

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº .93.722

NOME: LABORATOIRES SARGET

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-
-ARILLOXIMETIL OXAZOLINAS E SEUS SAIS"

INVENTORES: PATRICK DESCAS; EMMANUEL PANCONI
CHRISTIAN JARRY

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

EM FRANÇA, EM 14 DE ABRIL DE 1989, SOB O Nº.89 05180

~~SECRET~~

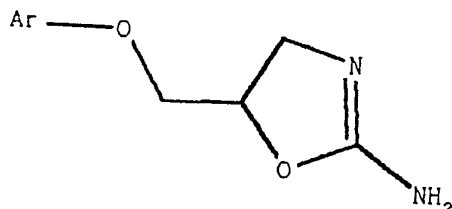
LABORATOIRES SARGET

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-ARILOXIMETIL OXAZOLINAS
E SEUS SAIS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVARESUMO

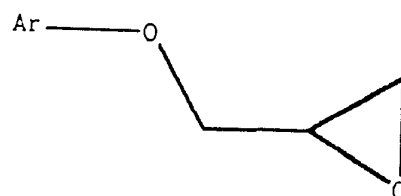
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de 2-amino-5-ariloximetil oxazolinás de estrutura



em que o grupo arilo é 2-fenil-fenilo, 3-fenil-fenilo ou 4-fenil-fenilo. É essencialmente caracterizado por se condensar num solvente orgânico solúvel em água tal como os alcoóis inferiores, tetrahydrofurano, dimetilformamida e a uma temperatura compreendida entre 0° e 80°C, o derivado mono sódico da cianamida sobre um 1-ariloxi-2,3-epoxi-propano de fórmula

~~Handwritten signature~~

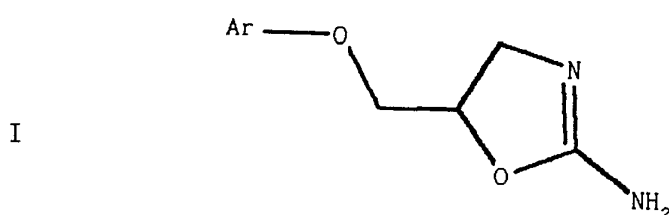
-2-



em que Ar é igual a 2-fenil-fenilo, 3-fenil-fenilo ou 4-fenil-fenilo.

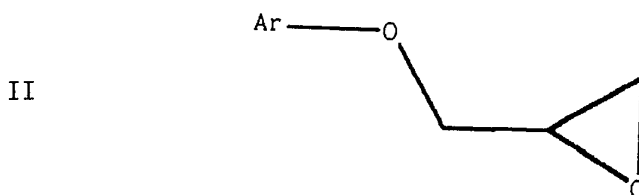
O presente invento diz respeito a novas 2-amino-5-aryl-oximetilo oxozalinas assim como aos seus sais com ácidos farmacologicamente compatíveis.

Os compostos do invento têm a fórmula geral



na qual Ar é um grupo 2-fenil fenilo, 3-fenilo fenilo ou 4-fenilo fenilo.

Os compostos do invento são preparados por condensação dos 1-aryl-2,3-epoxy propanos de estrutura II

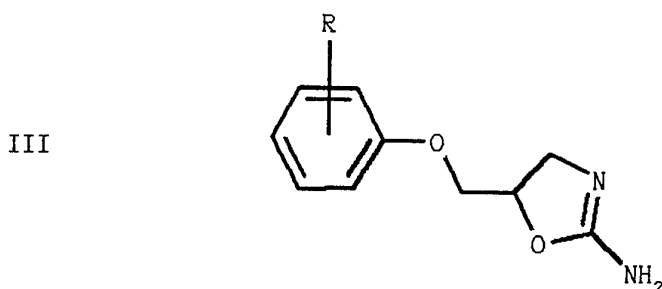


na qual Ar tem os mesmos valores que anteriormente com mono cianamida de sódio num solvente orgânico solúvel em água tal como os alcoóis inferiores de C₁ a C₄ como o metanol, etanol, isopropanol ou butanol, ou tetrahydrofurano ou dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0° e 80°.

