetra-hidrofurano, benzeno, etc., a uma temperatura entre 0 e 25°C durante 0,5 a 5 horas para proporcionar um composto

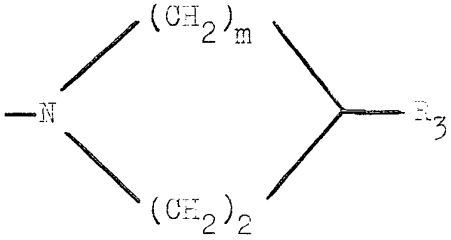
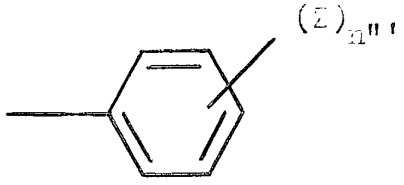


(X)

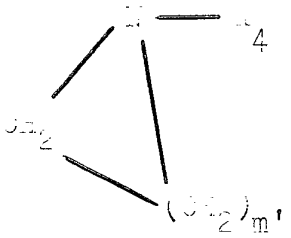
Faz-se reagir os compostos V, VII ou IX com o composto XI, Hal-R_4, em que Hal representa halogéneo e R_4 é seleccionado entre alquilo inferior; aril-alquilo inferior; alquinilo inferior; alquenilo inferior;

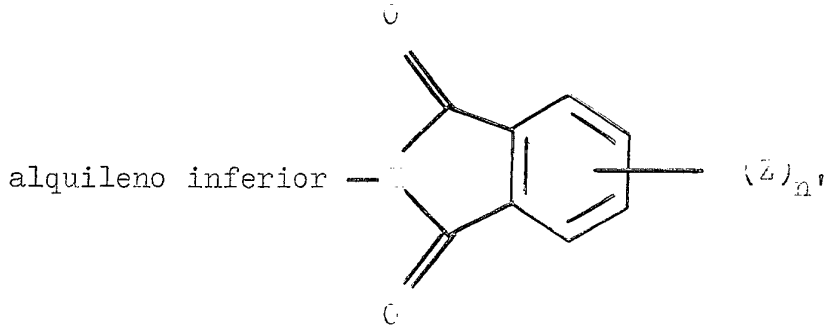
alquileno inferior — N  , em que

R_1 e R_2 representam independentemente H ou alquilo inferior ou R_1 e R_2 considerados em conjunto com o átomo de azoto representam piperidino ou pirrolidino da fórmula

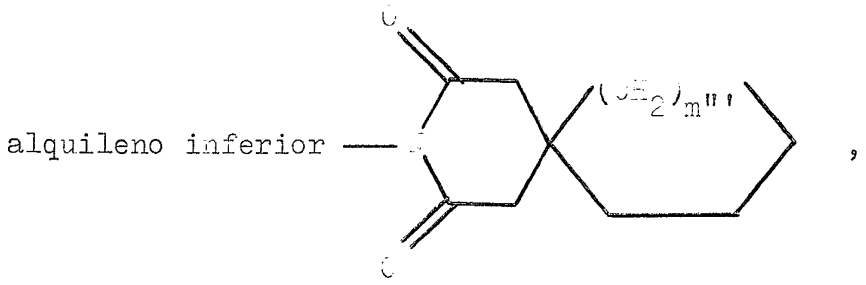
 , em que R_3 representa H, alquilo inferior ou arilo da fórmula 

em que Z e n"' possuem as significações anteriormente definidas, e m representa o inteiro 1 ou 2;

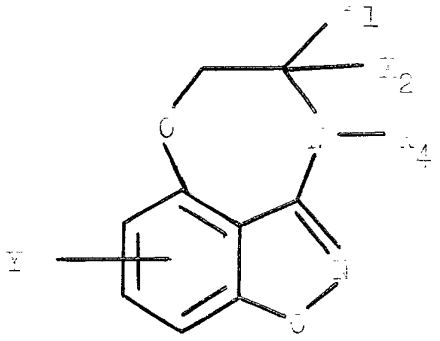
alquileno inferior -  , em que R_4 representa H, ou alquilo inferior e n' representa o inteiro 3 ou 4;



em que Z e n' possuem as significações anteriormente definidas;



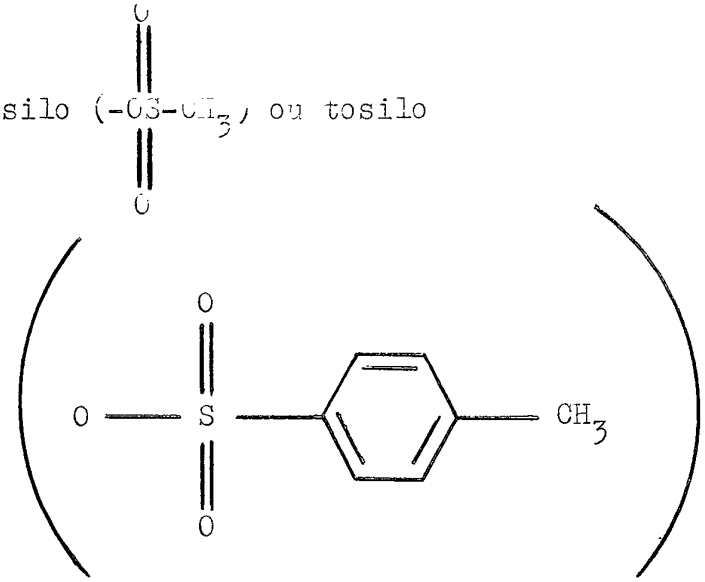
em que m"' representa um inteiro compreendido entre 1 e 3. Efectua-se esta reacção sob condições de reacção nucleofílicas para proporcionar um composto XII da presente invenção, possuindo a fórmula



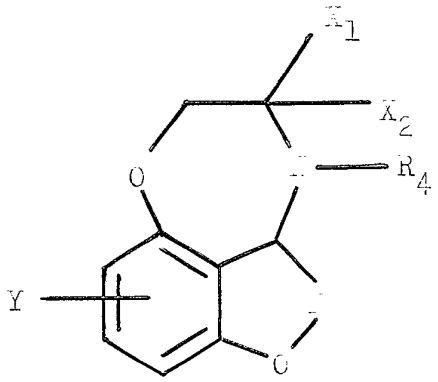
(XII)

Tipicamente efectua-se a reacção num solvente polar aprótico, por exemplo dimetil-formamida, tetra-hidrofurano, dimetil-sulfóxido, etc., a uma temperatura entre 25 e 150°C durante uma a oito horas, com uma base forte tal como NaH ou t-butóxido de potássio.

Num aspecto alternativo faz-se reagir os compostos V, VII ou IX com um composto XIII da fórmula $Q-R_4$, em que Q representa mesilo (-OS-CH_3, ou tosilo



e R_4 possui as significações anteriormente definidas, sob as mesmas condições de reacção anteriormente descritas, para proporcionar um composto XII(a)



(XII(a))

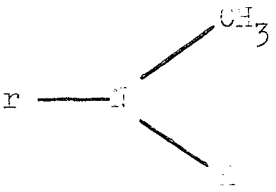
Tipicamente efectua-se a reacção num solvente polar aprótico, por exemplo tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, dimetil-sulfóxido, etc., a uma temperatura entre 25 e 150°C durante 1 a 8 horas, com uma base forte como NaH ou t-butóxido de potássio.

Num aspecto alternativo, trata-se um composto VIII sucessivamente, sob as condições de condensação anteriormente descritas, por exemplo com uma base forte tal como NaH ou KH,

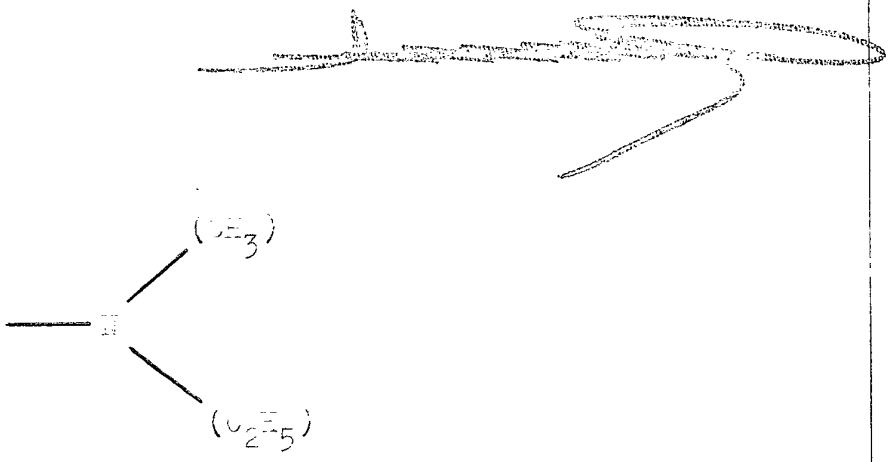
num solvente tal como o tetra-hidrofurano ou a dimetil-formamida a uma temperatura entre 0 e 50°C durante 0,5 a 5 horas, seguindo-se o tratamento com um composto XI, Hal-R_4, conforme anteriormente descrito, seguindo-se um processamento aquoso.

O Composto XII em que X_1 e X_2 em conjunto formam um grupo carbonil-oxigénio é tratado com um agente redutor hidreto metálico, por exemplo BH_3, ou misturas de $LiAlH_4$ e de um ácido de Lewis, etc., conforme anteriormente descrito, para proporcionar um Composto XII em que X_1 e X_2 representam individualmente hidrogénio. Em alternativa é possível tratar um composto XII em que X_1 e X_2 em conjunto formam um grupo carbonil-oxigénio, com um hidreto metálico, por exemplo $LiAlH_4$, conforme anteriormente descrito, para proporcionar um Composto XII em que X_1 representa OH e X_2 representa hidrogénio.

