DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96804

REQUERENTE: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, alemã, industrial, com sede em D-6100 Darmstadt, República Federal da Alemanha

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de oxazolidinonas e seus sais fisiologicamente aceitáveis e de composições farmaceuticas que as contêm"

INVENTORES: HELMUT PRUCHER, HENNING BOTTCHER, RUDOLF GOTTSCHLICH, KLAUS-OTTO MINCK, CHRISTOPH SEYFRIED e ANTON HAASE

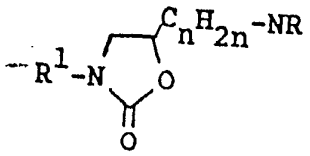
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Prioridade na República Federal da Alemanha em 21.02 .90 sob o Nº P 40 05 371.7

INPI MOD 113 RF 16732

RESUMO

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de oxazolidinonas de fórmula geral I



(I)

na qual R, R^1 e n têm as significações mencionadas nas reivindicações, e dos seus sais de adição de ácido,
que compreende a reacção dum composto de fórmula geral II

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}X^1 \qquad (II)$$

com um composto de fórmula geral III

$$X^2\text{-}R\text{-}X^3 \qquad (III)$$

em que Ox, X^1, X^2 e X^3 possuem as significações referidas nas reivindicações
e/ou o tratamento dum composto de fórmula I com um agente redutor
e/ou o tratamento dum composto de fórmula geral IV

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}R^5 \qquad (IV)$$

com um reagente que provoca a libertação de HE,
em que R^5 e E possuem as significações mencionadas nas reivindicações,

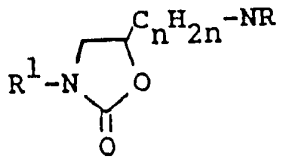
e/ou a reacção dum composto de fórmula geral V

$$R^1\text{-NH-CH}_2\text{-CHOH-C}_n\text{H}_{2n}\text{-NR} \qquad (V)$$

com um derivado reactivo do ácido carbónico
e eventualmente a reacção dum composto de fórmula I com um ácido para se obter o respectivo sal de adição de ácido.

Os compostos da fórmula I têm acção sobre o sistema nervoso central, especialmente, acção amortecedora.

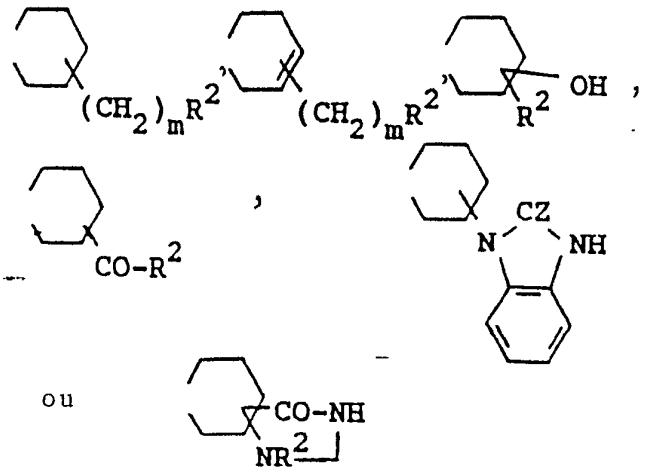
A invenção refere-se a novas oxazolidinonas de fórmula I



(I)

na qual

R significa



Z significa 0 ou S;

R^1 e R^2 significam, cada um, radicais fenilo insubstituídos ou monossubstituídos ou dissubstituídos por alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo ou alquilsulfonilo, tendo respectivamente 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi e/ou alcanoilamino tendo respectivamente 1 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, OH e/ou CF_3; ou significam radicais heteroarilo com um ou dois núcleos, contendo 1 a 4 heteroátomos;

m significa 0 ou 1; e

n significa 2 ou 3;

assim como os seus sais.

A invenção tem o objectivo de proporcionar novos compostos que possam ser usados na preparação de composições farmacêuticas.

Constatou-se que as referidas substâncias, simultaneamente com uma boa compatibilidade, possuem valiosas propriedades farmacológicas. Assim, por exemplo, elas possuem efeitos

que têm influência sobre o sistema nervoso central, preferivelmente de amortecimento (por exemplo, efeitos sedativos, tranquilizantes, neurolépticos e/ou antidepressivos).

Pormenorizadamente, os compostos têm um efeito amortecedor sobre o comportamento dos ratos (quanto ao método, veja-se Irwin, Psychopharmacologica 13 (1968), 222 - 257), inibem nos ratos a acção de trepar provocada pela apomorfina (acerca do método, veja-se Costall et al., European Pharmacol. 50, (1968), 39 - 50) ou induzem um movimento rotativo contra-lateral em ratazanas hemiparkinsónicas (determinável segundo o método de Ungerstedt et al., Brain Res., 24 (1970), 485 - 493), sem que ocorram efeitos secundários catalépticos, dignos de nota (quanto ao método, veja-se Dolini-Stola, Pharmakopsychiat 6 (1973), 189 - 197). Além disso, as referidas substâncias inibem a ligação de agonistas e antagonistas de dopamina tritíados em receptores estriados (determinável procedendo de acordo com o método de Schwarcz et al., J. Neurochemistry 34 (1980), 772 - 778, e Creese et al., European J. Pharmacol. 46 (1977), 377 - 381). Adicionalmente, os compostos inibem o reflexo de língua e maxilares nas ratazanas narcotizadas (determinável com base nos processos de Barnett et al., European J. Pharmacol. 21 (1973), 178 - 182, e de Ilhan et al., European J. Pharmacol. 33 (1975), 61 - 64). Além disso, ocorrem efeitos analgésicos e de diminuição da pressão sanguínea; assim, no caso de ratazanas despertas, portadoras de catéter e espontaneamente hipertónicas (estirpe SHR/NIH-MO//CHB-EMD; sobre o método, veja-se Weeks e Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646 - 648), a pressão arterial, medida directamente, é abaixada após a administração intragástrica dos compostos.

Os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácidos fisiologicamente aceitáveis podem, portanto, ser utilizados como substâncias activas de composições farmacêuticas e

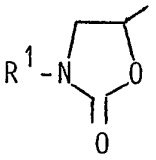
também como produtos intermediários para a preparação de outras substâncias activas para medicamentos.

São objecto da invenção as oxazolidinonas de fórmula I assim como os seus sais.

