



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 87598 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D498/04 A A61K031/435 B

C07D498/04 C C07D263:00 C

C07D221:00 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.05.27	(73) <i>Titular(es):</i> MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC. 2110 EAST GALBRAITH ROAD CINCINNATI, OHIO 45215 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.05.29 US 055485	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> RICHARD CYRUS DAGE US WINTON DENNIS JONES US GEORGE PHILIP CLAXTON US RICHARD A. SCHNETTLER US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.18	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OXAZOLONAS TRICÍCLICAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87.598

REQUERENTE: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., norte-americana, com sede em 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de oxazolonas tricíclicas e de composições farmacêuticas que as contêm"

INVENTORES: Winton D. Jones,
George P. Claxton,
Richard A. Schnettler,
Richard C. Dage,

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

U.S.A., 29 de Maio de 1987, sob o N.º.: 055,485

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OXAZOLONAS TRICÍCLICAS E DE
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à utilização de diversas oxazolonas tricíclicas para aumentar a força contráctil do miocárdio. Esses compostos são úteis como agentes cardiotónicos para o tratamento da insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca é o estado fisiológico que resulta da incapacidade do miocárdio ventricular para manter um adequado fluxo sanguíneo nos tecidos corporais periféricos e abrange a insuficiência cardíaca congestiva, a insuficiência cardíaca inversa e directa, a insuficiência

cardíaca ventricular direita e ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca de fraco débito. A insuficiência cardíaca pode ser provocada por isquémia do miocárdio, enfarte do miocárdio, utilização excessiva do álcool, embolia pulmonar, infecções, anemias, arritmias e hipertensão sistémica. Os sintomas englobam a taquicardia, fadiga provocada pelo esforço, dispneia, ortopneia e edema pulmonar.

O tratamento implica tanto a remoção como a correcção das causas subjacentes ou implica o controlo do estado de insuficiência cardíaca. A correcção ou o controlo podem ser conseguidos aumentando o débito cardíaco ou diminuindo o esforço de trabalho cardíaco. Embora o esforço cardíaco possa ser aperfeiçoado por redução das actividades físicas e através do descanso físico e emocional, o aumento do débito cardíaco tem estado tradicionalmente associado à terapia com digitalina. A digitalina estimula a força contráctil do coração a qual aumenta o débito cardíaco e melhora o esvaziamento ventricular. Assim sendo, a terapia com digitalina normaliza a pressão venosa e reduz a vasoconstrição periférica, a congestão circulatória e a hiperfusão do órgão.

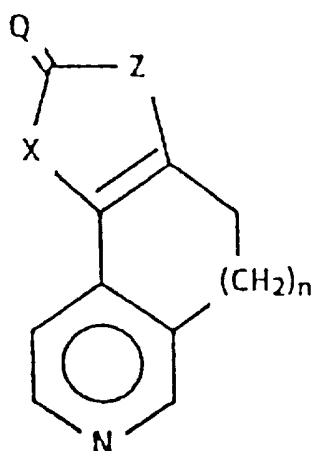
Infelizmente as doses óptimas de digitalina variam com a idade, com o peso e com o estado do paciente sendo bastante estreita a margem de variação da proporção entre a dose terapêutica e a dose tóxica. Em muitos pacientes a dose letal é apenas cerca de 5 a 10 vezes a dose eficaz mínima tornando evidentes os efeitos tóxicos para valores compreendidos entre 1,5 e 2,0 vezes a dose eficaz. Por essas razões a dose deve ser cuidadosamente dimensionada de modo a ajustar-se aos exames clínicos individuais e frequentes sendo necessário o electrocardiograma para detectar quaisquer

sinais precoces de intoxicação com a digitalina. Apesar deste cuidado refere-se que a intoxicação com a digitalina atinge cerca de um quinto dos pacientes hospitalizados sujeitos a tratamento terapêutico.

Deste modo torna-se evidente a necessidade de dispor de agentes cardiotônicos menos tóxicos e mais eficazes. Os requerentes descobriram diversas oxazolonas tricíclicas que possuem uma poderosa actividade cardiotónica e vasodilatadora e as quais comparativamente com a digitalina possuem menos efeitos tóxicos.

SUMARIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a diversas oxazolonas de estrutura 1:



em que o símbolo Q representa um átomo de enxofre ou de oxigénio divalente;

um dos símbolos X e Z representam um átomo de

oxigénio e o outro representa um grupo imino (NH); e

o símbolo n representa 0 ou representa o inteiro 1 ou 2

e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e também à utilização desses compostos como vasodilatadores para aumentar a força contráctil do miocárdio e para tratar a insuficiência cardíaca, referindo-se também às correspondentes composições farmacêuticas e ao processo para a sua preparação.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

O anel oxazol dos compostos de estrutura 1 existe em diversas formas tautoméricas. Em toda a memória descritiva que se segue pretende-se que as oxazolonas tricíclicas de estrutura 1 englobem também esses tautómeros.

O átomo de azoto do anel oxazol nos compostos de estrutura 1 pode ser substituído com um grupo alquilo (C₁-C₅), com um grupo alcanóilo tal como um grupo acetilo ou com o grupo benzoilo. Esses compostos de substituinte azoto são equivalentes aos compostos insubstituídos primeiramente pelo facto de o substituinte ser clivado quando da administração a um paciente e também porque muitos dos compostos de substituinte azoto possuem independentemente uma significativa capacidade para aumentarem a força contráctil do miocárdio e são úteis agentes cardiotónicos.

Tal como sucede com grande parte das classes dos compostos terapêuticamente eficazes, algumas subclasses e algumas espécies são mais eficazes do que outras. A este respeito afirma-se que os compostos de estrutura 1 em que o

símbolo Q representa um átomo de oxigénio divalente são preferenciais. São também preferenciais os compostos em que o símbolo n representa o inteiro 1 ou 2 e os compostos em que o símbolo X representa um átomo de oxigénio e o símbolo Z representa um grupo imino. São mais preferenciais os compostos de estrutura 1 em que o símbolo Q representa um átomo de oxigénio divalente, o símbolo n representa o inteiro 1 ou 2, o símbolo X representa um átomo de oxigénio e o símbolo Z representa um grupo imino.

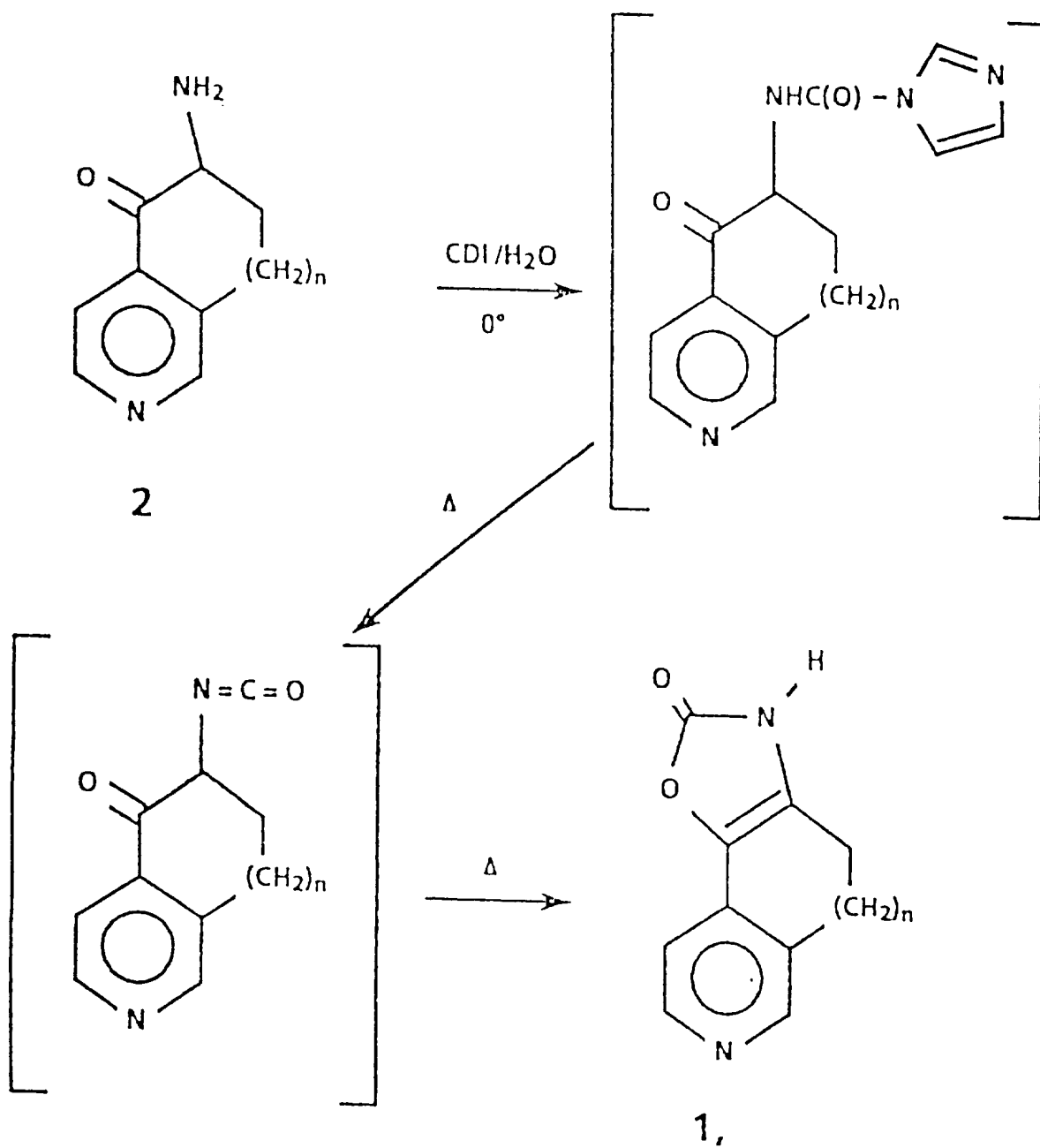
Os compostos da presente invenção são úteis tanto na forma de base livre como na forma de sais por adição de ácidos. Os sais por adição de ácidos constituem unicamente uma forma mais conveniente de utilização e na prática utiliza-se quantidades de sais em vez de se utilizar a base livre. A expressão "sais por adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis" aplica-se a quaisquer sais por adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos dos compostos de fórmula geral 1. Como exemplos ilustrativos de ácidos inorgânicos que proporcionam sais adequados refere-se os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e também os sais de metais com ácidos tais como o ortofosfato monoácido de sódio e o hidrogeno-sulfato de potássio. Como exemplos ilustrativos desses ácidos refere-se, por exemplo, os ácidos sulfónicos tais como o ácido metano-sulfónico e o ácido 2-hidroxi-etano-sulfónico. É possível preparar sais de monoácidos ou de diácidos e esses sais podem existir tanto numa forma hidratada como numa forma praticamente anidra. Os sais de ácidos são preparados por técnicas normalizadas tais como a dissolução da base livre numa solução aquosa ou numa solução de água e álcool ou em qualquer outro solvente adequado que contenha o ácido apropriado e efectuando depois o isolamento por evaporação da solução, ou fazendo reagir a base livre num