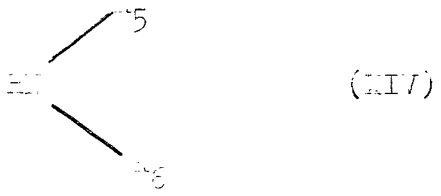
O composto XII em que R_4 representa alquileno inferior-$N(CH_3)_2$, é convertido no Composto XII em que R_4 representa



por tratamento com um cloroformato tal como cloroformato de 1-cloro-etilo ou cloroformato de fenilo num solvente inerte tal como CH_2Cl_2 ou benzeno, a uma temperatura compreendida entre 0 e 25°C durante 1 a 24 horas, e por hidrólise do carbamato resultante num solvente alcoólico tal como o metanol, isopropanol ou isobutanol, a uma temperatura entre 50-120°C e durante 1 a 24 horas. Por sua vez faz-se reagir este composto com um halogeneto de alquilo superior, por exemplo cloreto de etilo, sob condições de reacção convencionais, para proporcionar um substituinte de alquil-amina, por exemplo

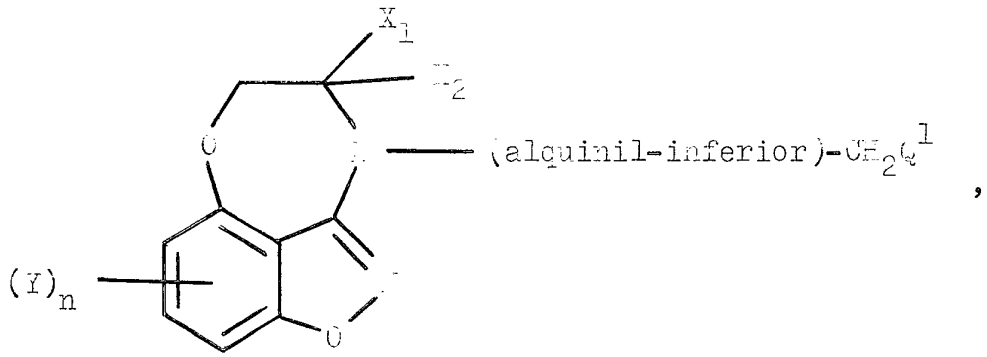


O Composto XII em que R_4 representa alquinilo inferior reage com uma amina seleccionada entre

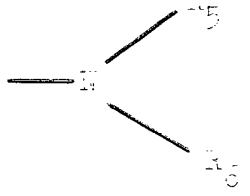


(XIV)

em que R_5 e R_6 possuem as significações anteriormente definidas, na presença de paraformaldeído e de cloreto cuproso para proporcionar um composto IV da presente invenção

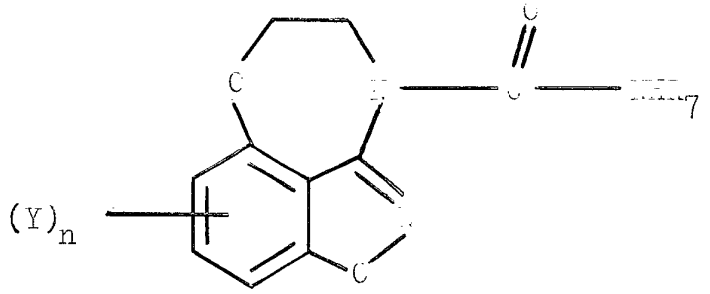


em que Q^1 representa



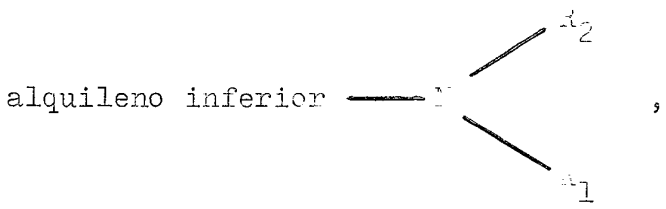
O Composto XII em que X_1 e X_2 representam H pode reagir com isocianato de alquilo da fórmula R_7-N=C=O (XV), em que R_7 representa alquilo inferior, arilo, ou aril-alquilo in-

ferior na presença de uma base forte tal como NaH ou t-butóxido de potássio para proporcionar um composto XVI da presente invenção.

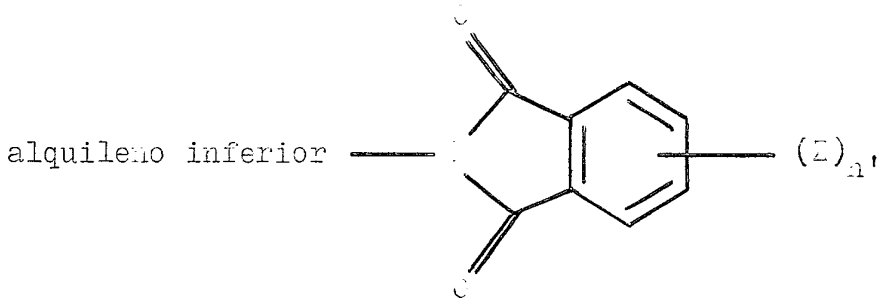


(XVI)

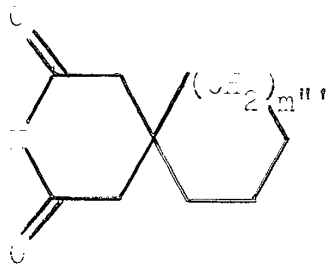
O composto XII em que A_4 representa



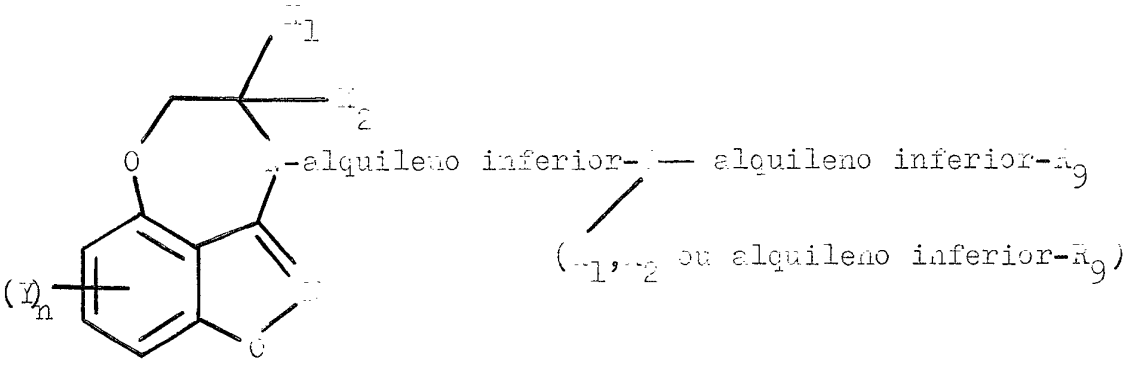
em que pelo menos R_1 ou R_2 representa hidrogénio, reage com tosilato ou mesilato da fórmula $Q''-A_3$ (XVII), em que Q'' representa o radical tosilo ou mesilo e A_3 representa



em que Z e n' possuem as significações anteriormente definidas, ou

alquileno inferior -  ,

em que m''' possui as significações anteriormente definidas, para proporcionar um composto da presente invenção possuindo a fórmula



Tipicamente efectua-se a reacção sob condições de alquilação convencionais, num solvente polar aprótico, por exemplo dimetil-formamida, tetra-hidrofurano, dimetil-sulfóxido, etc., a uma temperatura entre 25 e 120°C, durante 1 a 24 horas. Os compostos da presente invenção englobam:

3-propil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-butil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(2-metil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona;

3-(2-metil-etil)isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona;

3-(2-fenil-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona;

3-(4,4-difenil-butil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin--4(5H)-ona;

3-(3-fenil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona;

3-(2-propenil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)--ona;

3-(2-dimetil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(3-metil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(2-metil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin--4(5H)-ona;

3-(2-dietil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin--4(5H)-ona;

3-(2-(1-pirrolidinil)etil,isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(2-(1-piperidinil)etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(2-(4-morfolinil)etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-[(1-metil-2-pirrolidinil,metil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-[(1-metil-2-piperidinil,metil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepin-4(5H)-ona;

4,5-di-hidro-3-propil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3-butil-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-metil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(1-metil-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-fenil-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(fenil-metil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil)isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(3-(3-fenil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-propenil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-dietil-amino)etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-(1-pirrolidinil)etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(2-(1-piperidinil)etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepina;

3,4-di-hidro-3-(2-(4-morfolinil)etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepina;;

3,4-di-hidro-3-[(1-metil-2-piperidinil)metil]isoxazolo[3,4,-5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-propil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

3-butil-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef]1,4]benzoxazepin-4--ol;

4,5-di-hidro-3-(2-metil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(1-metil-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(2-fenil-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(fenil-metil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(3-fenil-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol;

4,5-di-hidro-3-(etil-amino-carbonil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(propil-amino-carbonil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(butil-amino-carbonil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-3-(fenil-amino-carbonil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3-(4-dimetil-amino-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(4-dietil-amino-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3-(4-(4-morfolinil)-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3,4-di-hidro-3-(4-dimetil-amino-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3,4-di-hidro-3-(4-dietil-amino-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3,4-di-hidro-3-(4-(1-pirrolidinil)-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3,4-di-hidro-3-(4-(1-piperidinil)-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3,4-di-hidro-3-(4-(4-morfolinil)-2-butinil)-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

10-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

4,5-di-hidro-10-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

10-metoxi-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

4,5-di-hidro-10-metoxi-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

10-cloro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

10-cloro-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

10-bromo-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-8-nitro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

8-amino-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-8-metoxi-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

4,5-di-hidro-8-hidroxi-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

8-cloro-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina;

3,10-dimetil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona;

3,10-dimetil-4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina.

Os compostos da presente invenção são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviar a dor nos mamíferos. Demonstra-se a actividade desses compostos com o teste de convulsões induzidas por morganhos com 2-fenil-1,4-benzoquinona, o qual constitui um ensaio normalizado para a analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. No

QUADRO I encontram-se dados sobre a actividade analségica de alguns dos compostos, expressa em termos de percentagem de inibição de convulsões.