Além disso, é ainda objecto da invenção um processo para a preparação de oxazolidinonas de fórmula I, assim como dos seus sais, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula II

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}X^1 \qquad (II)$$

na qual

Ox significa o radical  ;

X^1 significa X ou NH_2 ;

X significa cloro, bromo, iodo, OH ou um grupo OH reactivo funcionalmente modificado; e

R^1 e n têm as significações já indicadas,

com um composto de fórmula III

$$X^2\text{-}R\text{-}X^3 \qquad (III)$$

na qual

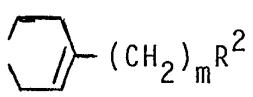
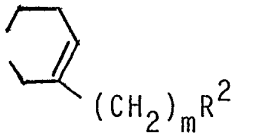
X^2 e X^3 são iguais ou diferentes e, no caso de $X^1=NH_2$, significam respectivamente X; caso contrário, em conjunto significam NH;

e

R tem as significações referidas,

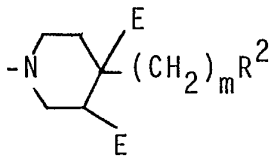
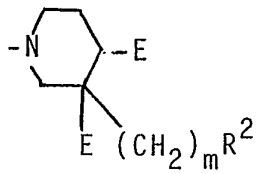
e/ou se tratar um composto, aliás correspondente à fórmula I, mas que, no entanto, em lugar dum ou de diversos átomos de hidrogénio, contém um ou vários grupos que podem ser reduzidos e/ou uma ou várias ligações adicionais C-C e/ou C-N, com um agente redutor;

e/ou para a preparação dum composto de fórmula I, na qual

R é  ou  , se tratar um composto de fórmula IV

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}R^5 \qquad (IV)$$

na qual

R^5 significa  ou 

em que

um radical E significa X, CN ou NH_2;
o outro radical E significa H, e
Ox, R^2, X e n têm as significações acima indicadas,

com um agente que provoca a eliminação de HE,

ou se fazer reagir um composto de fórmula V

$$R^1\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}C_nH_{2n}\text{-}NR \qquad (V)$$

na qual R, R^1 e n têm os significados antes indicados, com um derivado reactivo do ácido carbónico

e/ou eventualmente num composto de fórmula I, se eliminar um grupo O-alquilo com formação dum grupo OH e/ou se transformar um composto de fórmula I, num outro composto de fórmula I, por redução,

e/ou se transformar uma base de fórmula I, por tratamento com um ácido, num dos seus sais.

Os compostos de fórmula I abrangem os seguintes compostos (nos quais x significa a posição 2, 3 ou 4, y significa a posição 2, 3, 4, 5 ou 6 e z significa a posição 6, 7 ou 8) :

as 3-R^1-5-[x-$R^2(CH_2)_m$-piperidinoetil- ou -propil]-oxazolidino-2-onas (Ia),

as 3-R^1-5-[y-$R^2(CH_2)_m$-1,2,3,6-tetra-hidropiridinoetil- ou - propil]-oxazolidino-2-onas (Ib),

as 3-R^1-5-(x-R^2-x-hidroxi-piperidinoetil- ou -propil)-oxazolidino-2-onas (Ic),

as 3-R^1-5-(x-R^2-CO-piperidinoetil- ou -propil)-oxazolidino-2-onas (Id),

as 3-R^1-5-[x-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidinoetil- ou -propil]-oxazolidino-2-onas (Ie),

as 3-R^1-5-[x-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperidinoetil- ou -propil]-oxazolidino-2-onas (If) e

os 1-R^2-4-oxo-z-(3-R^1-oxazolidino-2-on-5-il-etil- ou -propil)-1,3,z-triaza-espiro[4,5]-decanos (Ig).

Preferem-se os compostos de fórmula Ic,

Fórmula Ia com x = 2 (Iaa);
fórmula Ia com x = 3 (Iab);
fórmula Ia com x = 4 (Iac);

fórmula Ib com y = 2 (Iba);
fórmula Ib com y = 3 (Ibb);
fórmula Ib com y = 4 (Ibc);
fórmula Ib com y = 5 (Ibd);
fórmula Ib com y = 6 (Ibe);

fórmula Ic com x = 2 (Ica);
fórmula Ic com x = 3 (Icb);
fórmula Ic com x = 4 (Icc);

fórmula Id com x = 2 (Ida);
fórmula Id com x = 3 (Idb);
fórmula Id com x = 4 (Idc);

fórmula Ie com x = 2 (Iea);
fórmula Ie com x = 3 (Ieb);
fórmula Ie com x = 4 (Iec);

fórmula If com x = 2 (Ifa);
fórmula If com x = 3 (Ifb);
fórmula If com x = 4 (Ifc);

fórmula Ig com z = 6 (Iga);
fórmula Ig com z = 7 (Igb);
fórmula Ig com z = 8 (Igc).

Preferem-se os compostos de fórmula Icc e ainda os das fórmulas Iaa, Iab, Iac, Ibc, Ica, Icb, Idc, Iec, Ife e Igc.

Nos radicais R^1 a R^4, alquilo significa preferilvelmente metilo e ainda também etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo ou terc-butilo. Alcoxi é, de preferência, metoxi e ainda também etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi ou terc-butoxi.

Os radicais R^1 e R^2 são, de preferência, fenilo insubstituído ou fenilo monossubstituído . No caso de R^1 ou R^2 significarem grupos fenilo substituídos, então eles também podem ser dissubstituídos, caso em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Os substituintes preferidos dos grupos fenilo são os radicais metilo, metoxi, flúor, cloro ou CF_3; ainda são preferidos, como substituintes, os grupos etilo, etoxi, bromo e/ou OH. Pormenorizadamente, R^1 e R^2 significam preferivelmente fenilo; o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; o-metoxifenilo, m-metoxifenilo ou p-metoxifenilo; o-fluorfenilo, m-fluorfenilo ou p-fluorfenilo; o-clorofenilo, m-clorofenilo ou p-clorofenilo; o-trifluormetilfenilo, m-trifluormetilfenilo ou p-trifluormetilfenilo; e ainda o-etilfenilo, m-etilfenilo ou p-etilfenilo; o-etoxifenilo, m-etoxifenilo ou p-etoxifenilo; o-bromofenilo, m-bromofenilo ou p-bromofenilo; o-hidroxifenilo, m-hidroxifenilo ou p-hidroxifenilo; 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo; 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo ou 3,5-dimetilfenilo; 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo ou 3,5-dimetoxifenilo; 2,3-difluorfenilo, 2,4-difluorfenilo, 2,5-difluorfenilo, 2,6-difluorfenilo, 2,6-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo ou 3,5-difluorfenilo; 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo; 3,4-diclorofenilo ou 3,5-diclorofenilo; 2,3-di-hidroxifenilo, 2,4-di-hidoxifenilo, 2,5-di-hidroxifenilo, 2,6-di-hidroxifenilo, 3,4-di-hidroxifenilo ou 3,5-di-hidroxifenilo; 2-metil-4-clorofenilo.