Os compostos da estrutura II são conhecidos, e as suas preparações são descritas na patente US 2181085 da Dow Chemical Company.

A requerente já descreveu nas patentes FR 2533922 e FR 2546167 as 2-amino-5-aminometilo oxozalinas

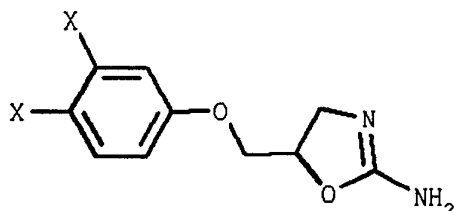
JARRY et coll descreveram no Bull. Pharm. Bordeaux, 1981, 120, 153-162 as 5-ariloximetil-2-amino oxoxzalininas de estrutura III,



onde o grupo R é um grupo metilo em 4, cloro em 4, metoxi em 4, um grupo acetamido em 4, ou por alilo em 4 e metoxi em 2, o grupo R é um grupo CH=CH-CH=CH em 2,3 e constitui com o ciclo benzénico um grupo 1-naftilo. Estes compostos possuem propriedades anti-hipertensivas interessantes.

A DOW CHEMICAL COMPANY descreveu na patente US 3637726 as 5-(3,4-dialo-fenoxi)-metil-2-amino oxozalinas de estrutura IV

IV



onde X representa um átomo de halogênio cloro, bromo. Estes compostos possuem interessantes propriedades antimicrobianas.

O invento vai ser descrito de uma maneira mais precisa nos exemplos seguintes sem todavia ser por eles limitado.

Os pontos de fusão são tomados no do banco Kofler, os deslocamentos químicos são expressidos em ppm relativamente ao TMS utilizado como padrão interno.

EXEMPLO 1

2-amino-5-(2-fenil-fenoximetil)-oxozalina ou COR3264, produto de estrutura 1 com Ar= 2-fenil fenilo.

SÍNTESE

Num balão de 500 cm³, munido de um agitador e de um refrigerante introduz-se 34g de 1-(2-fenil-fenoxi)-2,3-epoxi propano, 150 ml de metanol anidro e 11 g de monocianamida de sódio. Agita-se a mistura reaccional durante 16 horas à temperatura ambiente. Filtra-se sobre Célite 535 os sais minerais. O filtrado é evaporado no vácuo. O resíduo é recuperado com 250 ml de clorofórmio. A solução de clorofórmio é lavada com duas vezes

20 ml de água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo. O produto obtido é recristalizado em heptano, Obtém-se 13g de COR3264 sob a forma de um sólido branco. Rendimento=31%, massa molar=268,32.

PROPRIEDADES FISICOQUÍMICAS

Ponto de fusão 124°

Espectro de RMN em CDCl_3

3,2-4,2 ppm, 4 prótons, mássico complexo, 2 CH_2 ; 4,5-5,0 ppm, 3 prótons, mássico complexo, 1 CHO da oxozalina + NH_2 permutável com D_2O ; 6,8-7,7 ppm, 9 prótons, mássico complexo, prótons aromáticos.

EXEMPLO 2

2-amino-5-(fenilo-fenoximetil)oxoxzalina ou COR4408, produto de estrutura 1 com Ar= 4-fenil fenilo.

SÍNTESE

Num balão de 1500 cm^3 , munido de um agitador e de um refrigerante introduz-se 55g de 1-(4-fenil-fenoxi)-2,3-epoxi propano, dissolvido em 800 ml de uma mistura de tetrahydrofurano metanol 50/50 depois junta-se 32g de monocianamida de sódio. Agita-se a mistura reaccional durante 48 horas à temperatura ambiente. Filtra-se sobre Célite 535 os sais minerais. O filtrado evapora-se no vácuo. O resíduo é recuperado com 250 ml de éter etílico, o sólido que precipitou é filtrado depois lavado com 200 ml de água. O sólido obtido é recristalizado numa mistura de

tolueno metanol e seco no vácuo. Obtém-se 30,5g de CDR4408 sob a forma de um sólido branco. Rendimento=47%, massa molar=268,32.