solvente orgânico caso em que o sal se separa directamente ou pode ser obtido por concentração da solução.

Os compostos de estrutura 1 em que o símbolo X representa um átomo de oxigénio e o símbolo Z representa um grupo imino podem ser preparados facilmente por decomposição, activada pelo calor, do produto de condensação de uma α -amino-cetona cíclica de estrutura 2 com N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) tal como ilustrado no esquema 1.

A reacção de condensação efectua-se deixando o composto de estrutura 2 reagir com CDI, de preferência numa quantidade correspondente a um excesso molar de 2 a 5 vezes de CDI em água. De preferência mantem-se a temperatura desta reacção inferior a 10°C e convenientemente a uma temperatura próxima de 0°C. Decorridos cerca de 10 a 20 minutos isola-se o produto de condensação impuro, por exemplo, por extracção da mistura de reacção com acetato de etilo e depois procede-se à remoção do acetato de etilo por evaporação. A seguir aquece-se o produto de condensação impuro isolado a uma temperatura de preferência compreendida aproximadamente entre 150 e 200°C e mais preferencialmente a uma temperatura próxima de 170°C, a uma pressão reduzida, durante cerca de 5 a 30 minutos e isola-se o produto.

Os compostos de estrutura 1 em que o símbolo Q representa um átomo de enxofre divalente são preparados a partir dos correspondentes compostos de estrutura 1 em que o símbolo Q representa um átomo de oxigénio divalente recorrendo-se ao processo habitual por tratamento com o reagente de Lawesson, ver M. P. Cava. e M. I. Levinson, Tetrahedron 41, 5061 (1985).

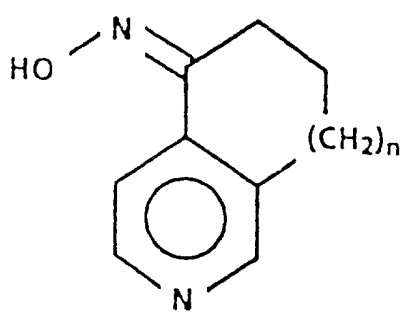
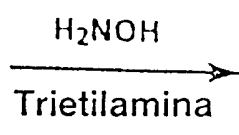
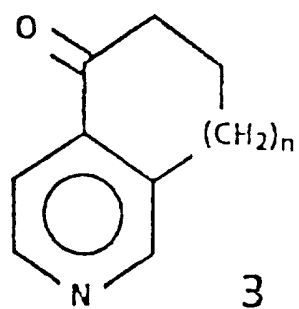


X, Q = átomos de oxigénio
 Z = grupo imino

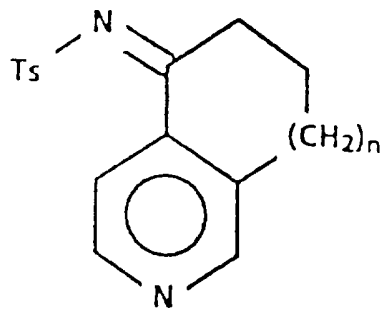
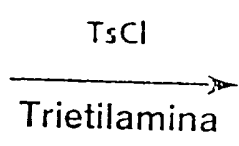
Esquema 1

As α -amino-cetonas cíclicas de estrutura 2 são preparadas a partir da correspondente cetona cíclica de estrutura 3 através da oxima de estrutura 3A e do derivado de grupo para-tolueno-sulfonilo, tosilo (Ts) de estrutura 3B tal como ilustrado no esquema 2.

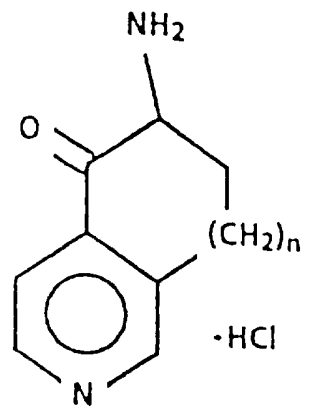
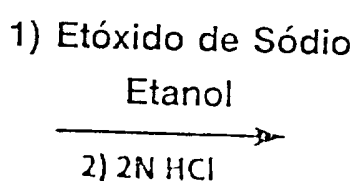
Prepara-se facilmente a oxima de estrutura 3A a partir da cetona cíclica de estrutura 3 por qualquer método conhecido que seja útil para esta conversão, por exemplo, fazendo reagir a cetona cíclica com hidroxilamina. Depois converte-se o derivado de oxima no derivado de grupo tosilo de estrutura 3B por qualquer técnica normalizada tal como a reacção com cloreto de tosilo em presença de um aceitador de prótons tal como a trietilamina. Depois converte-se a estrutura 3B do derivado de tosilo na oxima cíclica utilizando o rearranjo de Neber, que é um método bem conhecido para converter cetoximas em α -amino-cetonas e o qual se encontra descrito, por exemplo, por March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, McGraw-Hill Book Company, New York, 1968, page 815-16, e revista C. O'Brien, Chem. Revs. 64, 81 (1964); D. J. Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry (Academic Press, New York, 1965), p. 249; C. G. McCarty em S. Patai, Ed., Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond (Interscience, New York, 1970) p. 4471; T. S. Stevens, W. E. Watts, Selected Rearrangements 1973, p. 138; Y. Tamura et al., Synthesis 1973, 215; e R. F. Parcell, J. C. Sanchez, J. Org Chem. 46, 5229 (1981).