Os radicais R^1 e R^2 podem também significar radicais heteroarilo contendo 1 a 4 heteroátomos com um ou dois núcleos e cujos núcleos são de preferência pentagonais e hexagonais. Como heteroátomos preferem-se átomos de O, S e/ou N. Radicais heteroarilo preferidos são, em pormenor, 2-furilo ou 3-furilo; 2-tienilo ou 3-tienilo; 2-piridilo, 3-piridilo ou 4-piridilo; e ainda 1-pirrolilo, 2-pirrolilo ou 3-pirrolilo; 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo ou 5-imidazolilo; 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo ou 5-pirazolilo; 2-oxazolilo, 4-oxazolilo ou 5-oxazolilo; 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo ou 5-isoxazolilo; 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo ou 6-pirimidinilo; além disso, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3--triazol-4-ilo ou 1,2,3-triazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo ou 1,2,3- triazol-5-ilo; 1-tetrazolilo ou 5-tetrazolilo;
1,2,3-oxadiazol-4-ilo ou 1,2,3-oxadiazol-5-ilo;
1,2,4-oxadiazol-3-ilo ou 1,2,4-oxadiazol-5-ilo;
1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou 1,3,4-tiadiazol-5-ilo;
1,2,4-tiadiazol-3-ilo ou 1,2,4-tiadiazol-5-ilo;
2,1,5-tiadiazol-3-ilo ou 2,1,5-tiadiazol-4-ilo; 2-2H-tiopiranilo, 3-2H-tiopiranilo; 4-2H-tiopiranilo, 5-2H-tiopiranilo ou 6-2H-tiopiranilo; 2-4H-tiopiranilo, 3-4H-tiopiranilo ou 4-4H--tiopiranilo; 3-piridazinilo ou 4-pirazinilo ; piridazinilo; 2-benzofurilo, 3-benzofurilo, 4-benzofurilo, 5-benzofurilo, 6-benzofurilo ou 7-benzofurilo; 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo ou 7-benzotienilo; 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5--indolilo, 6-indolilo ou 7-indolilo; 1-iso-indolilo, 2-iso--indolilo, 4-iso-indolilo ou 5-iso-indolilo; 1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo ou 5-benzimidazolilo; 1-benzopirazolilo, 3-benzopirazolilo, 4-benzopirazolilo, 5--benzopirazolilo, 6-benzopirazolilo ou 7-benzopirazolilo; 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo,

6-benzoxazolilo ou 7-benzoxazolilo; 3-benzisoxazolilo, 4-benzisoxazolilo, 5-benzisoxazolilo, 6-benzisoxazolilo ou 7-benzisoxazolilo; 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo ou 7-benzotiazolilo; 2-benzisotiazolilo, 4-benzisotiazolilo, 5-benzisotiazolilo, 6-benzisotiazolilo ou 7-benzisotiazolilo; 4-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 5-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 6-benzo-2,1,3-oxadiazolilo ou 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo; 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo ou 8-quinolinilo; 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo ou 8-isoquinolinilo; 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo ou 8-quinolinilo; 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo ou 8-quinazolinilo; 2-quinoxalinilo; 5-quinoxalinilo ou 6-quinoxalinilo.

O radical R^1 significa, com uma preferência muito especial, p-metoxifenilo ou p-fluorfenilo; o radical R^2 significa fenilo, p-metoxifenilo, p-fluorfenilo, p-clorofenilo, m-trifluormetilfenilo ou 2-tienilo.

Z representa preferivelmente um átomo de oxigénio. O parâmetro m é, de preferência, igual a zero, de forma que o grupo $R^2(CH_2)_m$-, preferencialmente tem a significação de R^2. No caso de m = 1, o grupo R^2CH_2 significa, preferencialmente, benzilo, 2-metoxibenzilo, 3-metoxibenzilo ou em especial 4-metoxibenzilo; 2-clorobenzilo, 3-clorobenzilo ou, em especial, 4-clorobenzilo.

O parâmetro n representa de preferência o número inteiro 2. O grupo C_nH_{2n} representa preferivelmente $-(CH_2)_n-$, representando pormenorizadamente, portanto, de preferência $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$, mas também representa $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$,

$-CH_2CH(CH_3)-$ ou $-C(CH_3)_2-$.

Consequentemente, constituem o objecto da invenção, em especial, aqueles compostos das fórmulas I ou Ia até Igc, nos quais pelo menos um dos mencionados radicais tem uma das significações acima indicadas, em especial, uma das significações anteriormente referidas como preferidas. Alguns grupos preferidos de compostos correspondem às fórmulas acima citadas, nas quais os radicais e parâmetros não referidos pormenorizadamente têm as significações indicadas nas fórmulas I ou Ia até Igc, nas quais todavia:

(a) R^1 significa fenilo, tolilo, metoxifenilo, fluorfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, trifluormetilfenilo ou dimetoxifenilo;

(b) R^1 significa fenilo; o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; m-metoxifenilo ou p-fenoximetilo; p-fluorfenilo; p-clorofenilo; m-hidroxifenilo ou p-hidroxifenilo; m-trifluormetilfenilo ou 3,4-dimetoxifenilo;

(c) R^1 significa p-metoxifenilo ou p-fluorfenilo;

(d) R^2 significa fenilo, tolilo, metoxifenilo, fluorfenilo, clorofenilo, trifluormetilfenilo ou tienilo;

(e) R^2 significa fenilo; o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; p-metoxifenilo; p-fluorfenilo; p-clorofenilo; m-trifluormetilfenilo ou 2-tienilo:

(f) R^2 significa fenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo ou 2-tienilo;

(g) R^1 significa fenilo; o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; m-metoxifenilo ou p-metoxifenilo, p-fluorfenilo, p-clorofenilo, m-hidroxifenilo ou p-hidroxifenilo; m-trifluormetilfenilo ou 3,4-dimetoxifenilo e

R^2 significa fenilo; o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; p-metoxifenilo; p-fluorfenilo; p-clorofenilo; m-trifluormetilfenilo ou 2-tienilo;

(h) R^1 significa p-metoxifenilo e

R^2 significa fenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo ou 2-tienilo.

Em pormenor, preferem-se todos os compostos das fórmulas acima citadas, nas quais R^1 e/ou R^2 têm as significações anteriormente referidas como preferidas, em que, além disso, o grupo $-C_nH_{2n}-$ significa $-CH_2CH_2-$ e/ou eventualmente o parâmetro m significa zero.

A preparação dos compostos de fórmula I realiza-se em geral consoante processos em si conhecidos, como estão descritos na literatura técnica (por exemplo, em obras fundamentais como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque), e especificamente em condições reaccionais tais como são conhecidas e adequadas para as mencionadas reacções. Neste caso, pode-se fazer uso de variantes também em si conhecidas e aqui referidas sem pormenores.

As substâncias de partida para o processo reivindicado podem também, se assim se desejar, ser formadas "in situ" de tal modo que não são isoladas da mistura reaccional mas antes são imediatamente feitas reagir para se obterem os compostos

de fórmula I.

Nos compostos de fórmula II, X^1 representa de preferência X; consequentemente, nos compostos de fórmula III, X^2 e X^3, conjuntamente, significam de preferência NH. Preferencialmente, o radical X é cloro ou bromo; todavia, ele também pode significar iodo, OH ou um grupo OH funcionalmente modificado de maneira reactiva, em especial, alquilsulfoniloxi com 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, metanossulfoniloxi) ou arilsulfonilo com 6 a 10 átomos de carbono (por exemplo, benzenossulfoniloxi, p-toluenossulfoniloxi, 1-naftalenossulfoniloxi ou 2-naftaleno-sulfoniloxi).

