



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94298 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D498/06 A

A61K031/47 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.06.07	(73) <i>Titular(es):</i> HOECHST ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED ROUTE 202-206 NORTH SOMERVILLE, NEW JERSEY 08876 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.06.09 US 364420	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> GREGORY MICHAEL SHUTSKE US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/96 1996.10.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4, 5, 5A,
6-TETRA-HIDRO-3H-ISOXAZOLO[5,4,3-K1]ACRIDINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

DERIVADOS;
4,5,5A,6-TETRA-HIDRO-3H-ISOXAZOLO[5,4,3-K1]ACRIDINAS

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94 298

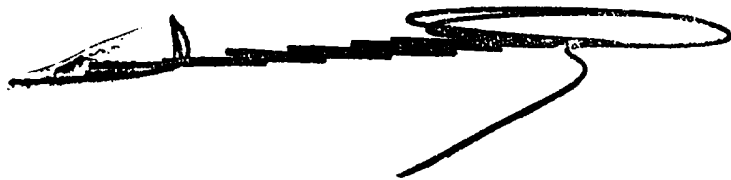
REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4,5,5a, 6-TETRA-HIDRO-3H-ISOXAZOLO[5,4,3 -K1]ACRIDINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS OS CONTÊM "

INVENTORES: Gregory Michael Skutske.

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

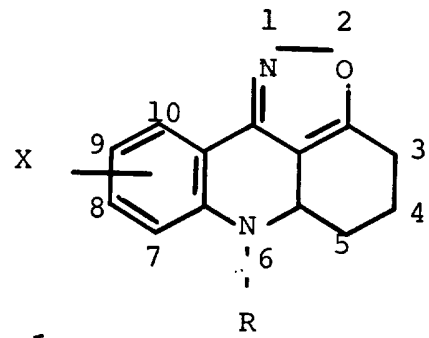
Estados Unidos da América, em 09 de Junho de 1989, sob o nº. 364,420.



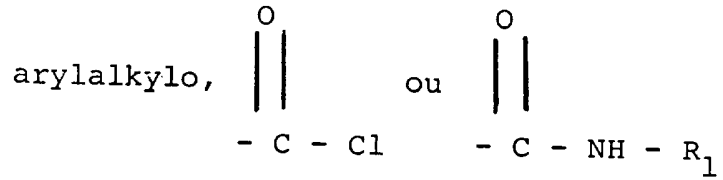
Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventor: Gregory Michael Skutske, residente nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4, 5, 5a 6-TETRA-HIDRO-3H-ISOXASOLO [5,4,3-K1] ACRIDINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM":

DESCRIPÇÃO

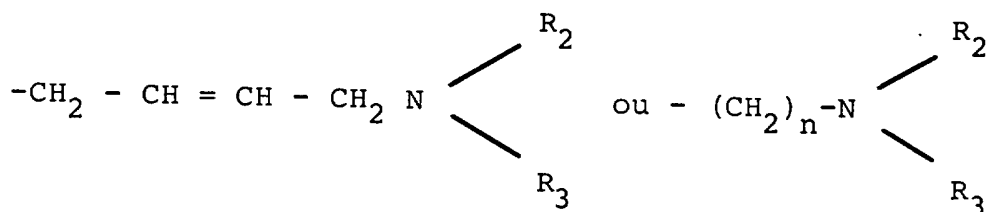
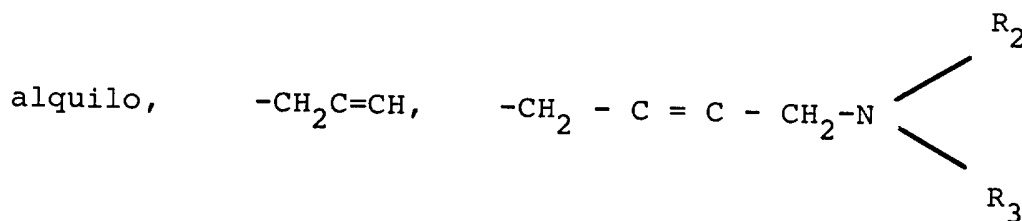
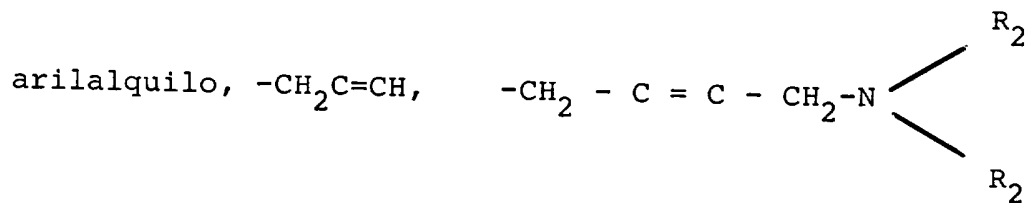
A presente invenção refere-se a compostos que possuem a fórmula



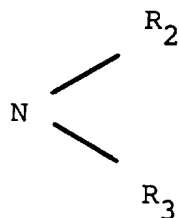
em que
 X representa hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluoro-metilo e
 R, se estiver presente, representa hidrogênio, alquilo inferior, alilo, aril-alquilo inferior,



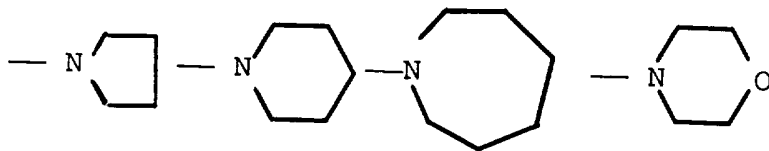
em que R_1 representa alquilo inferior,




representando no inteiro 2,3 ou 4 e representando R_2 e R_3 independentemente alquilo inferior, ou o grupo



considerado no seu conjunto constitui um anel



sendo esses compostos úteis como agentes analgésicos e úteis também para o tratamento de diversas disfunções da memória caracterizadas por uma diminuição da função colinérgica tal como



sucede na doença de Alzheimer.