3A



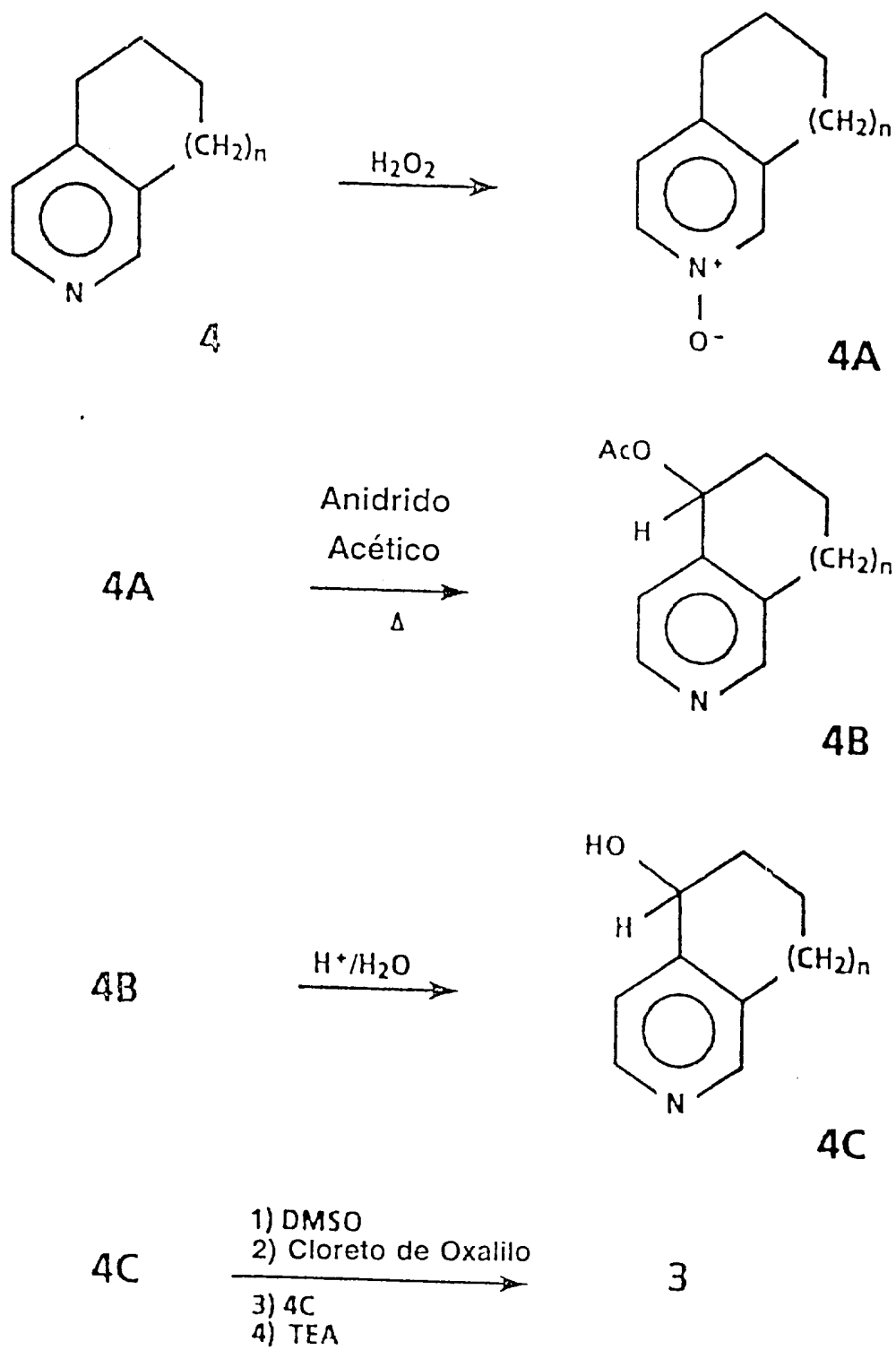
3B



Esquema 2

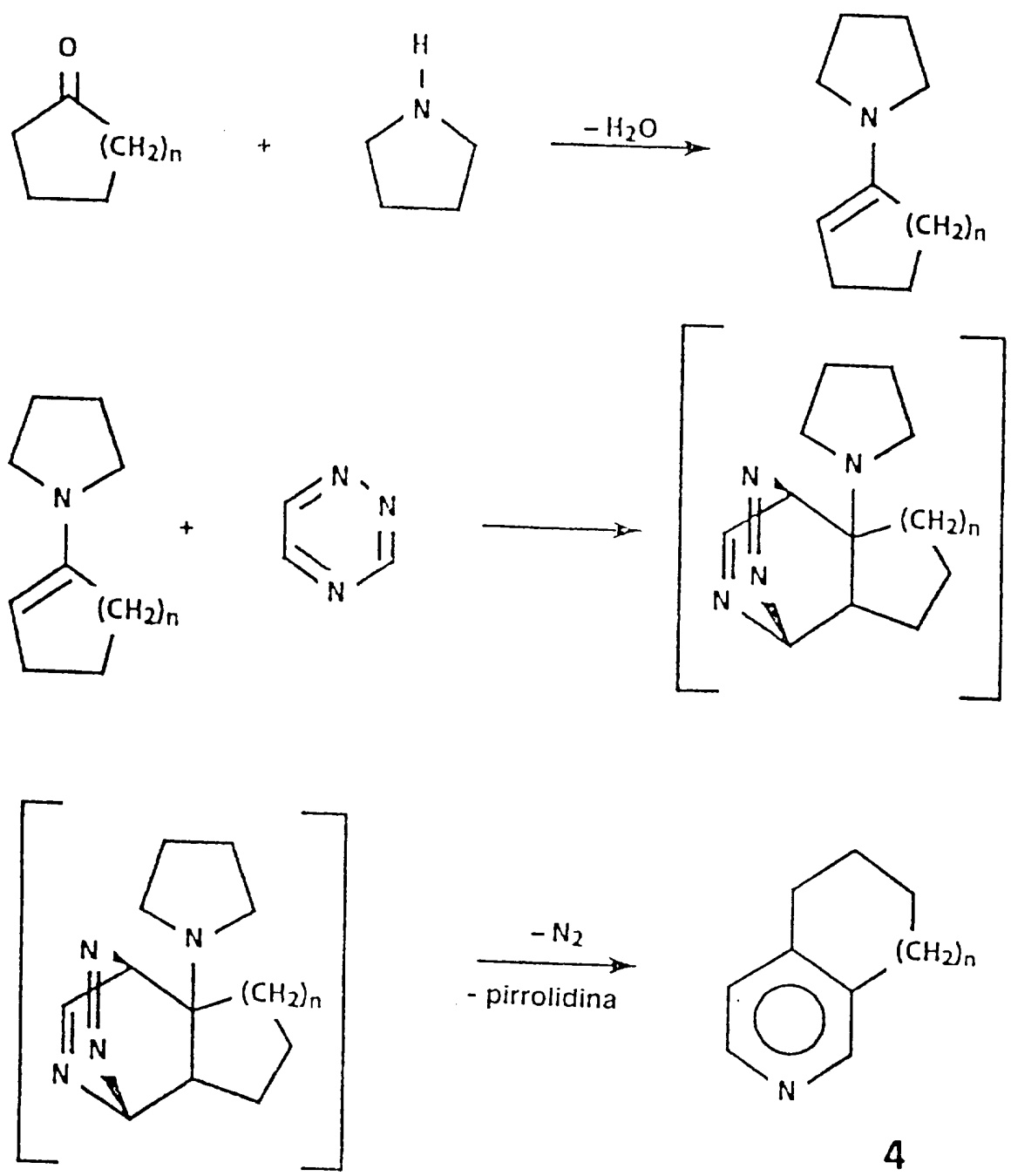
O composto de estrutura 3 em que o símbolo n representa o inteiro 1 é conhecido desde a publicação dos trabalhos de J. Epsztein e A. Bieniek, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 213 (1985). Este composto e os compostos em que o símbolo n representa 0 ou o inteiro 2 podem ser preparados a partir do correspondente composto de estrutura 4 utilizando um derivado de grupo N-óxido de estrutura 4A, o derivado acetato (AcO) de estrutura 4B e o derivado alcoólico de estrutura 4C como se ilustra no esquema 3.

Os derivados de grupo N-óxido são preparados facilmente por quaisquer métodos genericamente conhecidos pelos especialistas na matéria tais como o tratamento de um composto de estrutura 4 com peróxido de hidrogénio em ácido acético ou em ácido fórmico. Os derivados acetato são depois preparados aquecendo o derivado de grupo N-óxido preferencialmente à temperatura de refluxo, por exemplo sob a forma de uma mistura do correspondente derivado de grupo N-óxido de estrutura 4A e de anidrido acético. Depois converte-se o derivado acetato num álcool por simples hidrólise do ester, por exemplo, aquecendo a solução do acetato num ácido aquoso diluído tal como o ácido clorídrico diluído (5 N). Depois procede-se à preparação das cetonas cíclicas de estrutura 3 a partir do correspondente álcool de estrutura 4 por oxidação utilizando quaisquer métodos eficazes geralmente conhecidos pelos especialistas na matéria tomando em devida consideração que o agente de oxidação não deve oxidar outras funcionalidades na molécula tais como o azoto da amina. Os requerentes oxidaram os alcoóis de estrutura 4 por tratamento com uma mistura de cloreto de oxalilo e dimetilsulfóxido seguindo-se a adição de um aceitador de prótons tal como a trietilamina.