Portanto, os compostos de fórmula I podem ser obtidos especialmente por reacção de compostos das fórmulas

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}Cl,$$

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}Br \quad ou$$

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}OSO_2CH_3$$

com compostos de fórmula III, na qual X^2 e X^3 em conjunto significam um grupo NH (em seguida, designado como IIIa).

Os compostos das fórmulas II e III são já em parte conhecidos; os compostos de fórmulas II e III não conhecidos podem ser preparados facilmente procedendo de maneira análoga à utilizada na preparação dos compostos conhecidos. Os álcoois primários de fórmula $Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}OH$ podem ser obtidos, por exemplo, por redução dos respectivos ácidos carboxílicos ou de seus ésteres. O tratamento com cloreto de tionilo, ácido bromídrico, tribrometo de fósforo ou compostos halogenados semelhantes origina os respectivos halogenetos de fórmula $Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}Hal$. Os correspondentes compostos de sulfoniloxi podem ser obtidos a partir dos álcoois de fórmula $Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}OH$, por reacção com os respectivos cloretos de ácido sulfónico. Os compostos de iodo

de fórmula Ox-C_nH_{2n}-I são obtidos, por exemplo, por acção do iodeto de potássio sobre os correspondentes ésteres do ácido p-toluenossulfónico. As aminas de fórmula Ox-C_nH_{2n}-NH_2 podem-se preparar, por exemplo, a partir dos halogenetos com ftalimida de potássio ou por redução dos respectivos nitrilos.

Os compostos de fórmula IIIa são em parte conhecidos (ver a publicação da patente alemã DE-OS 20 60 816) e obtêm-se, por exemplo, por reacção de 2-piperidona, 3-piperidona ou 4-piperidona com compostos organometálicos de fórmula M-$(CH_2)_m$-R^2 (na qual M significa um átomo de lítio ou MgHal), subsequente hidrólise para se obterem as respectivas 2-[$R^2(CH_2)_m$]-2-hidroxipiperidinas, 3-[$R^2(CH_2)_m$]-3-hidroxipiperidinas ou 4-[$R^2(CH_2)_m$]-4-hidroxipiperidinas, assim como, se assim se desejar, uma subsequente desidratação, para se obterem 2-[$R^2(CH_2)_m$]-2,3-desidropiperidinas, 3-[$R^2(CH_2)_m$]-2,3-desidropiperidinas, 4-[$R^2(CH_2)_m$]-2,3-desidropiperidinas ou 2-[$R^2(CH_2)_m$]-3,4-desidropiperidinas, 3-[$R^2(CH_2)_m$]-3,4-desidropiperidinas, 4-[$R^2(CH_2)_m$]-3,4-desidropiperidinas e hidrogenação para originar 2-[$R^2(CH_2)_m$]- piperidinas, 3-[$R^2(CH_2)_m$]-piperidinas ou 4-[$R^2(CH_2)_m$]- piperidinas. Os compostos de fórmula III (X^2 e X^3 = respectivamente X) podem-se preparar, por exemplo, por meio da redução dos respectivos diésteres para se obterem os dióis de fórmula HO-R-OH (III, X^2 = X^3 = OH) e , eventualmente, subsequente reacção com $SOCl_2$ ou PBr_3.

A reacção dos compostos de fórmulas II e III efectua-se de acordo com processos já conhecidos na literatura técnica para a alquilação de aminas. Pode-se fazer fundir os componentes uns com os outros em presença dum dissolvente, eventualmente em tubo fechado ou em autoclave. Também é possível, no entanto, fazer reagir os compostos em presença dum dissolvente inerte. Como dissolventes são adequados, por exemplo, hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, xileno; cetonas,

tais como acetona, butanona; álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol; ésteres, tais como tetra-hidrofurano (THF) ou dioxano; amidas, como dimetilformamida (DMF) ou N-metil-pirrolidona; nitrilos, tais como acetonitrilo e eventualmente também misturas dos referidos dissolventes uns com os outros ou suas misturas com água. Pode ser vantajosa a adição dum agente de ligação de ácido, por exemplo, um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, um carbonato de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso ou um bicarbonato de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, ou a adição dum outro sal de ácido fraco dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, de preferência, de potássio, de sódio ou de cálcio ou a adição duma base orgânica, como trietilamina, dimetilanilina, piridina ou quinolina, ou de um excesso dos reagentes de amino de fórmula Ox-C_nH_{2n}-NH_2 ou do composto de fórmula IIIa. A temperatura de realização da reacção, consoante as condições estabelecidas, está compreendida entre 0 e 150°C, normalmente entre 20 e 130°C.

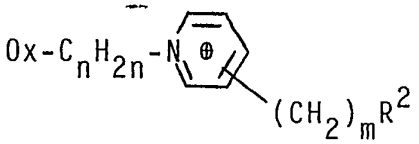
É ainda possível obter um composto de fórmula I, quando se trata um pré-produto, que contém, em vez de átomos de hidrogénio, um ou vários grupos que podem ser reduzidos e/ou uma ou várias ligações C-C e/ou C-N adicionais, com um agente redutor preferivelmente a temperaturas compreendidas entre -80 e +250°C, em presença de pelo menos um dissolvente inerte.

Os grupos susceptíveis de ser reduzidos (substituíveis por hidrogénio) são, em especial, oxigénio dum grupo carbonilo, hidroxilo, arilsulfoniloxi (por exemplo, p-toluenossulfoniloxi), N-benzenossulfonilo, N-benzilo ou O-benzilo.

Basicamente, é possível transformar compostos que contêm apenas uma ligação ou aqueles que contêm dois ou mais dos citados grupos ou ligações adicionais em conjunto uns (umas)

com os outros (outras), num composto de fórmula I por redução. Preferencialmente, emprega-se, para isso, a hidrogenação catalisada, o hidrogénio nascente ou determinados hidrogenetos metálicos complexos, como $NaBH_4$.

Um grupo de substâncias de partida preferidas para a redução corresponde à fórmula VI



$An^{\ominus}$ (VI)

na qual

Ox, R^2, m e n têm as significações indicadas e $An^{\ominus}$ significa um anião dum ácido forte, preferivelmente, $Cl^{\ominus}$ ou $Br^{\ominus}$. Os compostos de fórmula VI podem-se por exemplo, preparar por reacção dum composto de fórmula II com uma 2-[$R^2(CH_2)_m$]-piridina, 3-[$R^2(CH_2)_m$]-piridina ou 4-[$R^2(CH_2)_m$]-piridina, nas condições que foram acima indicadas para a reacção entre os compostos de fórmulas II e III.