QUADRO I

Composto	Dose (subcutânea) (mg/kg de peso do corpo)	Inibição convulsões (%)
4,5-di-hidro-isoxazolo-[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina	20	45
4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol	20	66
4,5-di-hidro-isoxazolo-[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol	20	45
fumarato de 3-(3-dimetil-amino-propil)-isoxazolo-[3,4,5-ef]-[1,4]-benzoxazepin-4(5H)-ona	20	44
sesquifumarato 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)-isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepina	20	42
3-(2-ftalimido-etil)isoxazolo-[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona	20	39
hemi-hidrato de fumarato de (S)-4,5-di-hidro-3-[(1-metil-2-		

-pirrolidinil)-metil_7isoxazolo-_7_3,4,5-ef_7_1,4_7benzoxazepina	20	46
3-(fenil-metil)-isoxazolo_7_3,4,5-ef_7-_7_1,4_7benzoxazepin-4(5H)-ona	20	46
4,5-di-hidro-3-(4,4-di-fenil--butil)isoxazolo_7_3,4,5-ef_7-_7_1,4_7-benzoxazepina	20	49
4,5-di-hidro-3-(2-propil)--isoxazolo_7_3,4,5-ef_7_7_1,4_7-benzoxazepina	20	42
3-(2-propinil)isoxazolo-_7_3,4,5-ef_7_7_1,4_7benzoxaze-pin-4(5H)-ona	20	43
Ácido acetilsalicílico	53	50 (ED_{50})

É possível administrar quantidades eficazes dos compostos da presente invenção segundo um método escolhido entre vários, por exemplo, oralmente em cápsulas ou pastilhas, parenteralmente na forma de soluções ou suspensões esterilizadas e em alguns casos intravenosamente na forma de soluções esterilizadas. Os compostos da presente invenção, apesar de serem eficazes por si próprios, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis para satisfazer objectivos de estabilidade, conveniência de cristalização, solubilidade acrescida e semelhantes.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis preferidos englobam os que são derivados de ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, percloórico e semelhantes e também deriva-

dos de ácidos orgânicos tais como os ácidos tartárico, cítrico, succínico, maleico, fumárico e semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem ser encerrados em cápsulas de gelatina ou comprimidos em pastilhas. Para satisfazer objectivos de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelo menos 4% dos derivados de isoxazolo-benzoxazepina da presente invenção, os quais constituem o ingrediente activo, mas a percentagem pode variar consoante a forma particular e podem constituir convenientemente entre 4% e 70% do peso da unidade. A quantidade do composto presente nessas composições é tal que seja possível obter uma dosagem adequada. As composições de preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma forma unitária de dosagem oral contenha entre 5,0-300 miligramas de derivados de isoxazolo-benzoxazepina da presente invenção.

As pastilhas, pílulas, cápsulas, comprimidos e semelhantes podem conter também os adjuvantes seguintes: um ligante tal como celulose microcristalina, goma alcantira ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente desintegrador tal como o ácido algínico, Primogel, amido de cereais e semelhantes; um lubrificante tal como o estearato de magnésio ou "Sterotex"; um deslizante tal como o dióxido de silício coloidal; e é possível adicionar um agente edulcorante tal como a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante tal como a hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma unitária de dosagem for uma cápsula pode conter, para além dos materiais do tipo anteriormente referido um veículo líquido tal como um óleo gordo. As outras formas unitárias de dosagem podem conter diversos materiais dife-

rentes que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, os revestimentos. Deste modo, as pastilhas ou as pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma-laca, ou com outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, para além dos compostos da presente invenção, sacarose como agente edulcorante e alguns conservantes, corantes e aromas.

Os materiais utilizados para a preparação das diversas composições deverão ser farmaceuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para efeitos de administração terapêutica parenteral, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,1% do derivado de isoxazolo-benzoxazepina da presente invenção, mas é possível que haja variações entre 0,1 e 50% aproximadamente do seu peso. A quantidade do composto da presente invenção existente nessas composições é tal que seja obtida uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma unidade de dosagem parenteral contenha entre 5,0 e 100 mg dos derivados de isoxazolo-benzoxazepina da presente invenção.

As soluções ou suspensões podem incluir também os adjuvantes seguintes: um diluente esterilizado tal como água para injecções, uma solução salina, óleos estáveis, polietileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como o álcool benzílico ou metil-parabens; antioxidantes tais como o ácido ascórbico ou bi-sulfito de sódio; agentes quelíferos tais como o ácido etileno-diamina-tetra-acético; tampões tais como os acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como o cloreto de sódio ou a dextrose. A preparação parenteral pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou de

plástico.

Os exemplos seguintes têm apenas objectivos ilustrativos e não se pretende que constituam qualquer limitação da presente invenção agora descrita. Todas as temperaturas indicadas estão em graus Celsius.

Exemplo 1

(a) 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzaldeído oxima

Dissolveu-se 3-fluoro-metoxi-benzeno (46,85 g; 0,30 mol) em 400 ml de tetra-hidrofurano (THF) e arrefeceu-se para -75°C. Adicionou-se n-butil-lítio (140 ml de uma solução 2,5 M; 0,35 mol) a uma velocidade tal que a temperatura de reacção interna não ultrapassou -65°C. Depois de se completar a adição agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos em ambiente arrefecido e depois adicionou-se dimetil-formamida (DMF) [27,0 ml; 25,5 g; 0,035 mol]. Decorridos mais 30 minutos verteu-se a mistura de reacção em H_2O e extraiu-se com éter. Secou-se a fase orgânica combinada e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar um óleo. Dissolveu-se o óleo em 200 ml de piridina tendo-se adicionado depois 24,3 g de cloridrato de hidroxil-amina (0,35 mol). Aqueceu-se esta mistura em banho de vapor durante 30 minutos, agitando-se ocasionalmente. Decorrido este período de tempo removeu-se o solvente sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo 1000 ml de H_2O. O produto cristalizou rapidamente nestas condições e filtrou-se e lavou-se bem com H_2O. Depois extraiu-se o produto com CH_2Cl_2, secou-se com $MgSO_4$ e a seguir isolou-se por evaporação do solvente. A recristalização a partir de ciclo-hexano proporcionou 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzaldeído oxima (47,5 g; 79%), p.f. 102 - 104°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_{10}FNO_3$:	54.27%	5.06%	7.03%
Encontrado:	54.33%	5.12%	6.95%

(b) 2-fluoro-6-metoxi-benzonitrilo

Dissolveu-se 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzaldeído oxima do exemplo 1(a) (5,0 g; 0,025 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 contendo 6,9 ml de trietil-amina (5,04 g; 0,05 mol). Arrefeceu-se para 5°C a mistura de reacção e depois adicionou-se gota a gota cloreto de tricloro-acetilo (4,55 g; 0,025 mol) em 20 ml de CH_2Cl_2. Removeu-se o banho de arrefecimento e levou-se a reacção ao refluxo. Decorridos 30 minutos adicionou-se à mistura de reacção mais 2,0 g de cloreto de tricloro-acetilo e manteve-se ao refluxo. Após mais 30 minutos verteu-se a mistura de reacção em H_2O e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica 3 vezes com H_2O, secou-se, evaporou-se e purificou-se por cromatografia intermitente (CH_2Cl_2). Obteve-se deste modo 4,17 g (92%) do produto 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo.

A recristalização a partir de pentano proporcionou 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo, p.f. 53-55°C,

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_8FNO_2$:	59.66% C	4.45% H	7.73% N
Encontrado:	59.55% C	4.47% H	7.87% N

(c) 2-[(isopropil-ideneamino)oxi]-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo

Dissolveu-se acetona oxima (11,14 g; 0,1524 mol) em 300 ml de dimetil-formamida seca (DMF) e depois adicionou-se parceladamente t-butóxido de potássio (17,0 g; 0,152 mol). Deixou-se a mistura de reacção em agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois adicionou-se 2-fluoro-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo do Exemplo 1(b) (23,0 g; 0,127 mol) em 150 ml de DMF. Decorridos 30 minutos verteu-se a mistura de reacção em 1000 ml de água e agitou-se bem à medida que o produto cristalizava. Filtrou-se o produto, lavou-se bem com água e depois extraiu-se com CH_2Cl_2 e secou-se com sulfato de magnésio. A concentração e a recristalização a partir de metanol/á-

gua proporcionaram 20,5 g (69%) de 2-[(isopropil-idenamino)oxi]-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo na forma de agulhas finas, p.f. 62-64°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_3$:	61.5[illegible]% C	6.03% H	11.96% N
Encontrado:	61.29% C	6.07% H	11.49% N

(d) 3-amino-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol

Dissolveu-se 2-[(isopropil-idenamino)oxi]-6-metoxi-metoxi-benzonitrilo do Exemplo 1(c) (9,91 g; 0,0423 mol) em 100 ml de metanol e depois adicionou-se 100 ml de uma mistura recentemente preparada de éter saturado com HCl. Depois de se agitar durante a noite (cerca de 16 horas) à temperatura ambiente concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e triturou-se o resíduo com CH_2Cl_2 e filtrou-se. A recristalização a partir de metanol/água proporcionou 5,62 g (89%) de 3-amino-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol, p.f. 255°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_7H_6N_2O_2$:	55.99% C	4.03% H	18.66% N
Encontrado:	55.93% C	4.01% H	18.51% N

(e) [(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)oxi]acetato de metilo

Durante 2 horas levou-se ao refluxo uma mistura de 3-amino-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol (17,5 g; 116,6 mol) do Exemplo 1(d), de carbonato de potássio (19,4 g; 139,9 mmol) e de bromo-acetato de metilo (13,2 ml; 139,9 mmol) em 225 ml de acetona. Depois adicionou-se a mistura de reacção a uma solução aquosa diluída de HCl e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. Fez-se a secagem ($MgSO_4$) dos extractos orgânicos combinados. Purificou-se o éster por cromatografia intermitente (10% de acetato de etilo/dicloro-etano) para proporcionar 11,3 g (43%) de um sólido, p.f. 133-139°C. Recristalizou-se uma porção deste sólido a partir de metanol/água para proporcionar [(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)oxi]acetato de metilo, p.f. 133-139°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{10}H_6N_2O_4$:	54.05% C	4.54% H	12.61% N
Encontrado:	54.13% C	4.61% H	12.61% N

(f) isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Adicionou-se uma solução de [(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)oxi]acetato de metilo (7,2 g; 32,2 mol) do Exemplo 1(e) em 60 ml de dimetil-formamida (DMF) a uma suspensão de hidreto de sódio (1,9 gramas; 38,7 mmol) em DMF. Agitou-se a mistura de reacção durante 20 minutos, adicionou-se depois a uma solução aquosa diluída de HCl, filtrou-se e secou-se no vácuo para proporcionar 5,7 gramas (93%) de um sólido, p.f. 188-190° C. Recristalizou-se uma porção deste sólido a partir de metanol para proporcionar isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 187-189°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{5}H_6N_2O_3$:	56.84% C	3.13% H	14.73% N
Encontrado:	56.54% C	3.01% H	14.79% N