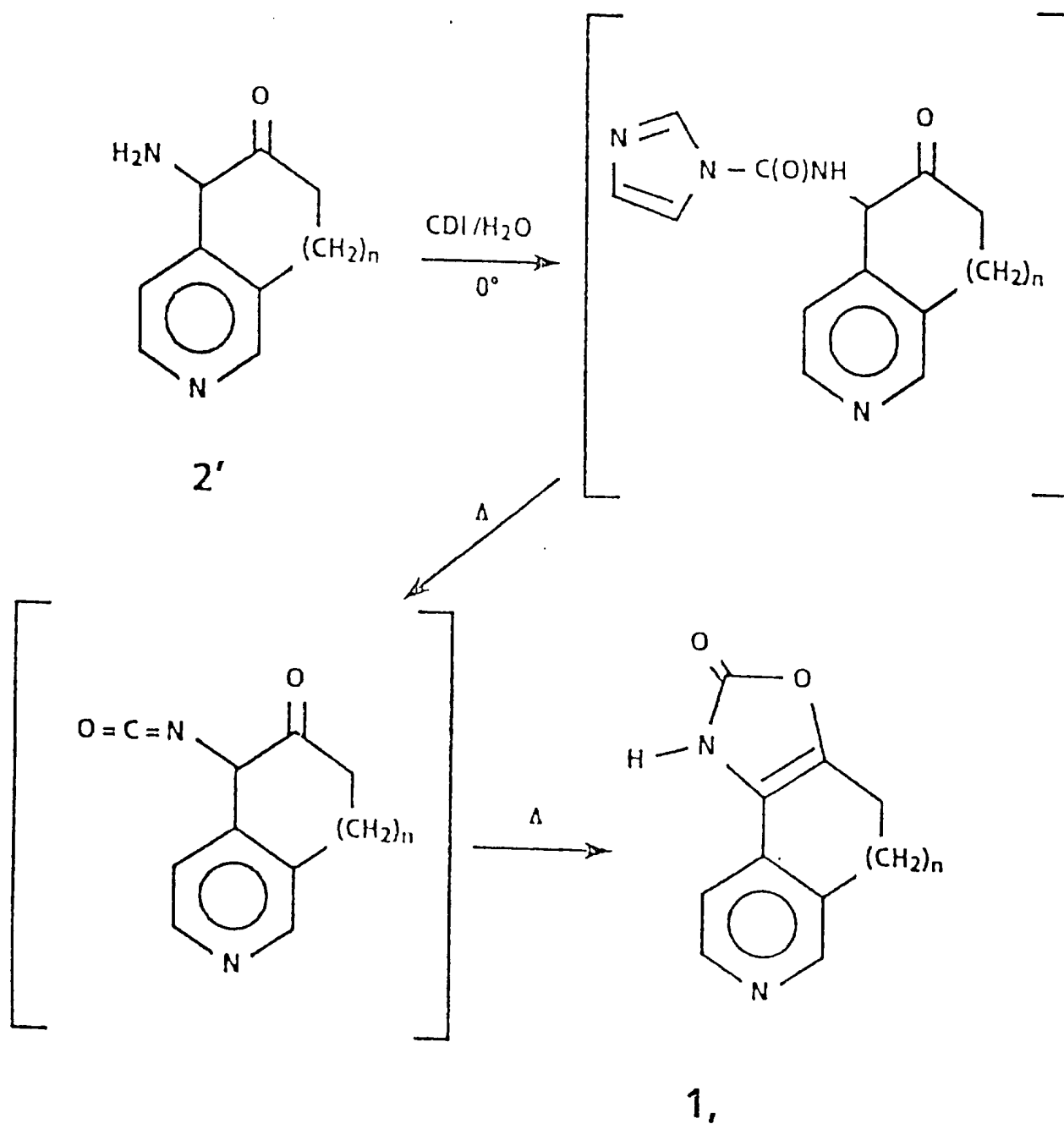
Esquema 3

Prepara-se o composto de estrutura 4 em que o símbolo n representa o inteiro 1 por redução catalítica da isoquinolina utilizando por exemplo um catalisador de paládio sobre carvão. Os compostos de estrutura 4 em que o símbolo n representa 0 ou o inteiro 2 são formados a partir do produto da reacção de adição 2 + 4, de tipo Diels-Alder da 1,2,4-triazina com a enamina da ciclopentanona ou da cicloheptanona com a pirrolidina conforme se ilustra no esquema 4 e conforme descrito por D. L. Boger, et al., J. Org. Chem. 47, 895 (1982). A formação da enamina é facilitada por um agente de desidratação tal como os crivos moleculares de 4Å. O produto da reacção de adição de 2 + 4 após a perda espontânea da pirrolidina e do azoto molecular proporciona o produto desejado de estrutura 4. O composto 1,2,4-triazina é conhecido desde a publicação dos trabalhos de W. W. Pandler e T. K. Chen, J. Heterocyclic Chem. 767 (1970).



Esquema 4

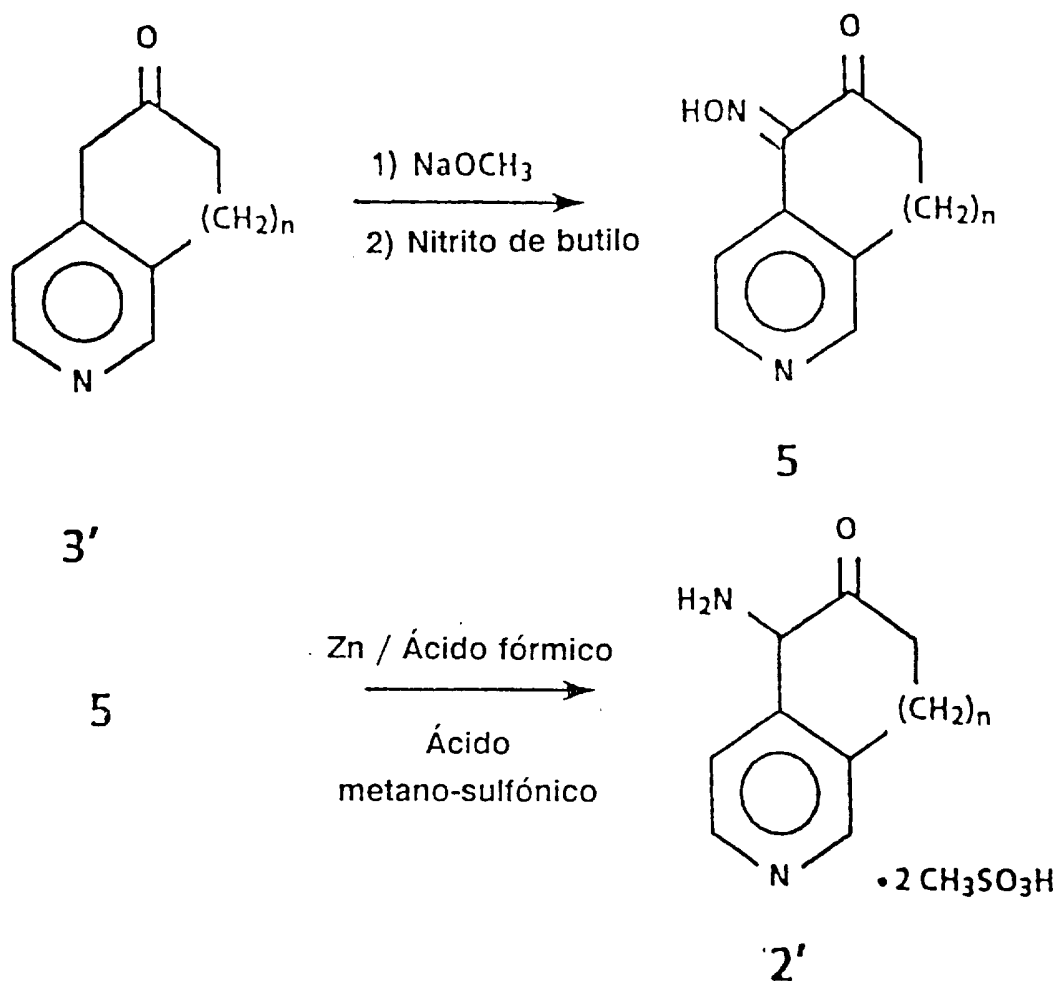
Os compostos de estrutura 1 em que o símbolo X representa um grupo imino e o símbolo Z representa um átomo de oxigénio podem ser facilmente preparados por um processo análogo ao da preparação dos compostos de estrutura 1 em que o símbolo X representa um átomo de oxigénio e o símbolo Z representa um grupo imino através da decomposição, activada pelo calor, do produto de condensação de uma α -amino-cetona cíclica de estrutura 2' com N,N'-carbonil-di-imidazol (CDI) conforme se ilustra no esquema 5:



1,
 X = grupo imino
 Z, Q = átomos de oxigénio

Esquema 5

Por sua vez os compostos de estrutura 2' são preparados a partir de cetonas de estrutura 3' através do derivado de grupo hidroxi-imino de estrutura 5 conforme se ilustra no esquema 6.

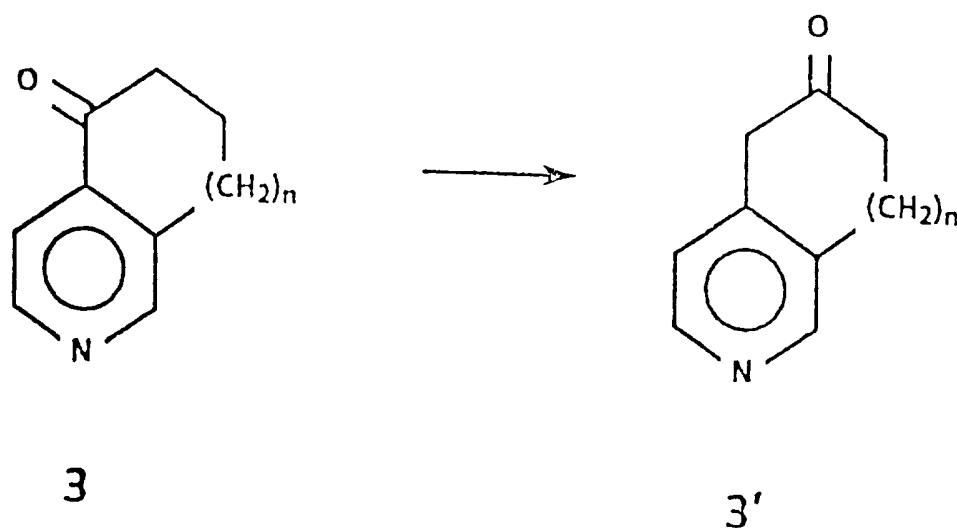


Esquema 6

Converte-se a cetona no derivado de grupo hidroxi-imino utilizando qualquer meio convencional, por exemplo, é possível tratar a cetona de estrutura 3' com uma base tal como o metóxido de sódio para proporcionar o anião enolato o qual após a subsequente adição de nitrito de butilo origina a formação do desejado derivado de grupo hidroxi-imino. A redução do derivado de grupo hidroxi-imino pode ser