As linhas a traço interrompido que aparecem na fórmula I e noutras fórmulas utilizadas nesta memória descritiva e reivindicações anexas significam que no caso de o grupo R estar presente, a ligação química entre o átomo de carbono na posição 5^a e o átomo de azoto na posição 6 é uma ligação simples e no caso de R estar ausente, a ligação entre o átomo de carbono na posição 5^l e o átomo de azoto na posição 6 é uma ligação dupla.

Em toda a memória descritiva e reivindicações anexas, uma determinada fórmula ou designação química englobará todas as fórmulas estereoisoméricas, geométricas e ópticas para as quais seja possível a existência desses isômeros, e bem assim os seus solvatos e os seus sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, tais como por exemplo os hidratos.

As definições que se seguem aplicam-se em toda a memória descritiva e nas reivindicações anexas.

Salvo quando especificado doutro modo, o termo "alquilo inferior" significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono. Os exemplos desses grupos alquilo inferior englobam o metilo, o etilo, o n-propilo, o iso-butilo, o pentilo e o hexilo.

Salvo quando especificado doutro modo, o termo "halogéneo" significa fluor, cloro, bromo ou iodo.

Salvo quando especificado doutro modo, o termo "arilo" significa um grupo fenilo opcionalmente mono-substituído com alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou com um grupo trifluoro-metilo.

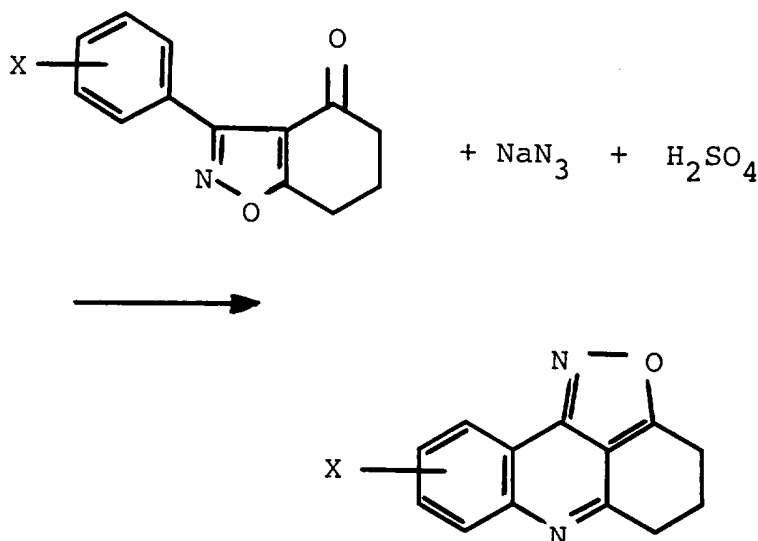
Os compostos da presente invenção podem ser preparados utilizando um ou vários dos passos de síntese adiante descritos.

Na descrição dos passos de síntese, as definições dos radicais X, R, R₁, R₂, R₃ e do inteiro n são as anteriormente referidas salvo quando indicado ou especificado de outro modo e a outra nomenclatura utilizada possuirá as respec-

tivas significações apresentadas na primeira vez que se lhe fez referência.

PASSO A:

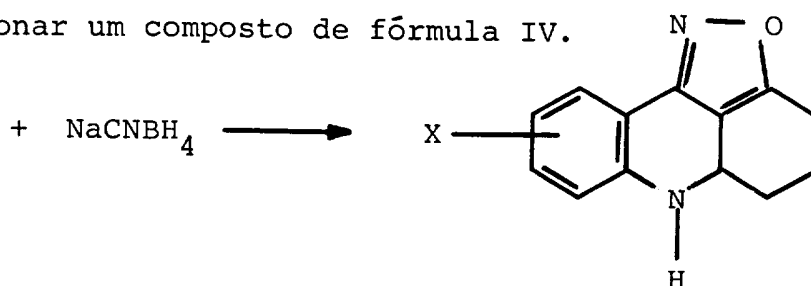
Faz-se reagir um composto de fórmula II com ácido hidrazóico (HN_3) na presença de um ácido prótico ou de um ácido de Lewis para proporcionar um composto de fórmula III. Esta reacção efectua-se tipicamente utilizando NaN_2 e H_2SO_4 concentrado e também um meio adequado tal como o dicloro-metano a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0 e 40°C .



O composto de partida de fórmula II em que X representa hidrogênio foi descrito por Akhrem e outros, *Synthesis*, página 43 (1978)

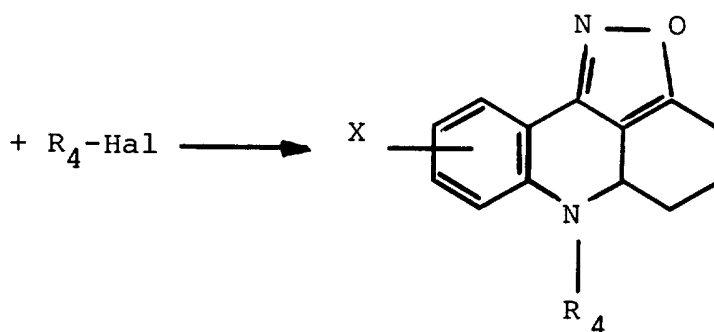
PASSO B:

Faz-se reagir um composto de fórmula III com NaCNBH_4 , de acordo com um processo conhecido na especialidade, para proporcionar um composto de fórmula IV.