Para a hidrogenação catalítica são adequados, como catalisadores, por exemplo, catalisadores de metais nobres, catalisadores de níquel e catalisadores de cobalto. Os catalisadores de metais nobres podem encontrar-se depositados sobre agentes veiculares (por exemplo, platina ou paládio sobre carvão, paládio sobre carbonato de cálcio ou carbonato de estrôncio), podem ser catalisadores de óxidos (por exemplo, óxido de platina) ou catalisadores metálicos com a forma de partículas finas. Os catalisadores de níquel e de cobalto são aplicados vantajosamente como metais de Raney, níquel sobre diatomite ou pedra-pomes, como agente veicular. A hidrogenação pode realizar-se à temperatura ambiente e à pressão normal

ou também a uma temperatura elevada e/ou pressão alta. Preferivelmente , trabalha-se a pressões compreendidas entre 1 e 100 atmosferas e a temperaturas compreendidas entre -80 e $+150^{o}C$, principalmente entre a temperatura ambiente e $+100^{o}C$. A reacção realiza-se, convencionalmente em meio ácido, neutro ou básico e em presença dum dissolvente, como água, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético ou THF; pode-se utilizar também as misturas dos referidos dissolventes uns com os outros.

Se se utilizar, como agente redutor, hidrogénio nascente, então pode-se produzir este último,por exemplo, por meio do tratamento de metais com ácidos fracos ou com bases. Assim pode-se empregar, por exemplo, uma mistura de zinco com uma lixívia alcalina ou de ferro com ácido acético. É apropriada também a aplicação de sódio ou dum outro metal alcalino num álcool, como etanol, isopropanol, butanol, álcool amílico ou álcool isoamílico ou fenol. Pode-se empregar ainda uma liga de alumínio-níquel em solução aquosa alcalina, eventualmente com adição de etanol. Uma amálgama de sódio ou alumínio em solução aquosa ou aquosa-alcoólica é também adequada para a produção do hidrogénio nascente. Pode-se realizar a reacção também em fase heterogénea, caso em que se utiliza vantajosamente uma fase aquosa e uma fase benzénica ou toluénica.

Como agentes redutores podem empregar-se ainda os hidrogenetos metálicos complexos, tais como $NaBH_4$, hidrogeneto de di-isobutil alumínio ou $NaAl(OCH_2CH_2OCH_3)_2H_2$ assim como diborano e, se assim se desejar, com adição de catalisadores como BF_3, $AlCl_3$ ou LiBr. Como dissolventes são adequados, neste caso, especialmente os éteres como éter dietílico, éter di-n-butílico, THF, dioxano, diglima ou 1,2-dimetoxietano, assim como hidrocarbonetos como benzeno. Para se efectuar a redução com $NaBH_4$, são apropriados principalmente os álcoois

como metanol ou etanol, e ainda água, assim como álcoois aquosos como dissolventes. De acordo com estes processos a redução efectua-se preferencialmente a temperaturas compreendidas entre -80 e +150°C, em especial, entre cerca de 0 e cerca de 100°C.

Uma hidrogenação catalítica de compostos de fórmula VI origina, em regra, os correspondentes derivados de piperidina. Se, pelo contrário, se reduzirem os compostos de fórmula VI com $NaBH_4$, então obtêm-se, principalmente, os respectivos derivados de 1,2,3,6-tetra-hidropiridina.

Obtêm-se ainda compostos de fórmula I, na qual NR é um grupo 3-[$R^2(CH_2)_m$]-1,2,3,6-tetra-hidropiridilo ou 4-[$R^2(CH_2)_m$]- 1,2,3,6-tetra-hidropiridilo, quando a partir de compostos de fórmula IV, se liberta HE com formação duma ligação dupla. Correspondendo à definição de E, pode tratar-se, por exemplo, duma libertação de um hidrácido derivado de halogéneo, água (desidratação), um ácido carboxílico ou um outro ácido, amoníaco ou HCN. As substâncias de partida de fórmula IV podem ser obtidas, por exemplo, por reacção do composto de fórmula II (X^1 = X) com um composto de fórmula HR^5, na qual R^5 tem as significações acima mencionadas.

No caso de um dos radicais E significar halogéneo, pode-se eliminar facilmente este substituinte em condições reaccionais básicas. Como bases podem empregar-se hidróxidos de metais alcalinos; carbonatos de metais alcalinos; alcoolatos, como por exemplo terc-butilato de potássio; aminas, como por exemplo dimetilanilina, piridina, colidina ou quinolina; como dissolventes utilizam-se, por exemplo, benzeno, tolueno, ciclohexano, THF ou terc-butanol. As aminas empregadas como bases podem também ser empregadas em excesso, servindo como dissolvente. Se um dos radicais E significar um grupo OH,

então empregam-se, como agentes que provocam a libertação de água, preferivelmente, ácidos como ácido acético, ácido clorídrico ou misturas de ambos. A adição dum dissolvente (por exemplo, água ou etanol) pode ser vantajosa. A eliminação de radicais acilo, alquilsulfonilo assim como de alcoxissulfoniloxi ou de radicais amino pode realizar-se sob condições semelhantes. Uma eliminação de radicais de ácido sulfónico, por exemplo, dos radicais mesilato ou tosilato, efectua-se cuidadosamente por aquecimento à ebulição em DMF ou sulfóxido de dimetilo, com carbonatos de metais alcalinos, por exemplo, Li_2CO_3 ou com acetato de potássio. O amoníaco pode libertar-se já por aquecimento dos sais dos respectivos compostos de amino (em especial, dos derivados de 4-amino). De forma semelhante, o HCN pode libertar-se a partir dos compostos de fórmula IV (um grupo E = CN) por aquecimento. A eliminação do HE a partir do composto de fórmula IV realiza-se, geralmente, a temperaturas compreendidas entre 0 e cerca de 250°C, de preferência, entre 50 e 200°C.

Além disso, podem obter-se compostos de fórmula I por reacção de aminoálcoois de fórmula V com derivados reactivos do ácido carbónico. Como tais são apropriados, de preferência, carbonatos de dialquilo, como carbonato de dimetilo ou carbonato de dietilo, ésteres do ácido clorometanóico como éster de metilo ou éster de etilo do ácido clorometanóico, N,N'-carbonil-diimidazol ou fosgénio. A reacção realiza-se convenientemente em presença dum dissolvente inerte, de preferência, de um hidrocarboneto halogenado, como clorofórmio, de um hidrocarboneto como tolueno, ou de uma amida como DMF, a temperaturas compreendidas entre 20 e cerca de 200°C, preferivelmente entre 100 e 150°C. Preferivelmente, emprega-se o derivado do ácido carbónico em excesso.

Além disso, pode-se eventualmente transformar um composto

de fórmula I, de acordo com processos em si conhecidos, num outro composto de fórmula I.

Assim, podem clivar-se ésteres (derivados de O-alquilo), de forma que se obtenham os correspondentes derivados de hidroxi. Por exemplo, pode-se clivar os ésteres por tratamento com um complexo de sulfureto de dimetilo/tribrometo de boro, por exemplo, em tolueno, 1,2-dicloroetano, THF ou sulfóxido de dimetilo, por fusão com hidro-halogenetos de anilina ou hidro-halogenetos de piridina, de preferência, cloridrato de piridina, a uma temperatura compreendida entre 150 e 250°C, com HBr/ácido acético ou com tri-halogenetos de alumínio em hidrocarbonetos clorados, como 1,2-dicloroetano.