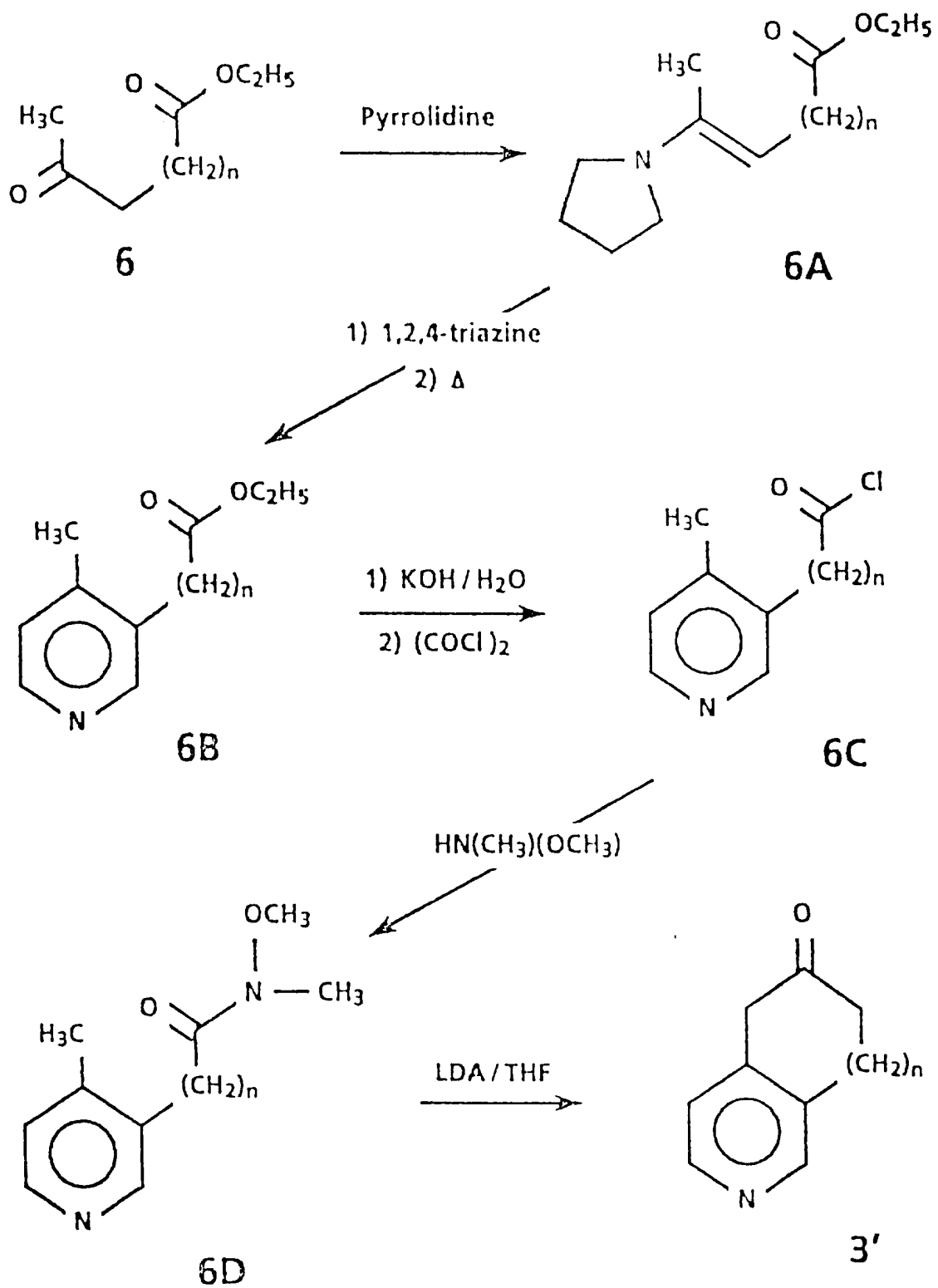
efectuada recorrendo a uma diversidade de técnicas bem conhecidas tais como o tratamento com pó de zinco em ácido fórmico.

As cetonas de estrutura 3' podem ser preparadas por uma transposição do grupo 1,2-carbonilo de uma cetona adequada de estrutura 3 conforme se ilustra no esquema 7



Esquema 7

ou a partir das metil-cetonas de estrutura 6 conforme ilustrado no esquema 8.



Esquema 8

Os métodos de transposição do grupo carbonilo são bem conhecidos e o método para a preparação das cetonas de estrutura 3 encontra-se delineado no texto anterior. Transforma-se a metil-cetona de estrutura 6 numa enamina de estrutura 6A com pirrolidina por qualquer processo convencional. A formação da enamina é facilitada pela presença de um agente de desidratação tal como os crivos moleculares de 4Å. Depois submete-se a enamina de estrutura 6A a uma reacção de adição 2 + 4, de tipo Diels-Alder com 1,2,4-triazina, veja-se W. W. Pandler e T. K. Chen. J. Heterocyclic Chem. 767 (1970), perdendo o produto de adição espontaneamente a pirrolidina e o azoto molecular sob aquecimento para proporcionar o desejado derivado de metil-piridina de estrutura 6B. Após a hidrólise do radical ester do composto de estrutura 6B utilizando, por exemplo, uma solução aquosa de hidróxido de potássio, o carboxilato pode reagir com o cloreto de oxalilo (COCl)₂ para proporcionar o correspondente cloreto de ácido de estrutura 6C. O tratamento do cloreto de ácido com O-metil, metil-hidroxilamina, HN(CH₃)(OCH₃), proporciona a amida de estrutura 6D a qual após litiação a baixa temperatura com di-isopropilamida de lítio (LDA) cicliza para proporcionar a desejada cetona de estrutura 3'.

Os compostos de estrutura 1 são agentes cardiotónicos úteis para o tratamento da insuficiência cardíaca e admite-se que a sua função consiste em fortalecer o músculo cardíaco devido à sua capacidade para aumentar a força contráctil do miocárdio e para reduzir o esforço de trabalho devido à sua actividade vasodilatadora. A utilidade dos compostos de estrutura 1 como agentes cardiotónicos pode ser determinada administrando o composto de ensaio (0,1 - 100 mg/kg) por via intravenosa, intraperitoneal, intraduodenal ou

por via intragástrica, num veículo adequado a uma cão híbrido (de qualquer sexo). Os cães para teste são anestesiados e preparados isolando-se-lhe uma artéria adequada (por exemplo, femural ou a carótida comum) e uma veia adequada (por exemplo, femural ou a jugular externa) e introduzindo-lhes cateteres de polietileno cheios com sódio-heparina a 0,1% para registar a pressão do sangue arterial e para administrar os compostos, respectivamente. Abre-se o peito cindindo o esterno pela linha média ou através de uma incisão no quinto espaço intercostal esquerdo, formando-se um berço para suportar o coração. Procede-se à sutura de um sensor de esforço de tipo Walton-Brodie sobre o ventrículo direito ou esquerdo para verificação da força contráctil do miocárdio. Para a determinação do fluxo pode colocar-se uma sonda electromagnética em torno da base da aorta ascendente para medição do débito cardíaco subtraído do fluxo sanguíneo coronário. Também é possível introduzir um cateter na aurícula esquerda ou no ventrículo esquerdo do coração para registo da pressão auricular ou da pressão ventricular esquerda. Induz-se a insuficiência cardíaca por administração de pentobarbital de sódio (20 a 40 mg/kg) seguindo-se uma infusão contínua da ordem de 0,25 - 2 mg/kg/minuto, ou administrando cloridrato de propranolol (4 mg/kg) seguindo-se uma infusão contínua da ordem de 0,18 mg/kg/minuto no sangue que passa pelo coração por perfusão. Após a administração de qualquer dos depressores cardíacos a pressão auricular direita aumenta dramaticamente e o débito cardíaco é drasticamente diminuído. A inversão desses efeitos por acção do composto testado indica a actividade cardiotónica.

A quantidade do ingrediente activo que se administra pode variar bastante de acordo com a unidade de dosagem particular utilizada, com o período de tratamento, com

a idade e sexo do paciente tratado e com a natureza e a intensidade da doença tratada. A quantidade total do ingrediente activo que se administra variará geralmente entre 0,1 mg/kg e 100 mg/kg e de preferência estará compreendida entre 0,3 mg/kg e 20 mg/kg. A dose unitária pode conter entre 25 e 500 mg de ingrediente activo e pode ser administrada uma ou várias vezes por dia. O composto activo de fórmula geral 1 pode ser administrado com um veículo farmacêutico utilizando-se formas unitárias de dosagem convencionais, por via oral, parentérica ou tópica.