PASSO C:

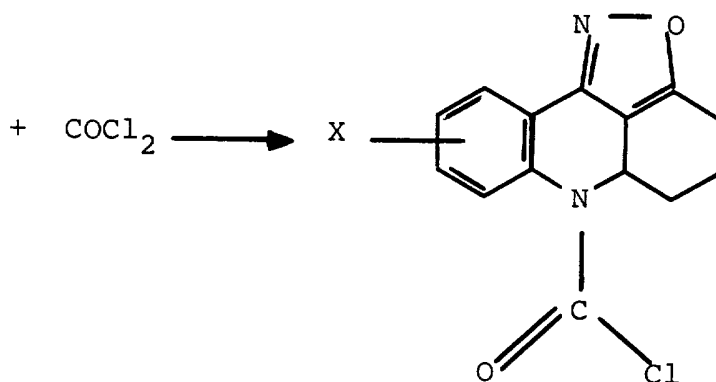
Faz-se reagir um composto de fórmula IV com um halogenato de fórmula R_4 -Hal, em que R_4 representa alquilo inferior, alilo ou aril-alquilo inferior e hal representa cloro ou bromo, para proporcionar um composto de fórmula V.



A reacção anterior efectua-se tipicamente na presença de uma base orgânica tal como K_2CO_3 e num meio adequado tal como a demetil-formamida a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 25 e 100 °C.

PASSO D:

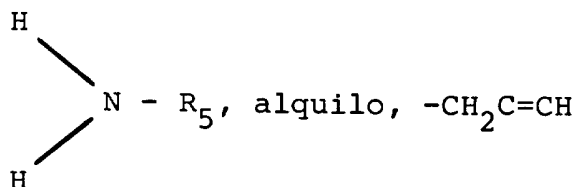
Faz-se reagir um composto de fórmula IV com fosgêneo para proporcionar um composto de fórmula VI.



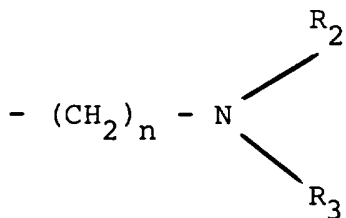
A reacção anterior efectua-se tipicamente na presença de um depurador de ácido adequado tal como a trietil-amina e num solvente adequado tal como o dicloro-metano a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0 e 40 °C.

PASSO E:

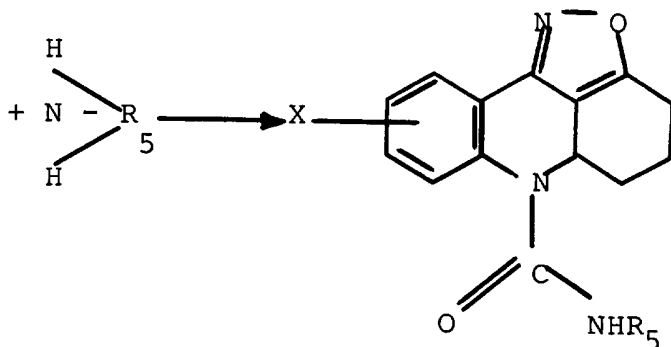
Faz-se reagir um composto de fórmula VI com uma amina da fórmula



em que R_5 representa alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ou



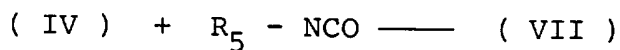
para proporcionar um composto de fórmula VII.



A reacção anterior efectua-se tipicamente num solvente adequado tal como o tetracloreto de carbono e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0 e 45°C.

PASSO F:

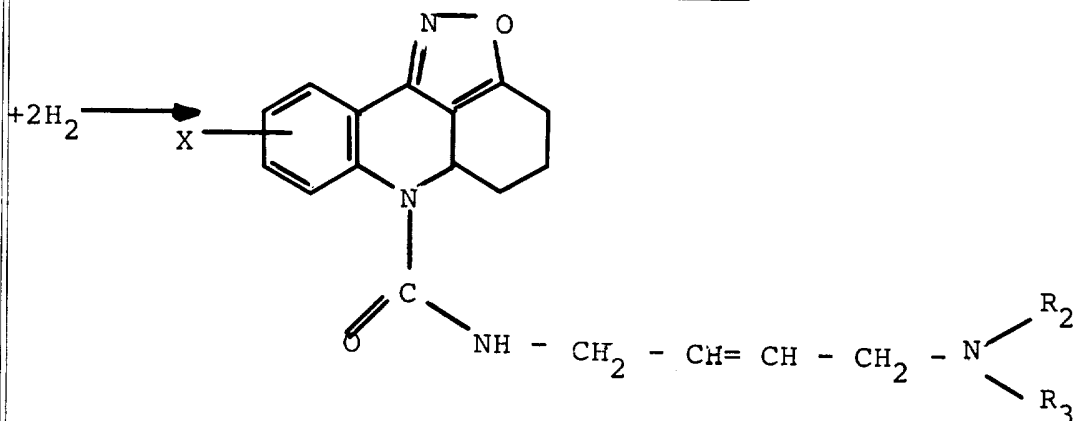
Em alternativa aos passos D e E faz-se reagir um composto de fórmula IV com um isocianato de fórmula $\text{R}_5\text{-NCO}$ para proporcionar um composto de fórmula VII.