Os compostos de fórmula I podem possuir um ou vários centros de assimetria. Eles podem, portanto, ser obtidos, na sua preparação, como racematos ou, no caso de se empregarem substâncias de partida opticamente activas, também sob uma forma opticamente activa. Se os compostos tiverem dois ou mais centros de assimetria, então, durante a síntese, eles obtêm-se em geral como misturas de racematos, a partir dos quais se podem isolar sob a forma pura os racematos individuais, por exemplo, mediante recristalização em dissolventes inertes. Se assim se desejar, os racematos obtidos podem ser separados de acordo com processos em si conhecidos mecânica ou quimicamente, com obtenção dos seus antípodas ópticos. Preferivelmente, formam-se diastereómeros a partir do racemato, por reacção com um agente de separação opticamente activo. Como agentes de separação são apropriados, por exemplo, ácidos opticamente activos, como por exemplo as formas D e L de ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácidos canforossulfónicos, ácido mandélico, ácido málico ou ácido láctico. As diversas formas dos diastereómeros podem ser separadas de modo em si conhecido, por exemplo, por cristalização

fraccionada e os compostos opticamente activos de fórmula I podem ser libertados de forma conhecida a partir dos diastereómeros.

Uma base de fórmula I assim obtida pode ser transformada, com um ácido, no respectivo sal de adição de ácido. Para esta reacção são adequados, de preferência, os ácidos que originam sais fisiologicamente aceitáveis. Assim podem empregar-se ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido sulfúrico, hidrácidos de halogéneos como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácidos fosfóricos, tais como ácidos ortofosfóricos, ácido nítrico, ácido sulfâmico; e ainda ácidos orgânicos, tais como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos ou ácidos derivados de enxofre aromáticos ou heterocíclicos, monopróticos ou polipróticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanossulfónico ou ácido etanossulfónico, ácido etanodissulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido naftalenomonossulfónico e ácido naftalenodissulfónico, ácido laurilsulfúrico. Os sais de adição de ácido, que não são fisiologicamente aceitáveis (por exemplo , picrato) podem ser apropriados para o isolamento e a purificação de bases de fórmula I.

Se assim se desejar, as bases livres de fórmula I podem ser libertadas dos seus sais por tratamento com bases fortes, tais como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio .

É, além disso, objecto da invenção a utilização dos compostos de fórmula I e dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de composições farmacêuticas, em especial por

métodos não químicos. Neste caso, eles podem ser transformados numa forma de dosagem adequada, em conjunto com, pelo menos, um agente veicular ou uma substância auxiliar e, eventualmente, em combinação com uma ou várias outras substâncias activas.

Além disso, pertencem ainda ao objecto da presente invenção as composições, especialmente as composições farmacêuticas que contêm pelo menos um composto de fórmula I e/ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis. Estas composições podem ser utilizadas como fármacos na medicina humana ou veterinária. Como substâncias veiculares, interessam substâncias orgânicas e inorgânicas, que são adequadas para a administração por via entérica (por exemplo, oral), parentérica ou tópica e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, gelatina, hidratos de carbono tais como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, vaselina. Para a aplicação por via entérica servem especialmente comprimidos, drageias, cápsulas, xaropes, infusões, gotas ou supositórios; para a administração por via parentérica são adequadas as soluções, preferivelmente as soluções oleosas e aquosas, e ainda as suspensões, emulsões ou implantes; para a administração tópica, servem pomadas, cremes ou os pós. Os novos compostos podem também ser liofilizadas e os produtos liofilizados assim obtidos podem ser utilizados, por exemplo, para a preparação de composições para injecções.

As composições mencionadas podem ser esterilizadas e/ou conter substâncias auxiliares, tais como agentes de deslizamento, agentes conservantes, agentes estabilizantes e/ou agentes molhantes, emulsionantes, sais para influenciarem a pressão osmótica, substâncias-tampão, corantes, apaladantes e/ou aromatizantes. Elas podem conter, se assim se desejar, também

uma ou várias outras substâncias activas, por exemplo, uma ou várias vitaminas.

Os compostos de fórmula I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados no tratamento terapêutico dos organismos humanos ou dos animais e no tratamento de doenças, em especial a esquizofrenia e perturbações psicorreactivas e psicopáticas, depressões, dores crónicas agudas e doenças que provocam uma pressão sanguínea elevada. Além disso, podem-se aplicar os compostos no tratamento de perturbações extrapiramidais.

Nestes casos, as substâncias activas de acordo com a invenção são, em regra, administradas em analogia com os fármacos conhecidos existentes no comércio (teoridazina, haloperidol), preferivelmente em doses compreendidas entre cerca de 0,2 e 500 mg, em especial, entre 0,2 e 50 mg por unidade de dosagem. A dose diária está compreendida, de preferência, entre cerca de 0,003 e 10 mg/kg de peso corporal.

A dose especial para cada determinado paciente depende, todavia, dos mais diversos factores, por exemplo, da eficácia do composto especial aplicado, da idade, do peso do corpo, do estado geral de saúde, do sexo, da alimentação, do momento e da via de administração, da velocidade de eliminação, da combinação dos medicamentos e da gravidade da respectiva doença à qual se aplica a terapia. Prefere-se a aplicação por via oral.

Nos exemplos que se seguem, a expressão "processamento habitual" significa o seguinte:
Adiciona-se, se isso for necessário, água, extrai-se com diclorometano, separa-se e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtra-se, evapora-se e purifica-se por cromatografia em gel de sílica e/ou por cristalização. As temperaturas

estão expressas em graus Celsius (^{o}C).

Exemplo 1

Aquecem-se à ebulição 4,10 g de 5-(2-metanossulfoniloxi--etil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona [ponto de fusão 61-64^{o}; obtido por reacção de 3,4-epoxi-1-butanol com N-benzil-p-metoxianilina, para originar 1-(N-benzil-p-metoxianilino)-butano--2,4-diol (resina), hidrogenólise para originar 1-p-metoxianilinobutano-2,4-diol (resina), reacção com carbonato de dietilo para se obter 5-(2-hidroxietil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2--ona (ponto de fusão 77-78^{o}) e reacção com CH_3SO_2Cl] com 3,03 g de 4-p-clorofenil-4-hidroxipiperidina, 2,16 g de iodeto de potássio e 1,8 g de carbonato de potássio em 100 ml de acetonitrilo, durante 16 horas; arrefece-se, processa-se conforme é habitual e obtém-se 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-p-clorofenil-4--hidroxipiperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona, ponto de fusão 95-97^{o}.