O termo agora utilizado "paciente" significa quaisquer animais de sangue quente, por exemplo, aves tais como as galinhas e o perús e também os mamíferos tais como os ovídeos, equinos, bovinos, suínos, cães, gatos, ratos, murganhos e primatas incluindo os seres humanos.

A via preferencial de administração é a via oral. Para administração oral os compostos podem ser formulados em preparações no estado sólido ou no estado líquido tais como as cápsulas, as pílulas, os comprimidos, as drageias, os lozangos, os xaropes, pós, soluções, suspensões ou emulsões. As formas de dosagem unitárias no estado sólido podem ser cápsulas de tipo vulgar feitas de gelatina dura ou de gelatina macia contendo, por exemplo, agentes tenso-activos, lubrificantes e cargas inertes tais como a lactose, a sacarose, o fosfato de cálcio e o amido de milho. De acordo com outra variante os compostos da presente invenção podem ser formulados em comprimidos com bases convencionais para comprimidos tais como a lactose, a sacarose e o amido de milho em combinação com agentes ligantes tais como a goma de acácia, o amido de milho ou a gelatina, agentes desintegradores cujo objectivo consiste em quebrar e em auxiliar a dissolução do

comprimido após a administração tais como o amido de batata, o ácido algínico, o amido de milho e a goma de guar, agentes lubrificantes destinados a melhorar a fluidez das granulações para comprimidos e que permitem também evitar a adesão do material dos comprimidos às superfícies dos moldes e formas para os comprimidos, por exemplo, o talco, o ácido esteárico ou os estearatos de magnésio, cálcio ou zinco, pigmentos, agentes corantes e agentes aromatizantes cujo objectivo consiste em melhorar as qualidades estéticas dos comprimidos e fazer com que sejam mais aceitáveis pelo paciente. Os excipientes adequados para utilização nas formas de dosagem no estado líquido para administração oral englobam os diluentes tais como a água e os alcoóis, por exemplo, o etanol, o álcool benzílico e os alcoóis de polietileno eventualmente sem adição ou com a adição de um agente tenso-activo, um agente de suspensão ou um agente emulsionante farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por via parentérica, isto é, por via subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal, sob a forma de doses injectáveis do composto num diluente fisiologicamente aceitável com um veículo farmacêutico o qual pode ser um líquido estéril ou uma mistura de líquidos tais como a água, as soluções salinas fisiológicas, as soluções aquosas de dextrose e outras soluções de açúcares, um álcool tal como o etanol, o isopropanol ou o álcool hexadecílico, os glicóis tais como o propileno-glicol ou o polietileno-glicol, os glicerol-cetais tais como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, os éteres tais como o poli(etilenoglicol) 400, um óleo, um ácido gordo, um ester de um ácido gordo ou um glicérido ou ainda um glicérido de um ácido gordo acetilado sem adição ou com a adição de um agente tenso-activo

farmaceuticamente aceitável tal como um sabão ou um detergente, um agente de suspensão tal como a pectina, os carbómeros, a metilcelulose, a hidropropilmetilcelulose ou a carboximetilcelulose, ou ainda um agente emulsionante e outros adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis. Como exemplos ilustrativos de óleos que podem ser utilizados nas formulações parentéricas da presente invenção refere-se os derivados de petróleo e também de origem animal, vegetal ou sintética, por exemplo, o óleo de amendoim, o óleo de soja, o óleo de sésamo, o óleo das sementes do algodão, o óleo de milho, o azeite, o petrolato e óleos de origem mineral. Os ácidos gordos adequados englobam o ácido oleico, o ácido esteárico e o ácido isosteárico. Os esterres de ácidos gordos adequados são, por exemplo, o oleato de etilo e o miristato de isopropilo. Os sabões adequados englobam os sais gordos de metais alcalinos, os sais de amónio e de trietanolamina e os detergentes adequados englobam os detergentes catiónicos, por exemplo, os haletos de dimetil-dialquil-amónio, os haletos de alquil-piridínio e os acetatos de alquilaminas; os detergentes aniónicos, por exemplo, os sulfonatos alquílicos, arílicos e olefínicos, éteres alquílicos e olefínicos e sulfatos e sulfossuccinatos monoglicéricos; os detergentes não iónicos, por exemplo, os óxidos de amins gordas, as alcanolamidas de ácidos gordos e os copolímeros de polioxietilenopolipropileno; e os detergentes anfotéricos, por exemplo, os β -aminopropionatos alquílicos, os sais de amónio quaternário com 2-alquil-imidazolina e também as correspondentes misturas. As composições parentéricas da presente invenção contêm tipicamente entre 0,5 e 25% em peso de ingrediente activo em solução. Também é possível utilizar vantajosamente agentes conservantes e agentes tampão. Para se minimizar ou para se eliminar a irritação no ponto da injeção, essas composições podem conter eventualmente um agente tenso-activo de tipo não

iónico cujo equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) esteja compreendido aproximadamente entre 12 e 17. A quantidade de agente tenso-activo nessas formulações varia aproximadamente entre 5 e 15% em peso. O agente tenso-activo pode ser um componente único que possua um valor de EHL conforme referido antes ou pode ser uma mistura de 2 ou de vários componentes que possua o desejado valor de EHL. Como exemplos ilustrativos de agentes tenso-activos utilizados nas formulações parentéricas refere-se a classe dos esteres de ácidos gordos com polietileno sorbitano, por exemplo, o mono-oleato de sorbitano e os aditivos de elevado peso molecular à base de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formados pela condensação do óxido de propileno com o propileno-glicol.

O ingrediente activo também pode ser administrado através de um sistema de libertação prolongada em que o composto de fórmula geral 1 é libertado gradualmente segundo o ritmo controlado e uniforme a partir de um veículo inerte ou biodegradável por meio da difusão, osmose ou desintegração do veículo durante o período de tratamento. Os sistemas para administração do fármaco por libertação controlada podem apresentar-se sob a forma de um emplastro ou de um penso aplicado sobre a pele ou às membranas bucal, sublingual ou intranasal, ou podem ser apresentados sob a forma de um comprimido ou de uma cápsula ou de um receptáculo gastrointestinal para degradação gradual administrados por via oral. A administração por meio desses sistemas de fornecimento de libertação prolongada permite que os tecidos corporais estejam constantemente expostos durante um período de tempo prolongado a uma dose eficaz sob o ponto de vista terapêutico ou profiláctico de um composto de fórmula geral 1. A dose unitária do composto administrado por meio de um sistema de libertação prolongada corresponderá aproximadamente

à quantidade de dose diária eficaz multiplicada pelo número máximo de dias durante os quais o veículo permanece sobre o corpo ou no interior do corpo do hospedeiro. O veículo de libertação prolongada pode estar no estado sólido ou sob a forma de uma matriz ou de um receptáculo poroso e pode ser constituído por um ou por vários polímeros de origem natural ou sintética incluindo produtos modificados ou não modificados à base de celulose, amido, gelatina, colagénico, borracha, poliolefinas, poliamidas, poliacrilatos, polialcoóis, poliéteres, poliésteres, poliuretanos, polissulfonas, polissiloxanos e poliimidazóis e também as correspondentes misturas e copolímeros desses polímeros. Os compostos de fórmula geral 1 podem ser incorporados no veículo de libertação prolongada numa forma pura ou podem ser dissolvidos em qualquer veículo líquido ou sólido adequado, incluindo o polímero a partir do qual se faz o veículo para libertação prolongada.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes específicos ilustram a preparação dos compostos da presente invenção e também ilustram a preparação das composições farmacêuticas que contêm esses compostos mas não têm como objectivo limitar o âmbito da presente invenção.

EXEMPLO 1

Preparação de 4,5-di-hidro-oxazolo[5,4-f]-
-isoquinolin-2(3H)-ona

A. Preparação de 5-hidroxi-imino-isoquinolina (Estrutura 3A:
n = 1)

Preparou-se uma mistura de isoquinolin-5-ona (21,57g; 0,147M) e de hidroxilamina (15,55g; 0,22M) conjuntamente com cerca de 300 ml de etanol seco e 75 ml de piridina e manteve-se sob agitação à temperatura de refluxo da mistura durante 6 horas. Depois removeu-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo numa mistura de éter dietílico e de água (600 ml, cerca de 1:1). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se com água para remoção da piridina residual, lavou-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre cristais de sulfato de magnésio. Removeu-se as substâncias inorgânicas por filtração e removeu-se o solvente por evaporação para proporcionar 14,7 g do produto desejado (61,7% de rendimento).

B. Preparação do ester tosílico de 5-hidroxi-imino-isoquinolina (Estrutura 3B: n = 1)

Adicionou-se progressivamente cloreto de tosilo (20,7 g; 0,109M) durante cinco minutos a uma solução de 5-hidroxi-imino-isoquinolina (14,7g; 0,0906M) em piridina seca (cerca de 200ml) à temperatura de 0°C. Depois agitou-se a mistura a uma temperatura próxima de 0°C durante 2 horas depois de se ter completado a adição, arrefeceu-se para uma temperatura de cerca de 4°C durante 48 horas e finalmente temperou-se com cerca de 1200 ml de água. Recolheu-se o produto sólido por filtração e secou-se (75,9%), p.f. 125-127°C (dec.).