A reacção anterior efectua-se tipicamente na presença de uma quantidade catalítica de cloreto cuproso (CuCl) e num solvente adequado tal como o tetra-hidrofurano a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 50 e 150°C.

PASSO H:

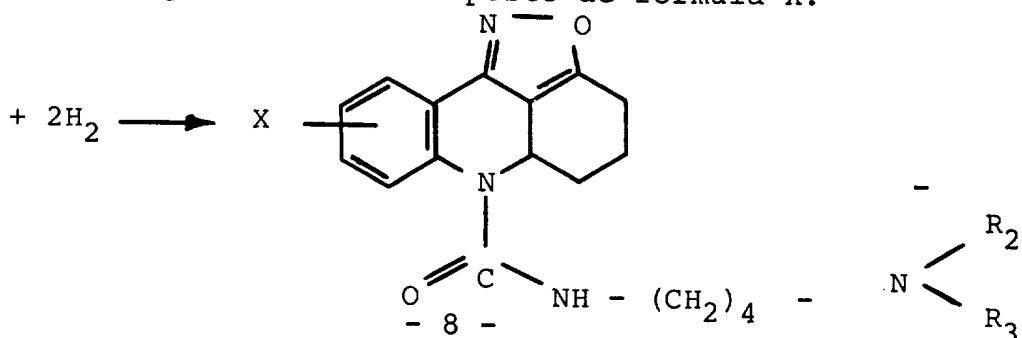
Converte-se um composto de fórmula VIII num composto de ligação dupla cis ou trans de fórmula IX



Para a preparação do isómero trans efectua-se esta reacção tipicamente com o auxílio de hidreto de alumínio-lítio num meio adequado tal como o THF a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0 e 80°C. Para a preparação do isómero cis efectua-se esta reacção tipicamente com o auxílio de um catalizador adequado tal como 5% de Pd/BaSO₄ e num meio adequado tal como o metanol a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 25 e 50°C.

PASSO I:

Faz-se a hidrogenação catalítica de um composto de fórmula VIII utilizando um processo conhecido na especialidade, para proporcionar um composto de fórmula X.



~~CONFIDENTIAL~~

Esta reacção efectua-se tipicamente com o auxílio de um catalizador adequado tal como 5% de Pd/C e num meio adequado tal como o etanol a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 25 e 50°C.


Os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviarem a dor nos mamíferos. Demonstra-se a actividade desses compostos através do teste das convulsões induzidas nos morganhos com 2-fenil-1,4-benzoquinona, o qual constitui um ensaio normalizado para a analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. O Quadro I mostra os resultados do teste para alguns dos compostos da presente invenção.

QUADRO 1

ACTIVIDADE ANALGÉSICA

Convulsões induzidas pela fenil-quinona

Composto	Ensaio analgésico por indução de convulsões com fenil-quinona (CFQ) % de inibição de convulsões para a dose de 20 mg/Kg. s.c.
6-etil-amino-carbonil-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-5,4,3-kl-acridina	44%
N-2-(4-morfolinil)etil-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-5,4,3-kl-acridina-6-carboxamida	52%
N-(2-propinil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-5,4,3-kl-acridina-6-carboxamida	29%
N-4-(1-pirrolidinil)-2-butin-1-il-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-5,4,3-kl-acridina-6-carboxamida	33%
(Composto de preferência) Propoxifeno	50% a 3,9 mg/kg. S.C.



de modo a avaliar-se a sua capacidade para se lembrarem de um estímulo desagradável durante um período de 24 horas. Coloca-se um morganho num recinto que contém um compartimento escuro; uma luz forte incandescente obriga-o a deslocar-se para o compartimento escuro, onde lhe é administrado um choque eléctrico através de placas de metal existentes no chão. Retira-se o animal do aparelho de teste e submete-se a nova experiência decorridas 24 horas, para se avaliar a sua capacidade de se recordar do choque eléctrico.

No caso de se ter administrado escopolamina, que é um agente anti-colinérgico que provoca uma depreciação da memória, antes da exposição do animal ao recinto de teste, o animal volta a entrar no compartimento escuro decorrido pouco tempo após ter sido colocado no recinto de teste decorridas as 24 horas. Este efeito da escopolamina é bloqueado por um composto activo testado, proporcionando um intervalo maior antes da reentrada no compartimento escuro.

Os resultados para um composto activo são expressos como sendo a percentagem de um grupo de animais nos quais o efeito da escopolamina é bloqueado, conforme constatado pelo maior intervalo existente entre a colocação no recinto de teste e a reentrada no compartimento escuro. No Quadro 3 apresentam-se os resultados do Ensaio pela Aversão no Escuro para compostos representativos de acordo com a presente invenção e para um composto de referência.

QUADRO 3 ENSAIO DA AVERSÃO PELA ESCURIDÃO

Composto	Dose mg/kg de peso do corpo	% de animais com inversão da falta de memória induzida pela escopolamina
----------	-----------------------------------	---


4,5-di-hidro-3H-isoxazolo	0.63	20%
-[5,4,3-kl]acridina		

6-(2-propenil)-4,5,5a,6- -tetra-hidro-3H-isoxazolo- -[5,4,3-kl]acridina	1.25	27%
fisostigmina (Referência)	0.31	20%

As quantidades eficazes dos compostos da presente invenção podem ser administradas a um paciente utilizando qualquer um entre diversos métodos, por exemplo, oralmente na forma de cápsulas ou de pastilhas, parenteralmente na forma de soluções ou suspensões estéreis, e em alguns casos intravenosamente na forma de soluções estéreis. Os produtos finais de base livre, apesar de eficazes por si próprios, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais por adição de ácido farmacologicamente aceitáveis para satisfação de parâmetros de estabilidade, conveniência de cristalização, solubilidade acrescida e semelhantes.