Analogamente, a partir das respectivas 5-(2-hidroxi--etil-)-3-R^1-oxazolidino-2-onas, obtêm-se os seguintes compostos:

5-(2-hidroxietil)-3-p-fluorfenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-hidroxietil)-3-p-clorofenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-hidroxietil)-3-m-trifluormetilfenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-hidroxietil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-oxazolidino-2-ona;

passando pelas correspondentes 5-(2-metanossulfoniloxietil)--3-R^1-oxazolidino-2-onas, 5-(2-cloroetil)-3-R^1-oxazolidino-2--onas ou 5-(2-bromoetil)-3-R^1-oxazolidino-2-onas de fórmula II, por exemplo:

5-(2-cloroetil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-metanossulfoniloxietil)-3-p-fluorfenil-oxazolidino-2-ona,

5-(2-metanossulfoniloxietil)-3-p-clorofenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-metanossulfoniloxietil)-3-m-trifluormetilfenil-oxazolidino-2-ona,
5-(2-metanossulfoniloxietil)-3-(3,4- dimetoxifenil)-oxazolidino--2-ona,

com os correspondentes derivados de piperidina da fórmula III (na qual X^2 e X^3 em conjunto significam NH):

3-fenil-5-[2-(4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-fenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidono-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(2-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil] -oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil] -oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,

3-p-fluorfenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-,ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona, ponto de fusão 145-147°,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)-etil]--oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-o-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidi-
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-hidroxi-4-p-fluorfenil-piperidi
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-etil]-oxazo
lidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-etil]-oxa
zolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidi
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidi-
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-fenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(hidroxi-4-m-trifluormetilfenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-fenil-5-[2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-fenil-5-[2-(4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona, ponto de fusão 132-134°,

3-fenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

3-p-clorofenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-benzoil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-fenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-tolil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona, ponto de fusão 184-186°,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidalozin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-(2-oxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

4-fenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona
3-m-tolil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperidino)-
-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-o-metoxifenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperi-
dino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-metoxifenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperi-
dino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperi-
dino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-fluorfenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperidi-
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-clorofenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-piperidi-
no)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-m-trifluormetilfenil-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-
-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(4-(2-tioxobenzimidazolin-1-il)-
-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona,

1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-fenil-oxazolidino-2-on-5-il)-etil]-
-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano,
1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-m-tolil-oxazolidino-2-on-5-il)-etil]-
-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano,

1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-o-oxazolidino-2-on-5-il)-etil]-
-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano,
1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-m-metoxifenil-oxazolidino-2-on-5-il)-
-etil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano,
1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-on-5-il)-
-etil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano
1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-p-fluorfenil-oxazolidino-2-on-5-il)-
-etil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano,
1-fenil-4-oxo-8-[2-(3-p-clorofenil-oxazolidino-2-on-5-il)-
-etil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano.

Exemplo 2

Analogamente ao Exemplo 1, com 5-(3-metanossulfoniloxi-propil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona [ponto de fusão 75--76°; obtida a partir de 4-penten-1-ol passando por benzoato de 4-penten-1-ol, benzoato de 4,5-epoxipentan-1-ol, 1- benzoato de 5-p-metoxi-anilino-pentan-1,4-diol, 5-(3-benzoiloxi-propil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona e 5-(3-hidroxipropil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona (ponto de fusão 78--79°)] obtêm-se os seguintes compostos:

3-p-metoxifenil-5-[3-(4-p-clorofenil-4-hidroxi-piperidino)-
-propil]-oxazolidino-2-ona ponto de fusão 142-145°,
3-p-metoxifenil-5-[3-(4-fenil-4-hidroxi-piperidino)-propil]-
-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[3-(4-p-metoxifenil-4-hidroxi-piperidino)-
-propil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[3-(4-p-fluorfenil-4-hidroxi-piperidino)-
-propil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[3-(4-m-trifluormetilfenil-4-hidroxi-pipe-
ridino)-propil]-oxazolidino-2-ona,
3-p-metoxifenil-5-[3-(4-(2-tienil)-4-hidroxi-piperidino)-4-
-hidroxipiperidino)-propil]-oxazolidino-2-ona, ponto de fusão

148-150°.

Exemplo 3

Procedendo de maneira semelhante à do Exemplo I, a partir de (S)-5-(2-metanossulfoniloxietil)-3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-ona [obtida a partir de (S)-3,4-epoxi-1-butanol], obtém-se a (S)-3-p-metoxifenil-5-[2-(4-p-clorofenil-4-hidroxi-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona.

Exemplo 4

Aquece-se à ebulição, durante 24 horas, uma mistura de 2,06 g de 5-(2-aminoetil)-3-fenil-oxazolidino-2-ona [obtida por reacção de 5-(2-cloretil)-3-fenil-oxazolidino-2-ona com sal de potássio de ftalimida e subsequente hidrólise] e 2,15 g de 1,5-dicloro-3-fenil-2-penteno em 40 ml de acetona e 40 ml de água e processa-se a mistura reaccional conforme é usual. Obtém-se 3-fenil-5-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)-etil]-oxazolidino-2-ona.

Exemplo 5

A uma solução de 4,55 g de brometo de 1-[2-(3-p-metoxifenil-oxazolidino-2-on-5-ilo)-etil]-4-fenilpiridímio (obtido a partir de 3-p-metoxifenil-5-(2-brometil)-oxazolidino-2-ona e de 4-fenilpiridina) em 50 ml de NaOH adiciona-se, com agitação 1 g de $NaBH_4$ em 20 ml de água e agita-se, em seguida, durante 3 horas a 60°. Após o processamento usual, obtém-se a 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridil)-etil]-oxazolidino-2-ona.

Exemplo 6

Aquece-se a 100° 1 g de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi--4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona com 10 ml de ácido clorídrico 1 normal, durante 2 horas, processa-se conforme é habitual e obtém-se 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-fenil--1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridil)-etil]-oxazolidino-2-ona.

Exemplo 7

Aquece-se a 120°, durante 4 horas, uma mistura de 3,7 g de 4-hidroxi-1-(3-hidroxi-4-p-metoxianilino-butil)-4-fenil--piperidina (obtida por reacção de p-metoxi-anilina com éster de etilo do ácido 3,4-epoxi-butírico, para originar o éster de etilo do ácido 3-hidroxi-4-p-metoxianilino-butírico, redução com $LiAlH_4$ para se obter 4-p-metoxianilino-1,3-propanodiol, desidratação para se obter o epóxido e reacção com 4--hidroxi-4-fenilpiperidina), 1,5 g de carbonato de dietil e 50 ml de DMF. Após a evaporação e o processamento usual, obtém-se 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)--etil]-oxazolidino-2-ona.

Exemplo 8

Agita-se durante 3 horas, a 160°, uma mistura de 10 g de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridil)--etil]-oxazolidino-2-ona e 10 g de cloridrato de piridina. Após o processamento usual, obtém-se 3-p-hidroxifenil-5-[2--(4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridil-1-metil)-oxazolidino-2--ona.

Exemplo 9

Adiciona-se, gota a gota, uma suspensão de 3,8 g de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino--2-ona em 50 ml de 1,2-dicloroetano, a uma solução aquecida à ebulição de 15,6 g de complexo de sulfureto de dimetilo/ /tribrometo de boro em 50 ml de 1,2-dicloroetano, ferve-se ainda durante 30 minutos, processa-se conforme é usual e obtém-se 3-p-hidroxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona.