PROPRIEDADES FISICOQUÍMICAS

Ponto de fusão 201°

Espectro de RMN em DMSO D_6

3,1-4,3 ppm, 4 prótons, mássico complexo, 2 CH_2 ; 4,5-5,0 ppm, 1 próton, multiplete, 1 CHO de oxoxzalina; 5,8 ppm, pico largo, 2 prótons, NH_2 , permutável com D_2O ; 6,9-7,7 ppm, 9 prótons, mássico complexo, prótons aromáticos.

EXEMPLO 3

2-amino-5-(3-fenil-fenoximetil)oxoxzalina ou CDR4463, produto de estrutura 1 com Ar= 3-fenil fenilo

SÍNTESE

Num balão de 500 cm^3 , munido de um agitador e de um refrigerante introduz-se 18g de mono cianamida de sódio em 150 ml de metanol anidro depois junta-se gota a gota 28g de 1-(3-fenil-fenoxi)-2,3-epoxi propano dissolvido em 50ml de metanol de anidro. Agita-se a mistura reaccional durante 16 horas à temperatura ambiente. Filtra-se sobre Celite 535 os sais minerais. O filtrado é evedorado no vácuo. O residuo é recuperado em 250 ml de diclorometano. A solução é lavada com duas vezes 20 ml de água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada no vácuo. O produto obtido é recristalizado em heptano. Obtém-se 15 g de CDR4463 soba forma de um sólido branco. Rendimento=48%, massa molar=268,32.

PROPRIEDADES FISICOQUÍMICAS

Ponto de fusão 124°

Espectro de RMN em CDCl_3

3,3-4,3 ppm, 4 prótons, mássico complexo, 2 CH_2 ; 4,6-5,3 ppm, 3 prótons, mássico complexo, 1 CHO da oxozalina + NH_2 permutável com D_2O ; 6,7-7,7 ppm, 9 prótons, mássico complexo, prótons aromáticos.

PROPRIEDADES TOXICOLÓGICAS

A toxicidade aguda das COR3264, COR4408 e COR4463 é determinada no rato depois da administração por via oral. As DL50 para estes três compostos são dados seguidamente:

1. COR3264 DL50= 273 mg/Kg
2. COR4408 DL50= 800 mg/Kg
3. COR4463 DL50= 389 mg/Kg

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Os compostos do invento foram testados num quadro farmacológico. Os diferentes testes utilizados são enumerados seguidamente.

- . Medida da actividade motriz em actímetro de Boissier.
- . Antagonismo face à hipotermia provocada por injeção subcutânea de 2,5 mg/Kg de reserpina.

- . Antagonismo face à hipotermia provocada por injeção subcutânea de 16 mg/Kg de apomorfina.
- . Potenciação da toxicidade pela ioimbina.
- . TST, teste de suspensão pela cauda.

Todos os produtos foram administrados por via oral.

No teste em actímetro, o COR3264 não apresenta nenhuma actividade até à dose de 64 mg/Kg e conduz a uma diminuição da actividade motriz espontânea à dose de 256 mg/Kg, o COR4463 é sedativo a partir da dose 16 mg/Kg.

A actividade face à hipotermia induzida pela reserpina foi determinada no rato, tendo o COR3264 não apresentado nenhuma actividade até à dose 128 mg/Kg, o COR4408 tendo uma DE50 de 40 mg/Kg, o COR4463 sendo inactivo até à dose 128 mg/Kg

A actividade face à hipotermia induzida pela injeção de 16 mg/Kg de apomorfina foi determinada no rato, não apresentando o COR3264 nenhuma actividade até à dose de 128 mg/Kg, o COR4408 apresentando uma DE50 de 73 mg/Kg, o COR4463 sendo inactivo até à dose de 128 mg/Kg

No teste de suspensão pela cauda uma dose eficaz 25, DE25, foi determinada para as três substâncias, sendo para o COR3264 de 16 mg/Kg, para o COR4408 de 130 mg/Kg e para o COR4463 de 90 mg/Kg.