Os ácidos úteis para a preparação dos sais por adição de ácido farmacologicamente aceitáveis de acordo com a presente invenção englobam os ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico aquoso, bromídrico aquoso, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico e também os ácidos orgânicos tais como o ácido tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

Os compostos activos de acordo com a presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível, ou podem ser incorporados em cápsulas de gelatina, ou podem ainda ser comprimidos em pastilhas. Para objectivos de administração oral terapêutica, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, goma de mascar e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,5% de compostos activos, mas essa percentagem pode variar consoante a forma particular e pode estar compreendida convenientemente entre 4 e 70% em peso da unidade. A quantidade de composto activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferenciais de



acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma forma unitária de dosagem contém entre 1,0 e 300 miligramas de composto activo.

As pastilhas, as pílulas, as cápsulas, os comprimidos e semelhantes, podem conter também os ingredientes seguintes: um ligante tal como a celulose micro-cristalina, goma alcantira ou gelatina; um excipiente tal como o amido ou a lactose, um agente desintegrador tal como o ácido algínico, amido de milho e semelhantes; um lubrificante tal como o estearato de magnésio; um agente deslizante tal como o dióxido de silício coloidal; e é possível adicionar um agente edulcorante tal como a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante tal como a hortelã-pimenta, o salicilato de metilo ou aroma de laranja. No caso de a forma unitária de dosagem ser uma cápsula, esta pode conter, para além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como um óleo gordo. As outras formas unitárias de dosagem podem conter materiais diversos que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, os revestimentos. Deste modo, as pastilhas ou as pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma-laca, ou com outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, para além dos compostos activos, sacarose como agente edulcorante e alguns conservantes, tintas, corantes e aromas. Os materiais utilizados para a preparação das diversas composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para efeitos de administração terapêutica parenteral, os compostos activos de acordo com a presente invenção podem ser incorporados numa solução ou numa suspensão. Estas preparações deverão conter, pelo menos, 0,1% de composto activo, mas essa percentagem pode variar entre 0,5 e 30% do seu peso. A quantidade de composto activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferenciais de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma unidade de dosagem parenteral contém entre 0,1 e 100 ml de composto activo.

Os exemplos dos compostos de acordo com a presente invenção englobam:

Extraiu-se o produto com dicloro-metano e depois fez-se passar rapidamente por uma curta coluna de alumina antes de se concentrar sob pressão reduzida. A recristalização a partir de EtOAc/hexano proporcionou 1,85 g de produto, p.f. 149-150°C.

Análise:

Calculado para $C_{13}H_{10}N_2O$: 74.27%C 4.79%H 13.33%N

Encontrado: 74.50%C 4.76%H 13.39%N

EXEMPLO 2

4,5-5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina

Em 100 ml de ácido acético glacial dissolveu-se 4,75 g de 4,5-di-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina. Agitou-se a solução mecanicamente sob uma atmosfera de azoto e adicionou-se 2,84 de ciano-boro-hidreto de sódio. A reacção ficou completa decorridas 0,5 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura de reacção com excesso de solução aquosa de carbonato de sódio e extraiu-se com dicloro-metano (DCM). Secou-se o extracto de DCM sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar um sólido. Purificou-se este sólido por cromatografia intermitente e fez-se a recristalização a partir de DCM/hexanos 1:1 para proporcionar 2,78 g de p.º, p.f. 152-154°C.

EXEMPLO 3

6-(2-propenil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-[5,4,3-kl]acridina

Combinou-se 20 ml de dimetil-formamida seca (DMF) com 4,00 gramas de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina, com 3,26 ml de brometo de alilo e com 8 g de K_2CO_3 triturado. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 90°C e agitou-se mecanicamente.

Em cada hora adicionou-se mais 2 ml de brome-

to de alilo. Decorridas 3 horas a reacção ficou completa conforme verificado por TLC. Repartiu-se a mistura entre água e EtOAc. Concentrou-se a camada de EtOAc para proporcionar um sólido que foi purificado por passagem numa coluna de sílica (cromatografia intermitente). O produto obtido deste modo foi recristalizado duas vezes a partir de 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar 2,99 g de um sólido o qual secou no vácuo, p.f. 114-117°C.

Análise:

Calculado para	$C_{16}H_{16}N_2O$	76.16%C	6.39%H	11.10%N
Encontrado:		75.90%C	6.39%H	11.15%N

EXEMPLO 4

6-benzil-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina

Combinou-se com 50 ml de DMF seca 2,10 g de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina, 2,0 g de K_2CO_3 anidro triturado e 1,3 ml de brometo de benzilo. Agitou-se a mistura mecanicamente e aqueceu-se sob atmosfera de azoto à temperatura de 90°C durante 18 horas. Durante as primeiras 4 horas adicionou-se 1 ml de brometo de benzilo em cada hora, à medida que a análise por TLC indicava que ia sendo consumido. Depois, efectuou-se o processamento da mistura vertendo-a em excesso de água e extraiu-se com DCM. Concentrou-se a camada de DCM para proporcionar um óleo o qual foi purificado em coluna de sílica (cromatografia intermitente) utilizando DCM como eluente. Fez-se a combinação das fracções que continham o produto e concentrou-se para proporcionar um sólido. Este sólido recristalizou a partir de EtOAc/hexanos e depois secou-se num dissecador de vácuo para proporcionar 2,10 g de produto, p.f. 162-163, 5°C.