Os exemplos seguintes referem-se a composições farmacêuticas que contêm aminas de fórmula I ou os seus sais de adição de ácido.

Exemplo A: Comprimidos

Uma mistura de 1 kg de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi--4-p-clorofenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é processada por compressão, de modo usual, para se obter comprimidos, de forma que cada comprimido contém 10 mg de substância activa.

Exemplo B: Drageias

Analogamente ao Exemplo A, preparam-se comprimidos, que em seguida são revestidos, de forma usual, com uma camada de sacarose, amido de batata, talco, goma de tragacanto e um corante.

Exemplo C: Cápsulas

Enchem-se cápsulas de gelatina dura com 2 kg de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-

-oxazolidino-2-ona, de forma que cada cápsula contenha 20 mg da substância activa.

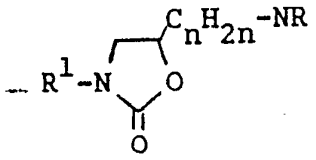
Exemplo D: Ampolas

Filtra-se em condições estéreis, uma solução de 1 kg do cloridrato de 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-benzil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona em 60 litros de água bidestilada, enchem-se ampolas com a citada solução, liofilizam-se em condições estéreis e fecham-se nessas condições. Cada ampola contém 10 mg de substância activa.

Analogamente obtêm-se comprimidos, drageias, cápsulas e ampolas, que contém uma ou mais das restantes substâncias activas de fórmula I e/ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

Reivindicações

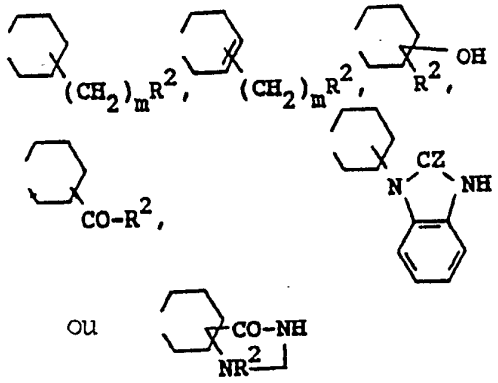
1. Processo para a preparação de oxazolidinonas de fórmula geral I



(I)

na qual

o símbolo R significa um grupo de uma das fórmulas



o símbolo Z significa um átomo de O ou de S;

os símbolos R^1 e R^2 significam, respectivamente, radicais fenilo ou heteroarilo com um ou dois núcleos contendo 1 a 4 heteroátomos, não substituídos ou monossubstituídos ou dissubstituídos por alquilo, alcoxi, alquiltio, aquilsulfinilo ou aquilsulfonilo com, respectivamente, 1 - 4 átomos de C, alcanoiloxi ou alcanoilamino com, respectivamente, 1 - 6 átomos de C, F, Cl, Br, OH e/ou CF_3;

o símbolo m significa os números inteiros 0 ou 1; e

o símbolo n representa os números inteiros 2 ou 3,

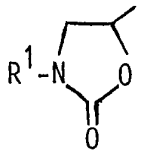
assim como dos seus sais,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral II

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}X^1 \qquad (II)$$

na qual

o símbolo Ox significa o radical de fórmula geral



,

o símbolo X^1 significa X ou NH_2,

o símbolo X significa Cl, Br, I, OH ou um grupo OH funcionalmente modificado reactivo

e os símbolos R^1 e n têm as significações acima referidas,

com um composto de fórmula geral III

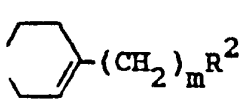
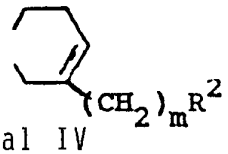
$$X^2\text{-}R\text{-}X^3 \qquad (III)$$

na qual

os símbolos X^2 e X^3 são iguais ou diferentes e, se $X^1 = NH_2$, significam respectivamente X e, caso contrário, significam conjuntamente NH_2 e

o símbolo R tem as significações acima mencionadas e/ou se tratar com um agente redutor um composto que aliás corresponde à fórmula I mas que, no entanto, em vez de um ou mais átomos de hidrogénio contém um ou mais grupos susceptíveis de

serem reduzidos e/ou uma ou mais ligações adicionais C-C e/ou C-N, e/ou para a preparação de um composto de fórmula I, na qual o símbolo R significa um grupo de fórmulas gerais

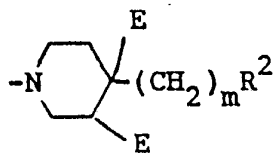
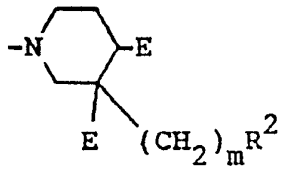
 ou 

se tratar um composto de fórmula geral IV

$$Ox\text{-}C_nH_{2n}\text{-}R^5 \qquad (IV)$$

na qual

o símbolo R^5 significa um grupo duma das fórmulas gerais

 ou 

em que

um dos símbolos E significa X, CN ou NH_2 e

o outro símbolo E significa H e

os símbolos Ox, R^2, X e n têm as significações acima citadas

com um agente que provoca a eliminação de HE,

e/ou se fazer reagir um composto de fórmula geral V

$$R^1\text{-}NH\text{-}CH_2CHOH\text{-}C_nH_{2n}\text{-}NR \qquad (V)$$

na qual

os símbolos R, R^1 e n têm as significações acima referidas,

com um derivado reactivo do ácido carbónico,

e/ou eventualmente num composto de fórmula I se eliminar um grupo O-Alquilo com formação dum grupo OH e/ou se transformar um composto de fórmula I num outro composto de fórmula I

e/ou se transformar uma base de fórmula I num seu sal por tratamento com um ácido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter uma das seguintes oxazolidinonas de fórmula geral I:

a) 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona;

b) 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-metoxifenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona;

c) 3-p-metoxifenil-5-[2-(4-hidroxi-4-p-clorofenil-piperidino)-etil]-oxazolidino-2-ona;

d) 3-p-metoxifenil-5-{2-[4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidino]-etil}-oxazolidino-2-ona.

3. Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos uma oxazolidinona de fórmula geral I ou um seu sal fisiologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo com pelo menos uma substância veicular sólida, líquida ou semi-líquida de maneira a obter-se uma forma de dosagem apropriada.

4. Processo para o tratamento terapêutico de esquizofrenia, perturbações psicorreactivas e psicopatias, depressões, dores intensas crónicas e estados mórbidos que acompanham as pressões do sangue elevadas, em seres humanos, caracterizado pelo facto de se administrar aos pacientes que necessitam esse tratamento uma quantidade diária terapeuticamente activa de um composto de fórmula geral I ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável compreendida de preferência entre cerca de 0,003 e 10 mg por quilograma de peso corporal.

Lisboa, 18 Fevereiro 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Representação de Pedro Gomes
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Sistelo [illegible]
Telefs. 68 13 39 - 65 46 13