C. Preparação de 6-aminoisoquinolin-5-ona (Estrutura 2: n = 1)

Adicionou-se esferas de sódio (2,37 g; 0,103 M) a uma quantidade de etanol seco (50 ml) e agitou-se até o sódio estar completamente dissolvido. Durante um período de 5

minutos adicionou-se uma mistura do ester tosílico de 5-hidroxi-imino-isoquinolina (0,0687M) e de etanol (350 ml) e depois deixou-se reagir à temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 horas e depois deixou-se reagir à temperatura de cerca de 4°C durante a noite. Adicionou-se essa mistura a uma quantidade de éter dietílico (cerca de 2,5 l) e depois filtrou-se para remoção do precipitado. Extraiu-se o filtrado com ácido clorídrico (cerca de 400 ml; HCl 2N) e removeu-se o solvente por evaporação para proporcionar o produto desejado (70,0%).

D. Preparação de 4,5-di-hidro-oxazolo[5,4-f]isoquinolin-2(3H)-ona (Estrutura 1: X = O, Z = NH, n = 1)

Adicionou-se N,N'-carbonil-di-imidazol (16 g) a uma solução de 6-aminoisoquinolin-5-ona (6,0 g; 0,0255 M) em água (75 ml) à temperatura de 0°C durante um período compreendido entre 5 e 10 minutos. Depois de se ter agitado durante cerca de 15 minutos extraiu-se a mistura com acetato de etilo (400 ml). Lavou-se o extracto com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre cristais de sulfato de magnésio. Após a filtração para remoção das substâncias inorgânicas no estado sólido procedeu-se à remoção do solvente por evaporação e aqueceu-se o resíduo à temperatura de 170°C in vacuo durante um período de tempo compreendido entre 10 e 15 minutos, deixou-se arrefecer e depois extraiu-se com água para remoção de qualquer quantidade de imidazol libertado. Removeu-se a fase aquosa por decantação para proporcionar o produto desejado, p.f. 290-292°C. Análise calculada para: C₁₀H₈N₂O₂: C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89. Encontrado : C, 63.68; H, 4.32; N, 14.68.

EXEMPLO 2

Preparação de 3,4,5,6-tetra-hidro-2H-oxazolo[5',4':3,4]-ciclo-hepta[1,2-c]piridin-2-ona

A. Preparação de N-óxido de ciclo-hepta[1,2-c]piridina
(Estrutura 4A: n = 2)

Adicionou-se peróxido de hidrogénio (30 ml; 30%) a uma mistura agitada de ciclo-hepta[1,2-c]piridina (28,40 g; 0,193 mole) e de ácido acético (120 ml) à temperatura ambiente. Depois de se ter completado a adição aqueceu-se a mistura de reacção sob agitação a uma temperatura entre 70 e 80°C durante 11 horas após o que se adicionou mais peróxido de hidrogénio (30 ml; 30%) e a seguir agitou-se a mistura durante mais 12 horas sob aquecimento e deixou-se em repouso durante 48 horas à temperatura ambiente. Obteve-se uma mistura de reacção de cor amarelo ténue (cerca de 200 ml) que foi concentrada até ao volume de 75 ml numa evaporadora rotativa e depois diluiu-se com 100 ml de água e concentrou-se até ao volume próximo de 50 ml na evaporadora rotativa. Depois diluiu-se o líquido de cor amarelo ténue com cloreto de metileno (300 ml) e a seguir neutralizou-se com carbonato de potássio no estado sólido (pH ~8) e filtrou-se através de celite. Verteu-se o filtrado num funil de separação, removeu-se a camada orgânica, lavou-se com uma solução salina, secou-se e filtrou-se. A concentração do filtrado proporcionou uma quantidade de 26,75 g (85%) de um sólido de cor amarelo ténue. Lavou-se esse produto sólido com hexano e depois recolheu-se sobre um funil de Buchner para proporcionar uma quantidade de 24,72g do produto desejado no estado sólido e de cor bronze claro.

B. Preparação de 5-acetiloxiciclo-hepta[1,2-c]piridina
(Estrutura 4B: n = 2).

Adicionou-se progressivamente N-óxido de ciclo-hepta[1,2-c]piridina (24,00g; 0,147 mole) a uma solução agitada de anidrido acético (140 ml). Depois agitou-se a mistura amarela resultante durante 2 horas à sua temperatura de refluxo e durante a noite à temperatura ambiente. Removeu-se o excesso de anidrido acético por evaporação a uma temperatura próxima de 55°C numa evaporadora rotativa e depois destilou-se (170°C; 0,03mm Hg) o resíduo oleoso castanho escuro e submeteu-se a cromatografia sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com uma mistura de acetato de etilo e de cloreto de metileno (1:4) para proporcionar o produto desejado.

C. Preparação de 5-hidro-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (Estrutura 4C: n = 2)

Preparou-se uma solução de 5-acetiloxi-ciclo-hepta[1,2-c]piridina em ácido clorídrico (75 ml; cerca de 5 N) e aqueceu-se e agitou-se à sua temperatura de refluxo durante 6,5 horas. Agitou-se durante a noite a solução resultante de cor vermelha, neutralizou-se com K₂CO₃ sólido (pH = 8) e extraiu-se o precipitado oleoso com cloreto de metileno. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com uma solução salina e secou-se (MgSO₄). A filtração através de celite proporcionou um filtrado de cor amarelo claro cuja concentração proporcionou um sólido gomoso castanho. Triturou-se esse sólido com hexano e recolheu-se por filtração. A quantidade de sólido de cor bronze claro foi de 5,10 g (59%), p.f. 127-129°C.

Calculado para: $C_{10}H_{13}NO$: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58.
Encontrado : C, 73.32; H, 8.04; N, 8.52; e C, 73.28; H, 8.20,
N, 8.70.

D. Preparação de ciclo-hepta[1,2-c]piridin-5-ona (Estrutura 3:
n = 2).

Gota a gota adicionou-se dimetil-sulfóxido (9,37g; 0,12 mole) a uma solução agitada de cloreto de oxalilo (7,61 g; 0,060 mole) em cloreto de metileno (120 ml) cuja temperatura foi mantida entre $-70^{\circ}C$ e $-60^{\circ}C$. Agitou-se a mistura durante 10 minutos à temperatura de $-70^{\circ}C$ e depois adicionou-se-lhe rapidamente (cerca de 10 minutos) uma solução de 5-hidroxi-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (10,00 g; 0,061 mole) e mais dimetil-sulfóxido (12 ml) em cloreto de metileno (cerca de 115 ml) enquanto se mantinha a temperatura da mistura de reacção a $-70^{\circ}C$. Após agitação durante mais 30 minutos a uma temperatura entre $-75^{\circ}C$ e $-60^{\circ}C$ verificou-se o aparecimento de um precipitado sólido. Adicionou-se trietilamina (37,026 g; 0,366 mole) rapidamente à temperatura de $-70^{\circ}C$ e agitou-se a mistura de reacção resultante de cor amarela à temperatura de $-70^{\circ}C$ durante cerca de 10 minutos e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Decorridas cerca de 48 horas à temperatura ambiente temperou-se a mistura de reacção com água (600 ml), separou-se a fase orgânica e depois extraiu-se com água (2x, 500 ml), com uma solução aquosa de bicabornato de sódio (5%, 2X, 500 ml) e com uma solução salina. Após a secagem filtrou-se a camada orgânica através de celite e concentrou-se evaporando o solvente para proporcionar uma quantidade de 9,00g de um óleo castanho. A destilação ($90-120^{\circ}C$; 0,03 mm Hg) proporcionou o produto desejado no estado líquido e de cor amarela (07,41 g; 75%). Preparou-se a amostra analítica por cromatografia de uma quantidade de cerca

de 0,1g numa placa de cromatografia de camada fina (ccf) preparatória de 20 x 20 cm fazendo-se a eluição com uma mistura constituída por 35% de etanol e por 65% de cloreto de metileno.

Calculado para: $C_{10}N_{11}NO$ (163.20); C, 74.50; H, 6.88; N, 8.69. Encontrado : C, 74.53; H, 7.08; N, 8.65.

E. Preparação de 5-hidroxi-imino-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (Estrutura 3A: n = 2)

Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (2,20 g; 0,317 mole) a uma mistura agitada de ciclo-hepta[1,2-c]piridin-5-ona e de trietilamina (15,00 ml) e depois agitou-se a solução amarela resultante durante a noite à sua temperatura de refluxo. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente a solução de cor amarelo ténue e depois concentrou-se evaporando o solvente até se obter um sólido amarelo pastoso. Dissolveu-se esse sólido numa mistura de água e de éter dietílico (1:1, cerca de 700 ml) e depois separou-se a camada amarela de Et_2O e extraiu-se com água (2X, 500 ml), lavou-se com uma solução salina e a seguir secou-se ($MgSO_4$). A filtração através de celite seguida pela concentração do filtrado proporcionou uma quantidade de 2,30 g (53%) de um sólido amarelo o qual após trituração com hexano e recristalização a partir de uma solução aquosa de etanol proporcionou o produto desejado, p.f. 164-167°C.

Calculado para: $C_{10}H_{12}N_2O$ (176.22); C, 68.15; H, 6.87; N, 15.90. Encontrado : C, 68.42; H, 7.00; N, 15.97.