Análise:

Calculado para	$C_{20}H_{20}N_2O$	79.44%C	6.00%H	9.26%N
Encontrado:		79.60%C	6.23%H	9.17%N

EXEMPLO 5

6-(4-fluoro-benzil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-
-kl]acridina

Combinou-se 40 ml de DMF seca com 3,00 g de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina, 8,8 ml de brometo de 4-fluoro-benzilo e com 3 gr de K_2CO_3 triturado. Agitou-se a mistura mecanicamente sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante dois dias, findos os quais a reação estava completa. Verteu-se a mistura de reação em excesso de água e extraiu-se com DCM. Concentrou-se a camada de DCM para se obter um resíduo e depois triturou-se esse resíduo com metanol/água 1:1 e fez-se a recristalização a partir de DCM/hexanos 1:1 para proporcionar, após a secagem, uma quantidade de 2,21 g de agulhas, p.f. $214^{\circ}C$ (decomposição).

Análise:

Calculado para $C_{20}H_{12}FN_2O$:	74.98%C	5.35%H	8.74%N
Encontrado:	75.06%C	5.52%H	8.78%N

EXEMPLO 6

6-etil-amino-carbonil-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,
3-kl]acridina

Combinou-se 20 ml de CCl_4 com 5,00 g de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina e com 9 ml de isocianato de etilo. Manteve-se a mistura ao refluxo durante 2 dias. Após o primeiro dia adicionou-se mais 9 ml de isocianato de etilo. Depois, arrefeceu-se com gelo a mistura de reação e filtrou-se o precipitado. Esse precipitado recristalizou-se a partir de DCM/hexanos 1:1 e depois secou-se no vácuo à temperatura de $80^{\circ}C$ para proporcionar 3,91 g de cristais, p.f. $189^{\circ}C$.

Análise:

Calculado para	$C_{10}H_{17}N_3O_2$:	67.83%C	6.05%H	14.83%N
Encontrado:		67.82%C	6.05%H	14.84%N

EXEMPLO 7

Cloreto de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina-6-carbonil

Em 50 ml de dechloro-metano dissolveu-se 4,0 g de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina. Depois adicionou-se de uma só vez uma solução de foscênio em benzeno (26 ml de uma solução a 12,5% de foscênio em benzeno). Arrefeceu-se depois esta solução com um banho de gelo/água à medida que se adiciona gota a gota uma solução de trietil-amina (2,92 g) em 20 ml de dicloro-metano. Depois de se ter completado a adição (30 minutos) lavou-se a mistura de reacção com ácido clorídrico aquoso diluído e depois secou-se e concentrou-se. O resíduo obtido por este processo recristalizou a partir de dicloro-metano/hexano para proporcionar 3,66 g de um produto, p.f. 189°C (decomposição).

Calculado para	$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$:	61.20%C	4.03%H	10.20%N
Encontrado:		60.83%C	4.13%H	9.98%N

EXEMPLO 8

N-[2-(4-morfolinil)etil]-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-kl]acridina-6-carboxamida

Combinou-se 100 ml de CCl_4 uma quantidade de 2,50 g de cloreto de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-[5,4,3-kl]acridina-6-carbamoilo e 1,43 ml de 4-(2-amino-etil)morfolina. Durante 0,5 horas manteve-se a mistura de reacção ao refluxo e depois adicionou-se mais 1,43 ml de morfolina e manteve-se ao refluxo durante mais 0,5 horas. Diluiu-se com DCM a mistura de reacção e lavou-se com uma solução saturada de $NaHCO_3$. Secou-se sobre $MgSO_4$ os combinados orgânicos, filtrou-se e concentrou-se para se obter um sólido que recristalizou uma vez a partir de DCM/hexanos 1:1 e uma vez a partir de Et_2O /hexanos

1:1 para proporcionar, após secagem no vácuo à temperatura de 80°C, uma quantidade de 2,25 g de um sólido, p.f. 176-178°C.

Análise:

Calculado para	$C_2 O H_2 4 N_4 O_3$:	65.20%C	6.57%H	15.21%N
Encontrado:		65.13%C	6.59%H	15.29%N

EXEMPLO 9

N-(2-propinil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo- \int 5,4,3-kl \int acridina-6-carboxamida

Combinou-se com 100 ml de CCl_4 uma quantidade de 3,34 g de 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo \int 5,4,3-kl \int acridin-6-carbamilo e 1,84 ml de propargil-amina. Durante 2 horas manteve-se a solução ao refluxo tendo-se observado a formação de um precipitado branco. Ver-teu-se a mistura de reacção em gelo/HCl 3N e filtrou-se a mistura bifásica. O precipitado recristalizou duas vezes a partir de MeOH/água para proporcionar 2.00 g de produto, p.f. 220°C (decomposição).