Exemplo 2

3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Adicionou-se uma solução de isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona (4,6 g; 21,6 mmol) do Exemplo 1(f) em 30 ml de dimetil-formamida (DMF) a uma suspensão de hidreto de sódio em DMF. Agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se iodo-metano (1,4 ml; 23,1 mmol). Depois temperou-se a mistura de reacção com uma solução diluída de sal, filtrou-se, lavou-se com água o sólido resultante e secou-se para proporcionar 3,34 g (78%) de um sólido, p.f. 156-159°C. Este sólido recristalizou a partir de metanol para proporcionar 2,1 g (48%) de 3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 158-161°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{10}H_8N_2O_3$:	58.82%	3.95%	13.72%
Encontrado:	58.71%	3.97%	13.73%

Exemplo 3

4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol

A uma suspensão arrefecida de 3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 2 (5,54 g; 27,1 mmol) em 100 ml de tetra-hidrofurano (THF) adicionou-se 27 ml de uma solução 1 molar de hidreto de alumínio-lítio em THF. Decorridos 15 minutos temperou-se a mistura de reacção com 15 ml de uma solução saturada de NH_4Cl, diluiu-se com acetato de etilo, filtrou-se e secou-se ($MgSO_4$). Depois fez-se passar a solução através de uma coluna de florisil (acetato de etilo) para proporcionar 3,95 g (71%) de um sólido, p.f. 116-119°C. Este sólido recristalizou a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar 2,95 gramas (53%) de 4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol, p.f.118-120°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{10}H_{10}N_2O_3$:	58.25%	4.89%	13.59%
Encontrado:	58.05%	4.74%	13.40%

Exemplo 4

4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-ol

A uma solução arrefecida de isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 1(f) (4,54 g; 23,9 mmol) em 90 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se 17 ml de uma solução 1 molar de hidreto de alumínio-lítio em THF. Decorridos 15 minutos temperou-se a reacção com 10 ml de uma solução saturada de NH_4Cl, diluiu-se com acetato de etilo, filtrou-se e secou-se ($MgSO_4$).

Purificou-se o composto desejado por cromatografia intermitente (15% de etil-acetato-dicloro-metano) para proporcionar 2,5 g (54%) de um sólido, p.f. 143-147°C. Este sólido recristalizou a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar 1,94 gramas (42%) de 4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4-ol, p.f. 142,5-144,5°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_8N_2O_3$:	56,25% C	4.20% H	14.53% N
Encontrado:	56.10% C	4.24% H	14.51% N

Exemplo 5

fumarato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil]isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina-4(5H)-ona

A uma solução arrefecida de isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 1(f) (9,5 g; 50,0 mmol) em 100 ml de dimetil-formamida adicionou-se uma suspensão de NaH (a 50% em óleo, lavada duas vezes com hexano, 2,93 g; 61,0 mmol). À mistura resultante adicionou-se cloreto de dimetil-amino-propilo (7,3 g; 60 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante a 65°C durante 17 horas. Depois adicionou-se a mistura de reacção a água e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Fez-se a lavagem das camadas orgânicas com H_2O e secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se a amina desejada por cromatografia intermitente (4% de metanol/dicloro-metano) para proporcionar 7,5 g (54%) de um óleo. Dissolveu-se uma porção de 3,27 gramas desse óleo em isopropanol e adicionou-se 1,1 equivalentes de ácido fumárico. Após agitação durante 6 horas filtrou-se o sal e secou-se para proporcionar 4,34 g (51%) de

fumarato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 146-149°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{14}H_{17}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$:	55.24% C	5.54% H	10.74% N
Encontrado:	55.53% C	5.47% H	10.53% N

Exemplo 6

4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

A uma solução de 3-metil-isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 2 (4,64 g; 23,7 mmol) em 200 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se 72 ml de uma solução 1 molar de um complexo de borano/tetra-hidrofurano. Depois de se agitar durante 3,5 horas à temperatura ambiente adicionou-se mais 24 ml de borano. Agitou-se durante 15 horas após o que se temperou a reacção com 40 ml de uma solução de NaOH a 10%. Extraiu-se a camada aquosa 3 vezes com acetato de etilo e lavou-se com água as camadas orgânicas combinadas, depois se cou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (acetato de etilo/dicloro-metano) para proporcionar 3,35 gramas (74%) de um sólido, p.f. 95--100°C. Este sólido recristalizou a partir de metanol/água para proporcionar 2,8 g (62%) de 4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo-[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 98-100°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{10}H_{10}N_2O_2$:	63.15%	5.30%	14.73%
Encontrado:	63.15%	5.36%	14.73%

Exemplo 7

(a) 3-amino-4-[(2-bromo-etil)oxi]-1,2-benzisoxazol

Dissolveu-se 3-amino-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol (1,50 g; 0,010 mol) em 75 ml de acetona tendo-se adicionado 10 ml de dibrometo de etileno (21,3 g; 0,116 mol) e 2,0 g (0,014 mol) de K_2CO_3. Levou-se a mistura de reacção ao refluxo durante 3 horas e depois adicionou-se mais 1,0 g de K_2CO_3 e manteve-se o refluxo durante 3 horas. Decorrido este tempo repartiu-se a mistura de reacção entre HCl a 5% e acetato de etilo e separou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia intermitente (10% de acetato de etilo/CH_2Cl_2) proporcionou 1,55 g

(60%) de produto. A recristalização a partir de benzeno proporcionou 3-amino-4-[(2-bromo-etil)oxi]-1,2-benzisoxazol, p.f. 105-107°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_9BrN_2O_2$:	42.04% C	3.53% H	10.90% N
Encontrado:	42.01% C	3.53% H	10.95% N

(b) 4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Dissolveu-se 3-amino-4-[(2-bromo-etil)oxi]-1,2-benzisoxazol do Exemplo 7(a), (10,86 g; 0,0423 mol) em 200 ml de tetra-hidrofurano (THF) e adicionou-se 5,0 g de NaH (dispersão em óleo a 50%, 0,10 mol). Levou-se a mistura de reacção ao refluxo. Decorridos 30 minutos deixou-se a mistura de reacção arrefecer, adicionou-se mais 1,0 g da dispersão NaH e manteve-se ao refluxo durante 30 minutos. Decorrido este tempo verteu-se a mistura de reacção em H_2O, acidificou-se com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se o produto com éter. Separou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se, após o que se purificou o resíduo por cromatografia intermitente (10% de acetato de etilo/CH_2Cl_2). O material obtido por este processo apresentou-se com uma cor ligeiramente amarelada a qual se removeu dissolvendo o composto em CH_2Cl_2 e fazendo passar a solução sobre uma coluna curta de alumina. O produto obtido por esta processo após concentração do solvente foi recristalizado a partir de CH_2Cl_2/pentano para proporcionar 2,20 g (29%) de 4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 165-166°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_8N_2O_2$:	61.35% C	4.53% H	15.90% N
Encontrado:	60.84% C	4.89% H	16.04% N

Exemplo 3

sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-(2-dimetil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Adicionou-se uma solução de 4,5 di-hidro-isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina do Exemplo 7(b) (3,9 g; 22,1 mmol) em 60 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio (1,3 g; 26,5 mmol; lavada duas vezes com hexano). Seguiu-se a adição de cloreto de dimetil-amino-etilo (2,6 g; 24,3 mmol) e aqueceu-se a mistura a 70°C durante 2,5 horas. Depois adicionou-se mais 300 mg de cloreto e aqueceu-se durante mais uma hora. A seguir diluiu-se a mistura de reacção com uma solução diluída de HCl e lavou-se duas vezes com acetato de etilo. Depois alcalinizou-se a fase aquosa com uma solução de NaOH a 50% e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com água e depois fez-se a secagem (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$) para proporcionar 4,1 g (75%) de um óleo. Dissolveu-se este óleo em 60 ml de isopropanol e adicionou-se 2,5 g (1,5 equivalentes) de ácido fumárico. O sal resultante cristalizou com éter etílico, recolheu-se e recristalizou-se a partir de acetato de etilo/etanol para proporcionar 3,94 g (42%) de sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-(2-dimetil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]-benzoxazepina, p.f. 102-103°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{13}H_{17}N_3O_2 . 1.5 C_4H_4O_4$: 54.15% C 5.50% H 9.97% N

Encontrado: 54.54% C 5.80% H 9.97% N

Exemplo 9

3-(2-ftalimido-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Adicionou-se uma solução de isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 1(f) (5,5 g; 28,9 mmol) em 65 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de NaH (1,3 g; 37,6 mmol) em DMF. Seguiu-se a adição de 2-bromo-etil-ftalimida (8,1 g; 31,8 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção a 75°C durante 2 horas e depois temperou-se com água. Filtrou-se o sólido resultante, secou-se e recristalizou-se a partir de dimetil-formamida/água para proporcionar 5,62 g (54%) de 3-

-(2-ftalimido-etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona, p.f. 197,5-199°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{19}H_{13}N_3O_5$:	62.81%	3.61%	11.57%
Encontrado:	62.74%	3.60%	11.42%

Exemplo 10

Hemi-hidrato de fumarato de (S)-4,5-di-hidro-3-[(1-metil-2-pirrolidinil)metil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

A uma suspensão de NaH (3,1 g; 64,5 mmol), lavada duas vezes com hexano) em dimetil-formamida adicionou-se uma solução de 4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina do exemplo 7(b) (4,55 g; 25,8 mmol) em 65 ml de DMF. Agitou-se durante 15 minutos e adicionou-se uma solução de excesso de cloridrato de (S)-1-metil-2-cloro-metil-pirrolidona em 70 ml de DMF. Agitou-se a mistura de reacção a 70°C durante 5 horas e depois temperou-se com uma solução diluída de HCl. Lavou-se duas vezes com acetato de etilo e alcalinizou-se com uma solução de NaOH a 50%. Extraiu-se a fase aquosa três vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e depois secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (3,5% de metanol/dicloro-metano) para proporcionar 2,89 g de um óleo. Dissolveu-se este óleo em éter dietílico e adicionou-se a uma solução de ácido fumárico em éter. Triturou-se o sólido resultante diversas vezes com éter e filtrou-se para proporcionar 2,5 g de hemi-hidrato de fumarato de (S)-4,5-di-hidro-3-[(1-metil-2-pirrolidinil)metil]isoxazolo-[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 115-120°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5\,H_2O$:

	57.27%	5.02%	10.55%
Encontrado:	57.63%	5.92%	10.45%

Exemplo 11

4,5-di-hidro-3-metil-amino-carbonil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Adicionou-se uma solução de 4,5-di-hidro-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina do exemplo 7(b) (3,7 g; 21,0 mmol) em 60 ml de dimetil-formamida (DMF) a uma suspensão de hidreto de sódio (1,2 g; 25,2 mmol) em DMF. Decorridos 15 minutos adicionou-se uma solução de isocianato de metilo em 15 ml de DMF. Temperou-se a mistura de reacção com uma solução diluída de HCl e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com água e fez-se a secagem (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se a ureia desejada por cromatografia intermitente (6% de acetato de etilo/dicloro-metano) para proporcionar um sólido que se triturou com pentano para proporcionar 2,4 g (49%) de 4,5-di-hidro-3-metil-amino-carbonil-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 177-179,5°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_3$:	56.65%	4.76% H	18.02% N
Encontrado:	56.27%	4.79% H	18.20% N

Exemplo 12

8-[4-(4,5-di-hidro-4-oxo-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-3-il)butil]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-diona

A uma suspensão de hidreto de sódio (1,1 g; 21,8 mol, lavada uma vez com hexano) em dimetil-formamida adicionou-se uma solução de isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do exemplo 1(f) (3,45 g; 18,1 mmol) em 60 ml de DMF. Decorridos 5 minutos adicionou-se-lhe 8-[4-(4-metil-benzeno-sulfonil-oxi)butil]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-diona e aqueceu-se a mistura de reacção a 100°C durante meia hora. Depois temperou-se a mistura de reacção com uma solução diluída de HCl e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. As camadas orgâ

nicas foram lavadas com água e depois fez-se a secagem ($MgSO_4$). Concentrou-se para proporcionar um óleo que se triturou com éter etílico/hexano para proporcionar 3,53 g (47.) de um pó, p.f. 113-117°C. O sólido recristalizou a partir de metanol/água para proporcionar 3,26 g (44.) de 8-[4-(4,5-di-hidro-4--oxo-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-3-il)butil]-8--azaspiro[4,5]decan-7,9-diona, p.f. 116-118°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_5$:	64.22% C	6.12% H	10.21% N
Encontrado:	64.44% C	6.25% H	10.29% N

Exemplo 13

Cloridrato de 4,5-di-hidro-3-(2-metil-amino-etil)isoxazolo-[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Durante 10 minutos levou-se ao refluxo uma mistura de 4,5-di-hidro-3-(2-dimetil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]-benzoxazepina do Exemplo 8 (9,65 g; 39,0 mmol), de cloroformato de 1-cloro-etilo (4,8 ml; 39,0 mmol) e de 0,5 ml de trietil-amina em 100 ml de 1,2-dicloro-etano. Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o carbamato resultante por cromatografia intermitente (acetato de etilo/dicloro-metano) para proporcionar 10,4 g de um óleo que se utilizou sem purificação adicional. Dissolveu-se o carbamato em 100 ml de metanol e levou-se ao refluxo durante 15 minutos, após o que se concentrou o solvente no vácuo para proporcionar 7,5 g (71.) de um sólido p.f. 196-202°C. Recristalizou-se uma porção de 3,3 g deste sólido, a partir de metanol/éter dietílico para proporcionar 2,72 g (61.) de cloridrato de 4,5-di-hidro-3-(2-metil-amino--etil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 199-201°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$:	53.43% C	5.98% H	15.58% N
Encontrado:	53.05% C	6.21% H	15.62% N

Exemplo 14

Sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-[2-(N-metil-N-(4-(8-aza-7,9-dioxospiro[4,5]decan-8-il)butil)amino)etil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Durante 17 horas aqueceu-se a 80°C uma mistura de 4,5-di-hidro-3-(2-metil-amino-etil)isoxazolo[3,4,5-ef]-benzoxazepina do Exemplo 13 (3,7 g; 1,59 mmol), de carbonato de potássio (2,6 g; 19,1 mmol) e de 8-[4-(4-metil-benzeno-sulfonil-oxi)butil]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-diona (6,9 g; 17,4 mmol) em 100 ml de dimetil-formamida. Adicionou-se água à mistura de reacção e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo. Fez-se a lavagem com água e depois secou-se (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (5% de metanol/dicloro-metano) para proporcionar 2,95 g (41%) de um óleo. Dissolveu-se este óleo em isopropanol e adicionou-se um equivalente de ácido fumárico. Removeu-se o solvente e triturou-se com éter etílico o sólido gomoso resultante para proporcionar 2,45 g (24%) de um pó, p.f. 113-123°C. Este pó recristalizou a partir de acetato de etilo para proporcionar 2,11 g (21%) de sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-[2-(N-metil-N-(4-(8-aza-7,9-dioxospiro-[4,5]decan-8-il)butil)amino)etil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 120-123°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{25}H_{34}N_4O_4 . 1.5\ C_4H_4O_4$:

	59.29%	6.40%	8.90%
Encontrado:	59.29%	6.44%	8.86%

Exemplo 15

4,5-di-hidro-3-(4,4-difenil-butil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo; 1,1 g; 21,6 mmol; lavada com hexano) em dimetil-

-formamida adicionou-se uma solução de 4,5-di-hidro-isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina do exemplo 7(b) (3,17 g; 18,0 mmol) em 100 ml de DMF. Seguiu-se depois a adição de 4-metano-sulfoniloxi-1,1-difenil-butano (6,1 g; 19,8 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 4 horas. Temperou-se a reacção com água e extraiu-se a fase aquosa três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e fez-se a secagem ($MgSO_4$). Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (dicloro-metano), para proporcionar 5,13 g (74%), de um sólido, p.f. 88-89°C. Este sólido recristalizou a partir de metanol para proporcionar 3,60 g (52%) de 4,5-di-hidro-3-(4,4-difenil-butil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina, p.f. 99-102°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{25}H_{24}N_2O_2$:	78.10%	6.29% H	7.29% N
Encontrado:	78.26%	6.38%	7.36%

Exemplo 16

4,5-di-hidro-3-(2-propinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

Adicionou-se uma solução de 4,5-di-hidro-isoxazolo [3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina do Exemplo 7(b) (3,9 g; 22,1 mmol) em 120 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio (1,4 g; 27,7 mmol). Seguiu-se depois a adição de uma solução de brometo de propargilo (2,7 ml de uma solução a 80%; 24,4 mmol). Aqueceu-se a reacção a 80°C durante 1,5 horas e depois temperou-se com água (400 ml). Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se e secou-se e depois fez-se passar através de uma coluna de "florisil" (acetato de etilo/dicloro-metano). Obteve-se 3,5 g de um sólido p.f. 100-104°C o qual recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 2,5 g (53%) de
4,5-di-hidro-3-(2-propinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 104-106°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$:	67.2[illegible]	4.71[illegible]	13.08[illegible]
Encontrado:	67.21[illegible]	4.68[illegible]	13.14[illegible]

Exemplo 17

Sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina

Tratou-se uma solução de base livre de 3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4-(5H)-ona do exemplo 5 (3,91 g; 14,2 mmol) em 170 ml de tetra-hidrofurano com 43 ml de uma solução 1 molar de borano em tetra-hidrofurano. Agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas e decorrido esse tempo temperou-se o borano com 30 ml de uma solução de NaOH a 10%. Fez-se a separação da dupla camada resultante; diluiu-se a camada orgânica com acetato de etilo e extraiu-se 3 vezes com uma solução diluída de HCl. Lavou-se a fase aquosa com acetato de etilo, depois alcalinizou-se com uma solução de NaOH a 50% e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. Lavou-se com água as camadas orgânicas combinadas, secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se para se obter um óleo. Dissolveu-se a amina em 20 ml de isopropanol e tratou-se com 1,1 equivalentes de ácido fumárico tendo o sal resultante cristalizado a partir de éter etílico para proporcionar 1,85 g (30%) de sesquifumarato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)-isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina, p.f. 106-109°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_2.1.5C_4H_4O_4$:

	55.17[illegible]	5.79[illegible]	9.65[illegible]
Encontrado:	54.80[illegible]	5.72[illegible]	9.63[illegible]

Exemplo 18

hemi-hidrato de cloridrato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina

Durante 2 horas levou-se ao refluxo uma solução de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepina do Exemplo 17 (15,2 g; 58,2 mmol) e de cloroformato de 1-cloro-etilo (7,1 ml; 58,2 mmol) em 150 ml de 1,2-dicloro-etano. Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o carbamato por cromatografia intermitente (acetato de etilo/dicloro-metano) para proporcionar 11,0 g de um óleo. Dissolveu-se o carbamato em 150 ml de metanol, levou-se ao refluxo durante 20 minutos e removeu-se o solvente no vácuo, para proporcionar, após trituração com éter, 7,56 g (44%) de um pó. Uma porção de 3,5 g deste pó recristalizou a partir de metanol/éter dietílico para proporcionar 2,75 g (rendimento de 35%) de hemi-hidrato de cloridrato de 4,5-di-hidro-3-(3-dimetil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina, p.f. 155-157°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{13}H_{17}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.5\ H_2O$:

	53.33%	6.54%	14.35%
Encontrado:	53.53%	6.19%	14.39%

Exemplo 19

3-(2-propinil)isoxazolo[3,4-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Adicionou-se uma solução de isoxazolo[3,4,5-ef]-[1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do Exemplo 1(f) (11,7 g; 61,5 mmol) em 130 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio (3,5 g; 73,8 mmol) em D.M.F. Decorridos 15 minutos adicionou-se uma solução a 80% em peso de brometo de propargilo em tolueno (7,5 ml; 67,7 mmol). Adicionou-se a mistura de reacção a uma solução de gelo gelada e filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-se. Depois fez-se passar o composto através de uma coluna empacotada com gel de sílica (acetato de etilo) para proporcionar 9,50 g (68%) de um pó, p.f. 131-141°C. Uma porção de 3,50 g deste pó recristalizou a partir de metanol para proporcionar 2,37 g (42%) de