A potenciação da toxicidade pela ioimbina foi determinada. Os DL50 depois da administração de 30 mg/Kg de ioimbina por

via sub cutânea são para o COR3264 de 70 mg/Kg para COR4408 de 16 mg/kg e para o COR4463 de 37 mg/Kg.

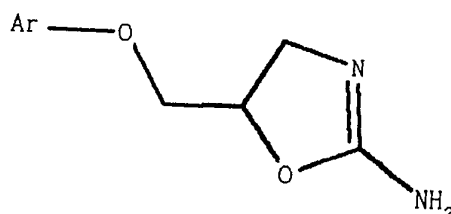
Os resultados farmacológicos, descritos anteriormente, são predictíveis de uma actividade antidepressiva para os compostos do invento.

Tendo em conta as suas actividades toxicofarmacológicas os produtos que constituem o objectivo do presente invento são portanto úteis, sós ou associados a outros princípios activos, no tratamento dos estados depressivos.

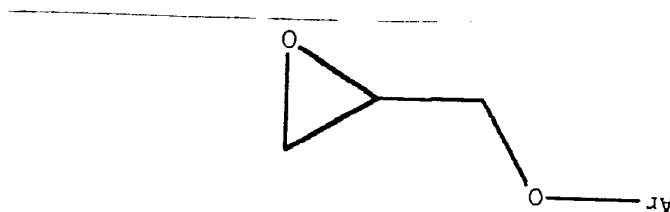
As doses e os esquemas terapêuticos serão função do sujeito e da afecção a tratar. Os produtos poderão ser administrados por via oral (por exemplo sob a forma de cápsulas, comprimidos, xarope, gotas bebíveis), por via injectável (solução injectável para a via intramuscular ou a via intravenosa, solução para a perfusão intravenosa), por via rectal (supositórios), por via local (cremes, pomadas, geles). Seguindo as indicações a dose quotidiana variará de 10 até 2000 mg por dia dividida de uma a quatro vezes.

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula geral



em que Ar é igual a 2-fenil-fenilo, 3-fenil-fenilo ou 4-fenil-fenilo, caracterizado por se condensar num solvente orgânico solúvel em água tal como os alcoóis inferiores, tetrahydrofurano, dimetilformamida e a uma temperatura compreendida entre 0°C e 80°C, o derivado mono sódico da cianamida sobre um 1-ariloxy-2,3-epoxypropano de fórmula



em que Ar é igual a 2-fenil-fenilo, 3-fenil-fenilo ou 4-fenil-fenilo.

2ª - Processo para a preparação de um medicamento ou composição farmacêutica caracterizado por o princípio activo ser constituído pelo menos por um dos compostos preparados de acordo com a reivindicação 1 em mistura com um excipiente apropriado.



3a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a preparação de um medicamento caracterizado por o princípio activo ser constituído por 2-amino-5-(2-fenil-fenoximetil)-oxazolina ou COR3264.

4a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a preparação de um medicamento caracterizado por o princípio activo ser constituído por 2-amino-5-(4-fenil-fenoximetil)-oxazolina ou COR4408.

5a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a preparação de um medicamento caracterizado por o princípio activo ser constituído por 2-amino-5-(3-fenil-fenoximetil)-oxazolina ou COR4463.

6a - Método de tratamento de estados depressivos caracterizado por se administrar um medicamento cuja dose terapêutica varia entre 10 a 1000 mg por dia repartidas por uma a quatro vezes.

Lisboa, 11 de Abril de 1970

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.^o
1200 LISBOA