Análise:

Calculado para	$C_1 7 H_1 5 N_3 O_2$:	69.61%C	5.15%H	14.33%N
Encontrado:		69.56%C	5.29%H	14.49%N

EXEMPLO 10

N- \int 4-(1-pirrolidinil)-2-butin-1-il \int -4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo \int 5,4,3-kl \int acridina-6-carboxamida

Combinou-se com 200 ml de THF uma quantidade de 2,40 g de N-(2-propinil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo \int 5,4,3-kl \int acridin-6-carboxamida, 0,98 g de paraformaldeído, 0,75 ml de pirrolideno e algumas gotas de catalizador de $CuCl$. Manteve-se a mistura ao refluxo durante 1 hora, mas não ocorreu mais nenhuma reacção, pelo que se adicionou novamente mais 0,98 g de paraformaldeído e 0,75 ml de amina e catalizador $CuCl$. De-

corridas 4 horas a reacção estava completa. Concentrou-se a mistura para se obter um resíduo e repartiu-se entre EtOAc e 10% de NaCO₃. Secou-se a fase de EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se, concentrou-se até ao volume de 100 ml e fez-se passar rapidamente através de uma coluna de alumina com EtOAc. Concentrou-se o produto para se obter um sólido o qual recrystalizou duas vezes a partir de DCM/hexanos 1:1 e depois secou-se durante a noite à temperatura de 80°C para proporcionar 2,18 g de cristais, p.f. 132°C.

Análise:

Calculado para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ :	70.19%C	6.43%H	14.88%N
Encontrado:	69.85%C	6.48%H	14.86%N

EXEMPLO 11

N-(4-(4-morfolinil)-2-butin-1-il)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-k1]acridina-6-carboxamida

Combinou-se com 200 ml de THF uma quantidade de 2,35 g de N-(2-propinil)-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-k1]acridin-6-carboxamida, 0,96 g de paraformamida, 0,77 ml de morfolina e 50 mg de catalizador CuCl. Manteve-se a mistura de reacção ao refluxo durante 4 horas e depois adicionou-se novamente paraformamida (0,96 g), morfolina (0,77 ml) e Cu Cl. Decorridas 10 horas ao refluxo concentrou-se a mistura de reacção e repartiu-se entre EtOAc e 10% de Na₂CO₃. Secou-se a fase de EtOAc sobre MgSO₄ e fez-se passar através de uma coluna de alumina (cerca de 200 g) utilizando EtOAc como eluente. Uma vez que no produto de eluição havia algum material inicial, extraiu-se o produto com HCl 3N a partir de EtOAc. Separou-se a solução de HCl 3N, alcalinizou-se e extraiu-se com DCM. Evaporou-se o DCM e adicionou-se hexanos para proporcionar a cristalização tendo-se obtido 1,14 g de pó.

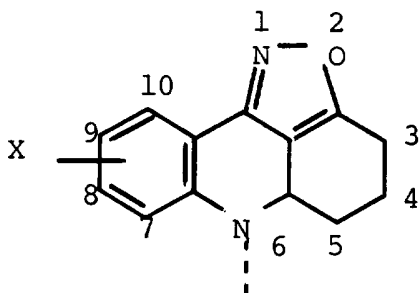
Análise:

Calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_3$: 67.33%C 6.16%H 14.28%N
Encontrado: 66.99%C 6.11%H 14.23%N

REIVINDICAÇÕES

- 1^a -

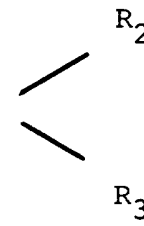
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



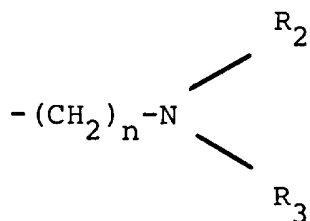
em que X é hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio ou trifluorometilo, e

R quando presente é hidrogênio, alquilo inferior, alilo, aril-

alquilo inferior, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Cl} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{R}_1 \end{array}$, em que R_1 é alquilo infe-

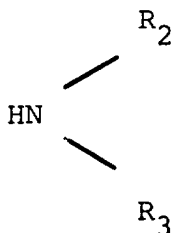
rior, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{N}$ 

- em que X é como definido anteriormente e R é hidrogênio,
- c) se fazer reagir opcionalmente um composto de fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é hidrogênio, com R-Hal, em que R é alquilo inferior, alilo ou aril-alquilo inferior e Hal é cloro ou bromo, para proporcionar um composto de fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é alquilo inferior, alilo ou aril-alquilo inferior,
- d) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é hidrogênio, com fosgênio para proporcionar um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é COCl,
- e) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é -COCl, com uma amina da fórmula H₂N-N-R₁ ou um isocianato da fórmula R₁NCO, em que R₁ é alquilo inferior, -CH₂C≡CH ou um grupo da fórmula



em que R₂ e R₃ são como definido anteriormente, para proporcionar um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é -CONHR, em que R₁ é como definido anteriormente,

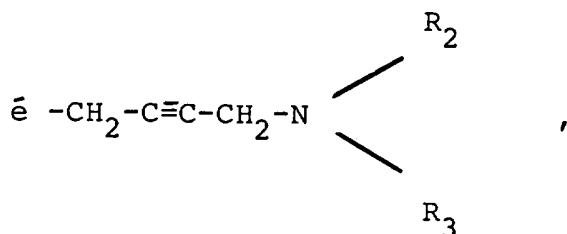
- f) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é -CO-NH-CH₂-C=CH, com formaldeído e uma amina secundária da fórmula