3-(2-propinil)isoxazolo[3,4-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f., 142-145°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{12}H_8N_2O_3$:	63.16% C	3.53% H	12.18% N
Encontrado:	63.23% C	3.64% H	12.26% N

Exemplo 20

3-(4-pirrolidinil-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Durante 5 minutos aqueceu-se em banho de vapor uma mistura de 3-(2-propinil)isoxazolo[3,4-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona (3,09 g; 13,5 mmol), de pirrolidina (1,3 ml; 14,9 mmol), de paraformaldeído (1,7 g) e de cloreto cuproso (100 mg) em 100 ml de 1,4-dioxano. Diluiu-se depois a mistura com acetato de etilo, filtrou-se através de celite e concentrou-se. Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (5% de metanol/dicloro-metano), para proporcionar 3,3 g (79%) de um sólido, p.f. 74-81°C. Este sólido recristalizou a partir de ciclo-hexano para proporcionar 2,35 g (56%) de 3-(4-pirrolidinil-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 83-85°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_3$:	65.60% C	5.51% H	13.50% N
Encontrado:	65.59% C	5.45% H	13.35% N

Exemplo 21

3-(4-piperidinil-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Durante 20 minutos aqueceu-se em banho de vapor uma mistura de 3-(2-propinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona (3,2 g; 14 mmol) de paraformaldeído (1,5 g) e de cloreto cuproso (100 mg) em 100 ml de 1,4-dioxano. Diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo e filtrou-se a-

através de "celite". Depois fez-se passar o filtrado através de uma coluna de "florisil" (acetato de etilo) tendo-se obtido 3,7 g (81%) de um sólido, p.f. 90-92°C. Este sólido recristalizou a partir de ciclo-hexano para proporcionar 2,12 g (47%) de 3-(4-piperidinil-2-butinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 92-94°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_3$:	66.45% C	5.89% H	12.92% N
Encontrado:	66.40% C	5.87% H	12.91% N

Exemplo 22

hemi-hidrato de cloridrato de 4,5-di-hidro-3-[3-(N-metil-N-(4-(8-aza-7,9-dioxopiro[4,5]decan-8-il)butil)amino)propil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina

A uma suspensão de hidrato de sódio (760 mg; 15,8 mmol) em dimetil-formamida adicionou-se uma solução de 4,5-di-hidro-3-(3-metil-amino-propil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepina do Exemplo 18 (3,25 g; 13,1 mmol) em 100 ml de DMF. Seguiu-se a adição de 8-[4-(4-metil-benzeno-sulfonil-oxi)butil]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-diona (5,7 g; 14,5 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção durante 4 horas a 80°C e depois temperou-se com água e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e depois secou-se ($MgSO_4$). Purificou-se a amina por cromatografia intermitente (5% de metanol/dicloro-metano) para proporcionar 3,4 g (55%) de um óleo. Após cuidadosa purificação através do fumarato, formou-se o cloridrato e triturou-se com éter etílico durante 5 dias para proporcionar 1,9 g (28%) de hemi-hidrato de cloridrato de 4,5-di-hidro-3-[3-(N-metil-N-(4-(8-aza-7,9-dioxospiro[4,5]-decan-8-il)butil)amino)propil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepina, p.f. 128-134°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{26}H_{36}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$:

60.74% C 7.45% H 10.90% N

Encontrado: 60.67% 7.41% 10.37%

Exemplo 23

3-[4-(fenil-piperidinil)-2-butinil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona

Durante 25 minutos aqueceu-se em banho de vapor uma mistura de 3-(2-propinil)isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-ona do exemplo 19 (3,9 g; 17,1 mmol), de 4-fenil-piperidina (2,76 g; 17,1 mmol), de paraformaldeído (1,63 g) e de cloreto cuproso (100 mg). Diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo e filtrou-se através de "celite" e depois fez-se passar através de uma coluna de "florisil" (acetato de etilo). Obteve-se 5,8 g (84%) de um sólido que recristalizou a partir de metanol para proporcionar 3,15 g (46%) de 3-[4-(fenil-piperidinil)-2-butinil]isoxazolo[3,4,5-ef][1,4]-benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 140-142°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_3$: 71.80% 5.77% 10.47%

Encontrado: 71.72% 5.74% 10.56%

Exemplo 24

(a) [(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)oxi]acetonitrilo

A uma suspensão de 3-amino-4-hidroxi-1,2-benzoxazol do Exemplo 1(d) (4,2 g; 27,9 mmol) em 50 ml de acetona adicionou-se K_2CO_3 (4,6 g; 33,5 mmol) e cloro-acetonitrilo (1,9 ml; 30,0 mm). Levou-se ao refluxo durante 5 horas após o que se temperou a reacção com HCl diluído e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e fez-se a secagem (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Depois fez-se passar o composto através de uma coluna de "florisil" (acetato de etilo) para proporcionar 3,7 g (70%) de um sólido. Este sólido recristalizou a partir de metanol para proporcionar 2,17 g (41%) de [(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-

-il)oxi_7acetonitrilo, p.f. 133-136°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_9H_7N_3O_2$:	57.14 C	3.73 H	22.21 N
Encontrado:	56.96 C	3.64 H	22.14 N

(b) 3-(fenil-metil)isoxazolo_3,4,5-ef_7_1,4_7benzoxazepin-4-(5H)-ona

A uma suspensão de NaH (1,3 g; 26,9 mmol) em 6 ml de dimetil-formamida adicionou-se uma solução de _(3-amino--1,2-benzisoxazol-4-il)oxi_7acetonitrilo do exemplo 24 (a) (4,25 mmol) em 65 ml de DMF. Depois adicionou-se brometo de benzilo (2,9 ml; 24,7 mmol). Temperou-se a reacção com uma solução diluída de HCl e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com água e fez-se a secagem (solução saturada de NaCl, $MgSO_4$). Purificou-se o produto por cromatografia intermitente (dicloro-metano/hexano, 2:1) para proporcionar um sólido que recristalizou a partir de éter isopropílico para proporcionar 2,2 g (35%) de 3-fenil-metil)isoxazolo_3,4,5-ef_7_1,4_7benzoxazepin-4(5H)-ona, p.f. 105-107°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_3$:	68.56 C	4.32 H	10.00 N
Encontrado:	68.69 C	4.23 H	10.09 N

Exemplo 25

isoxazolo_3,4,5-ef_7_1,4_7benzoxazepin-4(5H)-imina

Adicionou-se uma solução de _(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)oxi_7acetonitrilo do Exemplo 24(a) (4,44 g; 23,5 mmol) em 40 ml de dimetil-formamida a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo, lavada duas vezes com hexano) em DMF. Decorridos 15 minutos adicionou-se água à mistura de reacção, lavou-se com água e secou-se para proporcionar 3,4 g de um pó. Este pó recristalizou a partir de dimetil-sulfóxi-

do/água para proporcionar 3,35 g (64 %) de isoxazolo[3.4.5-ef][1,4]benzoxazepin-4(5H)-imina, p.f. 273-276°C.

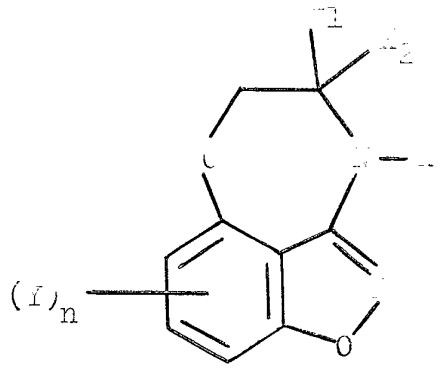
ANÁLISE:

Calculado para $C_{9}H_{7}N_{3}O_{2}$:	57.14 %	3.73 %	22.21 %
Encontrado:	57.07 %	3.90 %	21.77 %

A S I . I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

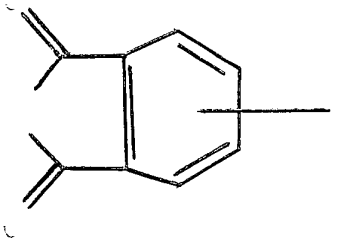
Processo para a preparação de um composto da fórmula I



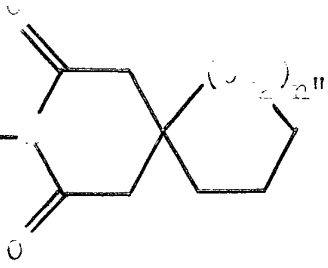
I

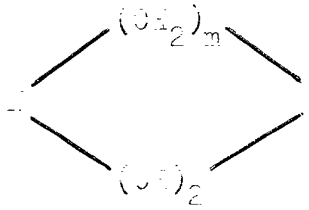
em que A_1 é H; A_2 é H ou C_{1-4} ou A_1 e A_2 considerados em conjunto, são carbonil oxigénio ou =NH; R é (1) H, (2) alquilo inferior, (3) aril-alquilo inferior, (4) alquinilo inferior, (5) alquenilo inferior

(6) —— alquileno inferior — , em que R_1 e R_2 representam independentemente (a) H, (b) alquilo inferior, (c) aril-alquilo inferior,

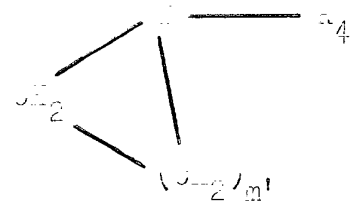
(d) alquileno inferior  em que R é H,

halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3, nitro ou amino e n é um número inteiro de 1 a 3;

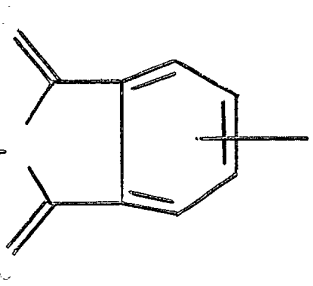
(e) — alquileno inferior —  , em que n" é um

número inteiro de 1 a 3; ou (f) R_1 e R_2 considerados em conjunto com o átomo de azoto são piperidino ou pirrolidino eventualmente substituído da fórmula —  em que