F. Preparação de ester tosílico de 5-hidroxi-imino-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (Estrutura 3B: n = 2)

Adicionou-se progressivamente cloreto de tosilo (3,03 g; 0,0159 mole) a uma solução agitada de 5-hidroxi-imino-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (2,80 g; 0,0159 mole) e de trietilamina (10,89 g; 0,107 mole) em cloreto de metileno seco mantida à temperatura de -2°C. Deixou-se a reacção evoluir durante cerca de 12 horas a uma temperatura próxima de 0°C e depois temperou-se com água (500 ml) a mistura castanha resultante. Extraíu-se a fase orgânica com água (2x 500 ml), lavou-se com uma solução salina e secou-se (MgSO₄). A filtração através de celite seguida pela concentração do filtrado e secagem no vácuo proporcionou o produto desejado numa quantidade de 5,00 g.

G. Preparação de 6-amino-ciclo-hepta[1,2-c]piridin-5-ona
(Estrutura 2: n = 2)

Preparou-se uma solução de ester tosílico de 5-hidroxi-imino-ciclo-hepta[1,2-c]piridina (5,00 g; 0,151 mole) em etanol (50 ml) e adicionou-se a uma solução etanólica de etóxido de sódio preparada pr reacção de sólido metálico (0,76g) e de etanol (75 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 1,75 horas e a uma temperatura próxima de 0°C durante cerca de 12 horas, verteu-se a mistura em éter dietílico (500 ml), filtrou-se e extraíu-se com ácido clorídrico (2N, 2X 50 ml). Extraíu-se a camada aquosa com éter dietílico (200 ml) e isolou-se uma quantidade de 4,20 g do produto desejado a partir da fase aquosa por evaporação do solvente.

H. Preparação de 3,4,5,6-tetra-hidro-2H-
-oxazolo[5',4':3,4]ciclo-hepta[1,2-c]piridin-2-ona
(Estrutura 1: X = O, Z = NH, n = 2)

Adicionou-se progressivamente N,N'-carbonil-diimidazol (4,86 g; 0,030 mole) a uma solução aquosa agitada de 6-amino-ciclo-hepta[1,2-c]piridin-5-ona (4,20 g; 0,0169 mole) que foi mantida à temperatura de 2°C. Depois de se ter agitado durante 30 minutos adicionou-se acetato de etilo (cerca de 300 ml) e agitou-se a mistura até se alcançar a temperatura ambiente. Extraiu-se a fase orgânica com água (150 ml), lavou-se com uma solução salina e secou-se (MgSO₄). Após a remoção do solvente isolou-se um sólido castanho claro que foi aquecido à temperatura de 180°C durante 35 minutos e depois deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e a seguir temperou-se com água (200 ml). Agitou-se a mistura aquosa durante cerca de 12 horas e depois recolheu-se por filtração o resíduo castanho após lavagem com acetato de etilo (50 ml), e com cloreto de metileno (50 ml) e depois deixou-se recristalizar a partir de uma solução aquosa de etanol (50%, cerca de 50 ml) para proporcionar uma quantidade de 0,29 g do produto desejado, p.f. >285°C.

Calculado para: C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.21); C, 65.33; H, 4.98; N, 13.86. Encontrado : C, 65.19; H, 4.99; N, 13.75.

EXEMPLO 3

Procedeu-se à preparação de comprimidos possuindo cada um deles a composição seguinte:

3,4,5,6-tetra-hidro-2H-oxazolo-	
-[5',4':3,4]ciclo-hepta[1,2-c]-	
-piridin-2-ona	250 mg
amido	40 mg
talco	10 mg
estearato de magnésio	10 mg

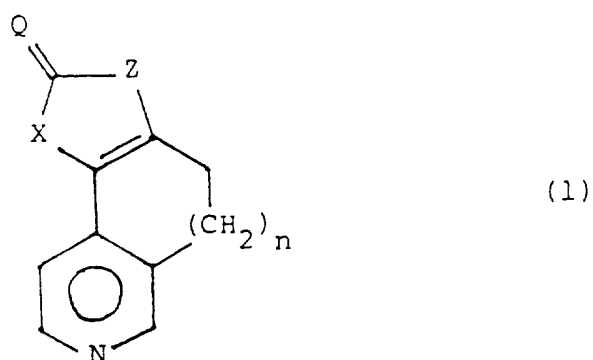
EXEMPLO 4

Procedeu-se à preparação de cápsulas contendo cada uma delas a composição seguinte:

4,5-di-hidro-oxazolo-	
-[5,4-f]isoquinolin-2(3H)-ona	400 mg
talco	40 mg
carboximetilcelulose de sódio	40 mg
amido	120 mg

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula
geral



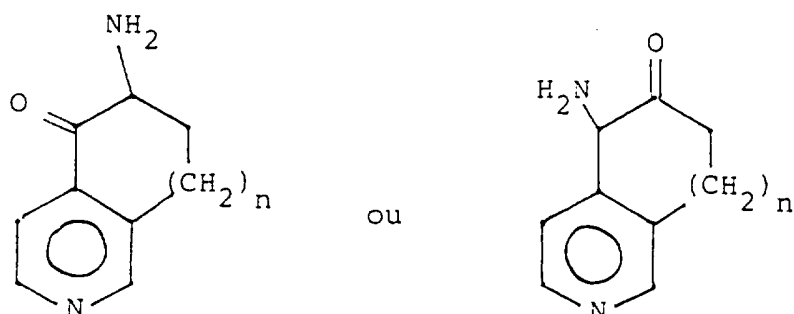
na qual

Q representa um átomo divalente de enxofre ou de oxigênio;

um dos símbolos X ou Z representa um átomo de oxigênio e o outro representa um grupo imino (NH); e

n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2,

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir uma solução aquosa de uma α -amino-cetona cíclica de fórmula geral



em que

Q, X, Z e n têm o significado definido antes,

com uma quantidade compreendida entre cerca de 2 e cerca de 5 equivalentes molares de N,N'-carbonildiimidazol a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 10°C; de se isolar o produto de condensação intermédio resultante; de se aquecer o produto de condensação, citado antes, a uma temperatura compreendida entre cerca de 150°C e cerca de 200°C e a pressão reduzida, durante um intervalo de tempo compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos, e de se isolar o produto resultante.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual Q representa um átomo de oxigénio divalente, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para

a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual n representa o número inteiro 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual X representa um átomo de oxigénio e Z representa um grupo imino, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual X representa um átomo de oxigénio e Z representa um grupo imino, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento do colapso cardíaco e para reforçar a força contráctil do miocárdio, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral 1, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um veículo e/ou excipiente aceitável em farmácia,

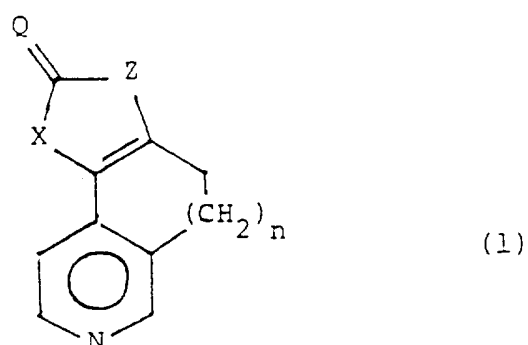
Lisboa, 27 de Maio de 1988

Agente Oficial da Propriedade Industrial

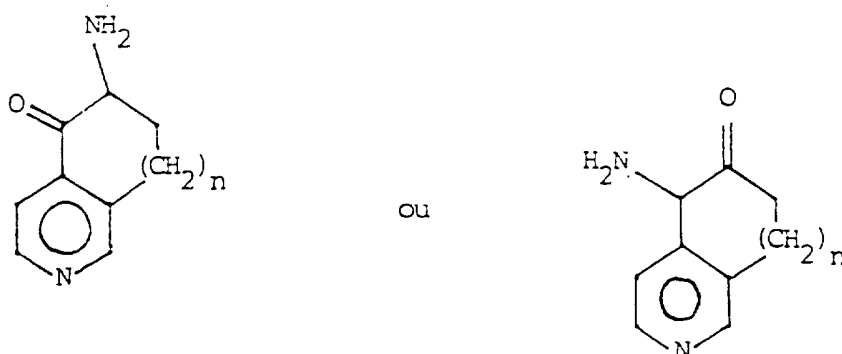
R E S U M O

"Processo para a preparação de oxazolonas tricíclicas e de composições farmacêuticas que as contêm"

Dêscreeve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste em fazer reagir uma solução aquosa de uma α -amino-cetona cíclica de fórmula geral



com uma quantidade compreendida entre cerca de 2 e cerca de 5 equivalentes molares de N,N'-carbonildiimidazol a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 10°C; em isolar o produto de condensação intermédio resultante; em aquecer o produto de

condensação, citado antes, a uma temperatura compreendida entre cerca de 150°C e cerca de 200°C e a pressão reduzida durante um intervalo de tempo compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos e em isolar o produto resultante.

Estas oxazolonas tricíclicas reforçam a força contráctil do miocárdio e são úteis como agentes cardiotónicos no tratamento do colapso cardíaco.

o Agente Oficial da Propriedade Industrial

Lisboa, 27 de Maio de 1988