, em que R₂ e R₃ são como definido, para

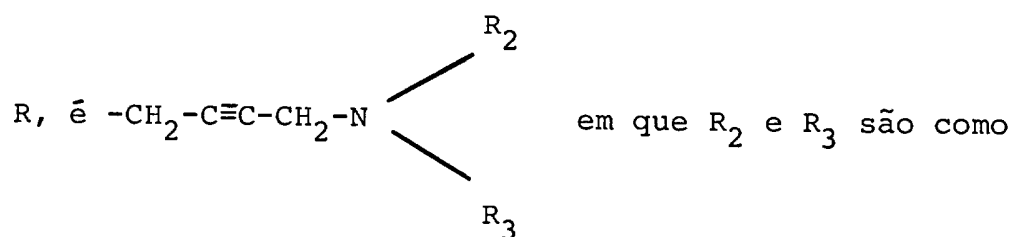
proporcionar um composto da fórmula I, em que X é como

definido e R é o grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{R}_1 \end{array}$ em que R,

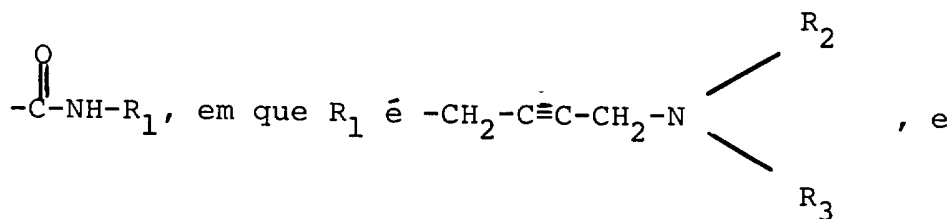


g) se reduzir opcionalmente um composto da fórmula I, em que

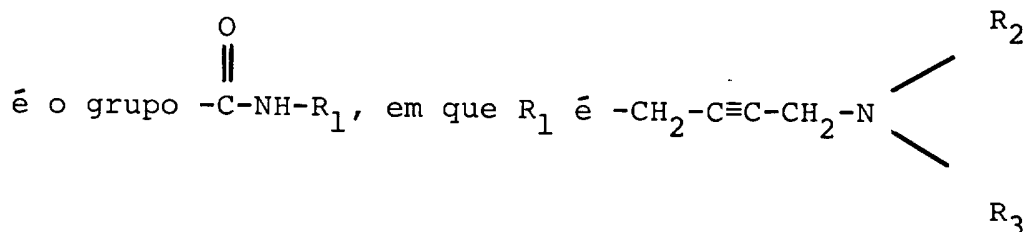
X é como definido anteriormente, e R é $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{R}_1 \end{array}$ em que



definido anteriormente, ou por meio de hidreto de alumínio e lítio ou por meio de hidrogênio na presença de um catalizador adequado, para proporcionar um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R é o grupo

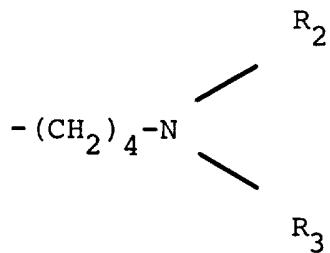


h) se hidrogenar cataliticamente opcionalmente um composto da fórmula I, em que X é como definido anteriormente e R



em que R₂ e R₃ são como definido anteriormente, para proporcionar um composto da fórmula I, em que X é como defi-

nido anteriormente e R é o grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{R}_1 \end{array}$, em que R₁, é



- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que X é hidrogênio.

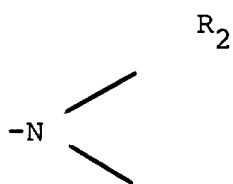
- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto em que R está ausente ou é hidrogênio, alilo, benzilo, fluorobenzilo, ou um grupo da fórmula

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ ou $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}_1$, em que R_1 é como definido anteriormente.

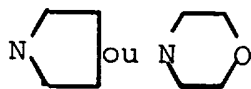
- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter um composto em que o grupo



considerado como um todo é um heterociclo da

fórmula



- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4,5-di-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-K1] acridina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 6^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo [5,4,3-K1]acridina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-etil-amino-carbonil-4,5,5a,6-tetra-hidro-3H-isoxazolo-[5,4,3-K1]acridina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter N-[2-(4-morfolinil)etil]-4,5,5a,6-tetra- hidro-3H-isoxazolo [5,4,3,K1]acridina-6-carboxamida ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 9^a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica analgésica e/ou com actividade intensificadora da memória caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto da fórmula I quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 9 de Junho de 1989, sob o número de série 364,420.

Lisboa, 7 de Junho de 1990

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

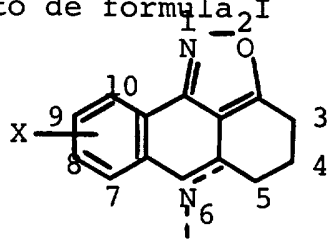




R E S U M O

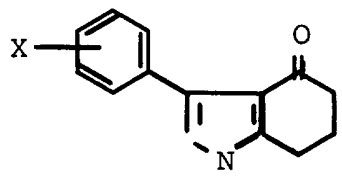
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4,5,5a6-TETRA-HIDRO-3H-ISOXAZOLO[5,4,3-KI]ACRIDINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

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

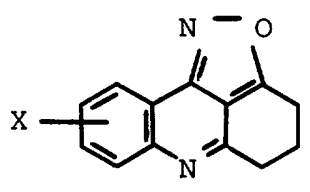


ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende nomeadamente:

a) fazer-se reagir um composto de fórmula II



com ácido hidrazônico da fórmula HN₃ na presença de um ácido prótico para proporcionar um composto da fórmula Ia



b) fazer-se reagir opcionalmente um composto da fórmula Ia com NaCNBH₄ para proporcionar um composto da fórmula I.