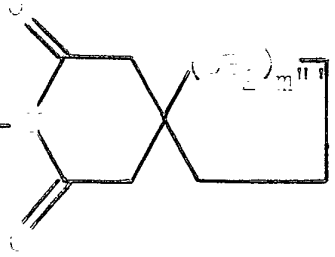
R_3 representa H, alquilo inferior ou arilo, e m representa um número inteiro 1 ou 2;

(7) alquileno inferior —  em que R_4 é

H ou alquilo inferior e m' representa um número inteiro 3 ou 4;

(8) —alquileno inferior —  $(Z)_{n'}$

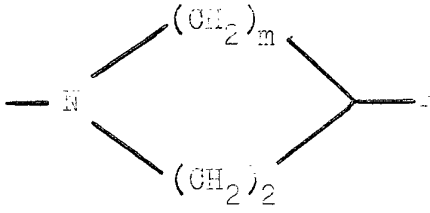
em que Z e n' são como anteriormente definido;

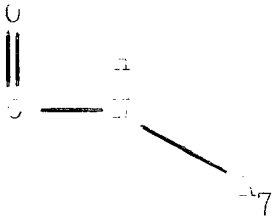
(9) alquileno inferior —  em que m''' é um

número inteiro 1, 2 ou 3;

(10) alquinilo inferior — em que R_5 e R_6 indepen-

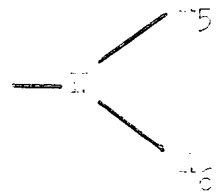
dentemente alquilo, aril-alquilo inferior ou são considerados em conjunto com o átomo de azoto para formar um grupo pirrolidino ou piperidino eventualmente substituído da fórmula

 , em que R_3 e m são como definido an-

teriormente; (11)  em que R_7 é alquilo

inferior, arilo ou aril-alquilo inferior;

(12) —alquenilo inferior —

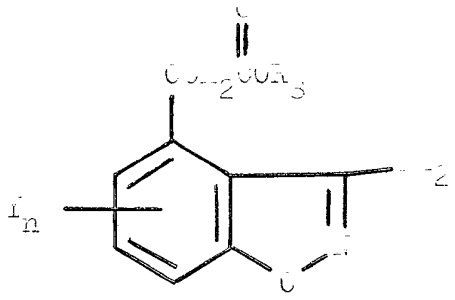


em que R_5 e R_6 são como

anteriormente definido; X é hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3, nitro ou amino e n é um número inteiro de 1 a 3, e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e quando aplicável aos seus isómeros estereo e geométricos,

caracterizado por

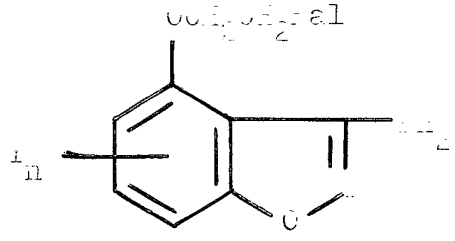
a) fazer-se reagir um composto da fórmula IV



IV

em que X e n são como definidos anteriormente e R_8 representa alquilo inferior, com um agente de condensação para formar um composto da fórmula I, em que R_1 e R_2, considerados em conjunto são o grupo $\geq C=O$, e A é hidrogénio, ou

b) fazer-se reagir um composto da fórmula VI



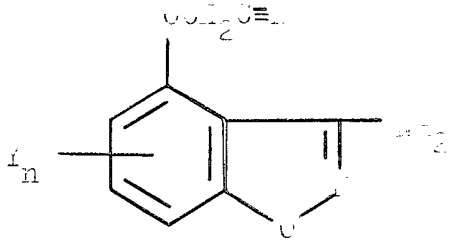
VI

em que X e n são como definido anteriormente e Hal é halogéneo, com um agente de condensação, para formar um composto de fórmula I, em que R_1 e R_2 são hidrogénio e A é hidrogé-

nio, ou

c) reduzir-se eventualmente um composto da fórmula I, em que Y e n são como definidos anteriormente, R é hidrogénio, X_1 e X_2 considerados em conjunto são o grupo $>C=O$, com um agente de redução forte, para formar um composto da fórmula I, em que X_1 e X_2 são hidrogénio, ou

d) fazer-se reagir um composto da fórmula /III

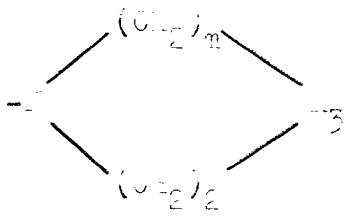


/III

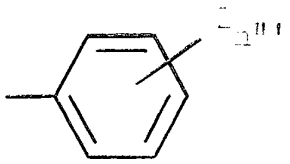
em que Y e n são como definido anteriormente, com um agente de condensação para formar um composto da fórmula I, em que R é hidrogénio e X_1 e X_2, considerados em conjunto, são o grupo =NH, ou

e) reduzir-se eventualmente um composto da fórmula I, em que X_1 e X_2, considerados em conjunto, são o grupo carbonilo, com um hidreto de metal complexo para formar um composto da fórmula I, em que X_1 é OH e X_2 é hidrogénio,

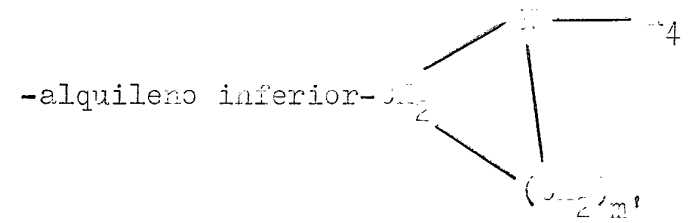
f) fazer-se reagir eventualmente um composto da fórmula I, em que R é hidrogénio, com um composto da fórmula Hal-R' ou Q-R', em que Hal é halogéneo, Q é o grupo mesilo ou tosilo e R' é alquilo inferior, aril-alquilo inferior, alquinilo inferior, alquenilo inferior, alquileno inferior-N$\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ em que R_1 e R_2 são independentemente hidrogénio ou alquilo inferior ou R_1 e R_2 considerados em conjunto com o átomo de azoto são piperidino ou pirrolidino da fórmula



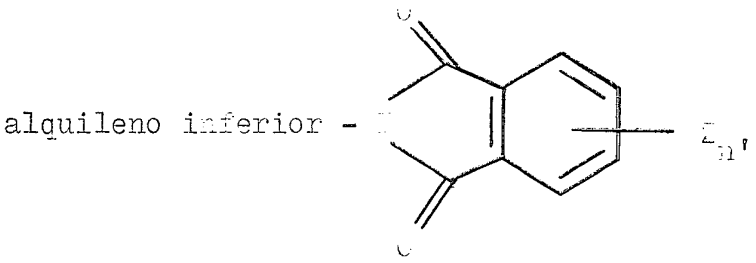
em que R_3 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo da fórmula



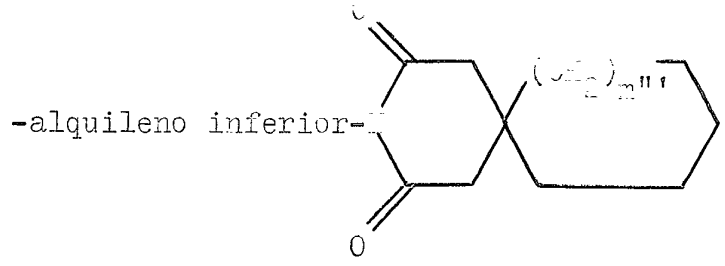
em que Z e n''' são como anteriormente definido, e m é um número inteiro 1 ou 2, ou R' é um grupo da fórmula



em que R_4 é hidrogénio ou alquilo inferior e m' é um número inteiro 3 ou 4 ou R' é um grupo da fórmula

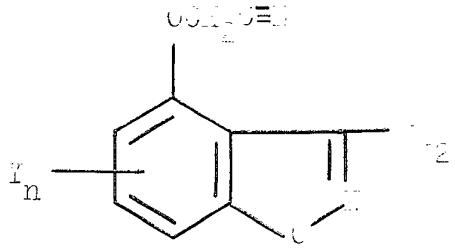


em que Z e n' são como anteriormente definido,
ou um grupo da fórmula



em que m"' é um número inteiro de 1 a 3, para formar um composto da fórmula I em que Y e n são como anteriormente definido e X_1 e X_2 são ambos hidrogénio ou considerados em conjunto são o grupo $\geq C=O$ ou $\geq CH_2$, e R tem a mesma significação que R' anteriormente, ou

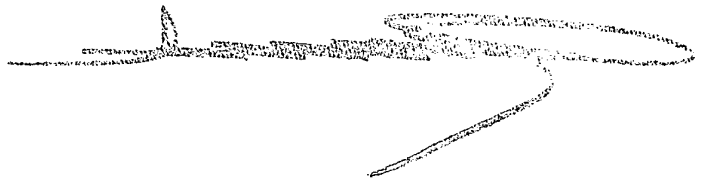
g) fazer-se reagir eventualmente um composto da fórmula VIII

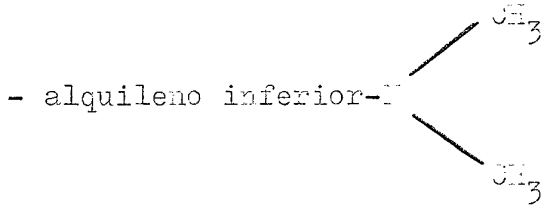


VIII

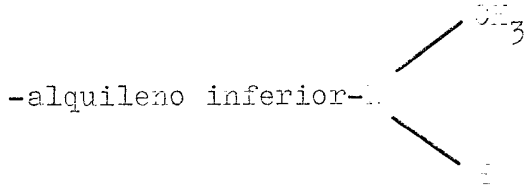
em que Y e n são como anteriormente definido, num primeiro passo com um agente de condensação e depois com um composto da fórmula Hal-R' em que Hal e R' são como definido no passo f) anterior, para formar um composto da fórmula I, em que Y e n são como anteriormente definido, X_1 e X_2 considerados em conjunto são o grupo =CH-, e R tem a significação dada para R'

h) tratar-se eventualmente um composto da fórmula I, em que Y e n são como anteriormente definido, X_1 é hidrogénio e X_2 é hidrogénio, ou X_1 e X_2 são ambos hidrogénio, ou X_1 e X_2 considerados em conjunto são o grupo $\geq C=O$ ou $\geq CH_2$, e R é o grupo

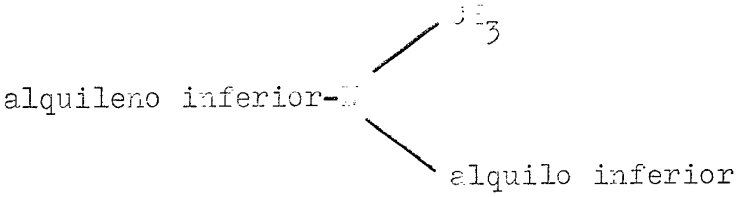




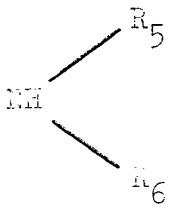
com um cloroformato para formar um composto da fórmula I, em que R é o grupo



i) fazer-se reagir eventualmente um composto da fórmula I, como formado no passo h) anteriormente, com um halogeneto de alquilo inferior para formar um composto da fórmula I em que R é o grupo

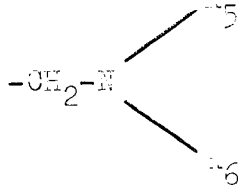


j) fazer-se reagir eventualmente um composto de fórmula I, em que R é alquinilo inferior com uma amina da fórmula



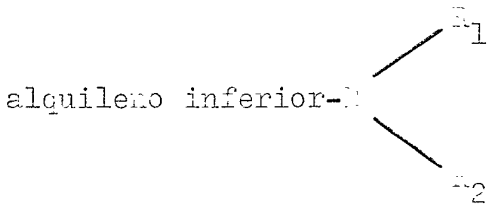
em que R_5 e R_6 são como definido anteriormente,

na presença de paraformaldeido e cloreto cuproso para formar um composto de fórmula I, em que R é alquinilo inferior

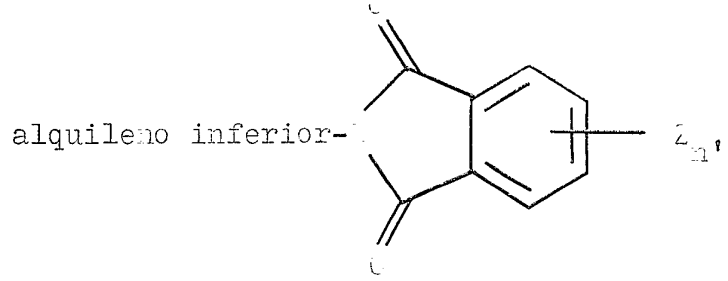


k) se fazer reagir eventualmente um composto da fórmula I, em que R_1 e R_2 são ambos hidrogénio e R é hidrogénio, com um alquilisocianato da fórmula R_7-N=C=O em que R_7 é alquilo inferior, arilo ou aril-alquilo inferior para formar um composto da fórmula I em que R é o grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-R_7$ em que R_7 é como definido anteriormente,

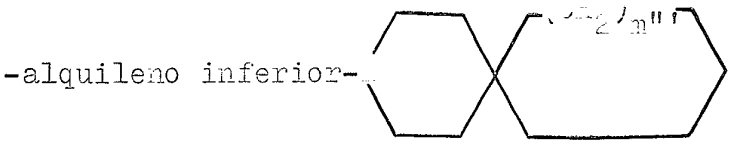
l) fazer-se reagir eventualmente um composto da fórmula I, em que R é o grupo



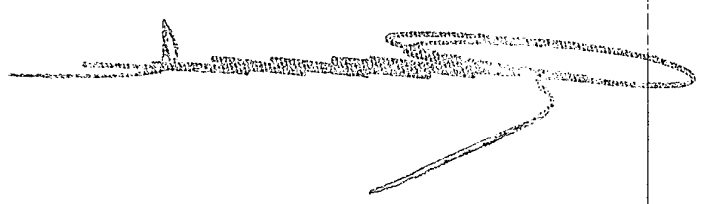
em que pelo menos um de R_1 e R_2 é hidrogénio, com um composto da fórmula $\varphi"R_9$, em que $\varphi"$ é o radical tosilo ou mesilo e R_9 é um grupo da fórmula

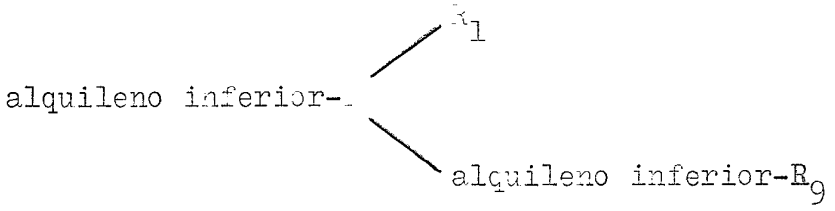


em que Z e n' são como definido anteriormente ou

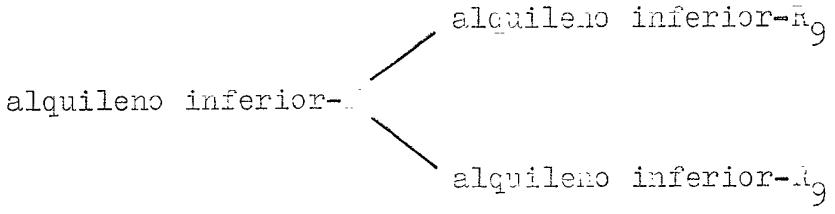


em que m"' é como anteriormente definido, para formar um composto da fórmula I em que R é o grupo





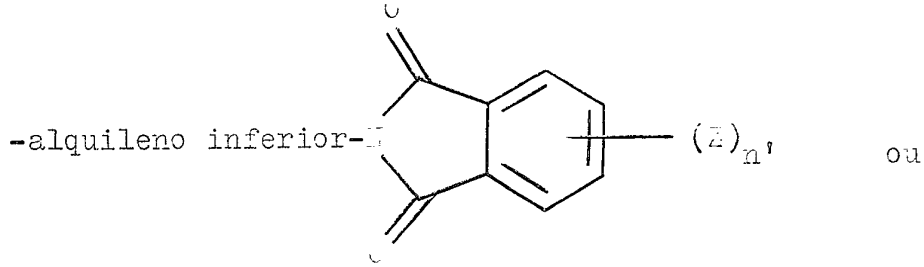
ou



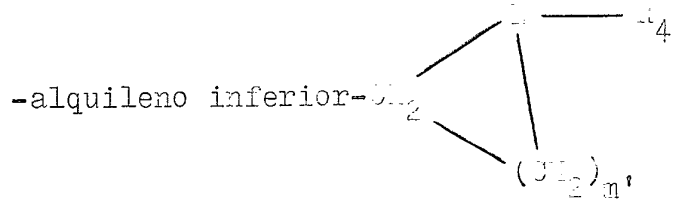
em que R_9 é como anteriormente definido
e eventualmente se preparar por um modo convencional um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, alquinilo inferior, alquileno inferior-NR_1R_2 em que R_1 e R_2 são independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, ou R ser um radical da fórmula



ou



em que Z, n', R_4 e m' são como anteriormente definido.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por X_1 ser hidrogénio, X_2 ser hidrogénio ou hidroxi, ou X_1 e X_2 considerados em conjunto representam o grupo C=O.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por Y ser hidrogénio e n ser 1.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4,5-di-hidro-3-metil-isoxazolo[3,4,5-e,f][1,4]benzoxazepina-4-ol, ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4,5-di-hidro-3-(4,4-difenil-butil)isoxazolo[3,4,5-e,f][1,4]benzoxazepina ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-(2-propinil)isoxazolo-[3,4,5-e,f][1,4]benzoxazepina-4(5H)-ona, ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

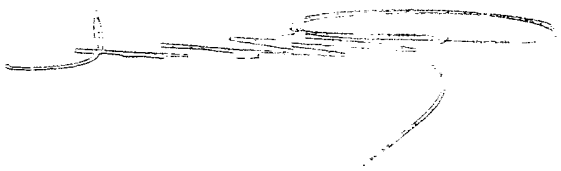
- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente acti

vo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentados em 1 de Agosto de 1988 e em 30 de Janeiro de 1989, sob os números de série 226,930 e 302,027 respectivamente.

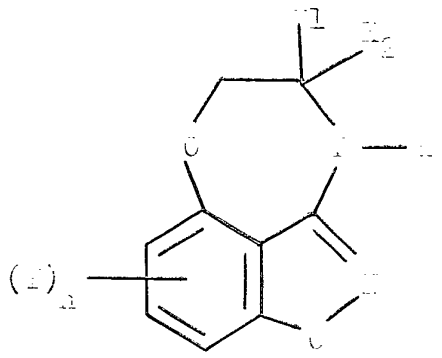
Lisboa, 28 de Julho de 1989



MEMÓRIA

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ISOLAUDO BENZOXALEPINA E DE SEUS SAIS FARMACÊUTICAMENTE ACEITÁVEIS QUE AS CONTÉM"

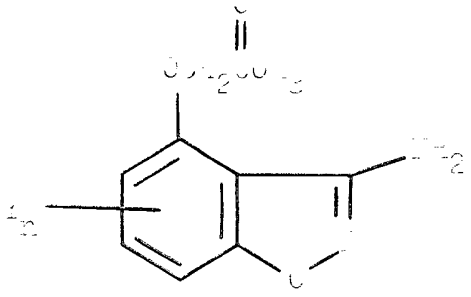
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula I



I

e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e quando aplicável aos seus isómeros estereo e geométricos, que compreende nomeadamente

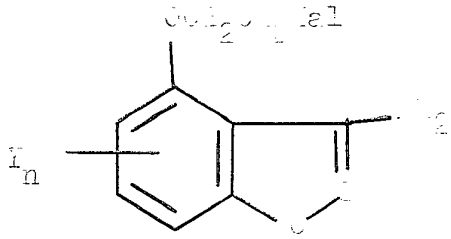
fazer-se reagir um composto da fórmula IV



IV

com um agente de condensação para formar um composto da fórmula I, em que A_1 e A_2 considerados em conjunto são o grupo $>C=O$, e R é hidrogénio, ou

fazer-se reagir um composto da fórmula VI



/I

com um agente de condensação, para formar um composto da fórmula I, em que X_1 e X_2 são hidrogénio e n é hidrogénio.