

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 162

REQUERENTE: NEUROSEARCH A/S, dinamarquesa, com sede em
Smedeland 26, Dk-2600 Glostrup, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da isatina
e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Frank Wätjen, Jørgen Drejer, Leif Helth Jensen

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Dinamarca em 1 de Dezembro de 1989 sob o nº 6248/89 e em 19 de Dezembro de 1989 sob o nº 6470/89 e em 12 de Janeiro de 1990 sob os nºs 0085/90 e 0086/90 e em 12 de Fevereiro de 1990 sob o nº 0363/90 e em 31 de Agosto de 1990 sob o nº 2093/90

71 834
101-01-WO

PATENTE Nº 96 162

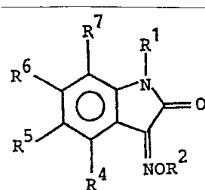
"Processo de preparação de derivados
da isatina e de composições farma-
cêuticas que os contêm"

para que

NEUROSEARCH A/S, pretende obter pri-
vilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula

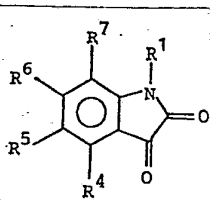


na qual R¹ é hidrogénio, alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, cicloalquilo C₃₋₇, benzilo, fenilo que pode estar substituído, acilo, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, CH₂CO₂R', em que R' é hidrogénio ou alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, CH₂CN, CH₂CONR^{IV}R^V, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, ou CH₂C(=NOH)NH₂;

R² é hidrogénio, benzilo, alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, ou cicloalquilo C₃₋₇;

R⁵ é NO₂, F, CF₃, SO₂NR''R''' em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, ou CN; e R⁴, R⁶, R⁷ são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, fenilo, halogéneo, alcoxi C₁₋₆, NO₂, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, CN, ou CF₃, ou R⁶ e R⁷ formam, em conjunto, um anel adicional de 4 a 7 membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO₂, CF₃, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são,

um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, e R⁴ tem o significado indicado acima; e R⁵ é diferente de NO₂ e F quando R¹, R⁴, R⁶ e R⁷ não forem diferentes de hidrogénio e R² não for diferente de hidrogénio ou benzilo; e R⁵ é diferente de NO₂ quando R¹, R², R⁴ e R⁶ não forem diferentes de hidrogénio e R⁷ não for diferente de NO₂, caracterizado por compreender o passo de fazer reagir um composto de fórmula



na qual R¹, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ têm os significados indicados acima, com um composto de fórmula NH₂OR², no qual R² tem o significado indicado acima.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas.

Os compostos e as composições farmacêuticas que contêm os compostos são úteis no tratamento de perturbações do sistema nervoso central, sobretudo de estados sensíveis a aminoácidos excitatórios.



MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a um processo de tratamento com compostos que têm propriedades antagonizantes de aminoácidos excitadores, às composições farmacêuticas que os contêm e a novos compostos que têm propriedades antagonizantes de aminoácidos excitadores, bem como à preparação desses compostos.

Um dos objectivos do presente invento é proporcionar um processo para tratar doenças em mamíferos, incluindo em seres humanos, através da antagonização de um aminoácido excitador nesse mamífero.

Um segundo objectivo do presente invento é proporcionar novas composições farmacêuticas úteis no tratamento de doenças em mamíferos, incluindo o ser humano, que actuam por antagonização de um aminoácido excitador nesse mamífero.

Um terceiro objectivo do presente invento é proporcionar novos compostos úteis no tratamento de doenças em mamíferos, incluindo o ser humano, que actuam por antagonização de um aminoácido excitador nesse mamífero.

Antecedentes do Invento

É bem conhecido de Wiss, Z. Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Greifswald, Math.-nat.wiss.

Reihe 35, 39-44 (1986) 4,

Pharmazie 39, H.10, 713 (1984),

Pharmazie 37, H.12, 858-861 (1982),

Neuroscience Letters 107, 327-330 (1989),

Pedido de patente PCT com número de publicação internacional WO 89/03818, e

Khim-Farm.zh 23(11), 1349-1352 (1989),

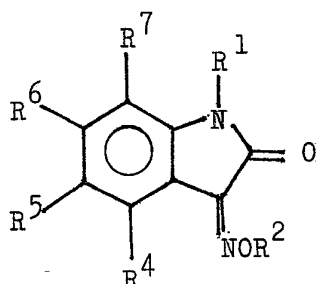
que determinadas entidades químicas abrangidas pelo âmbito do processo de tratamento de acordo com o presente invento são conhecidos por possuírem actividade biológica.

Resumo do Invento

Portanto, o invento compreende, inter alia, o seguinte,

isoladamente ou em combinação:

Um processo de antagonizar os efeitos biológicos de um aminoácido excitador de um sujeito que necessite dessa antagonização, compreendendo o passo de administrar ao dito sujeito uma quantidade eficaz antagonizante de um aminoácido excitador de um composto de indole-2,3-diona-3-oxima, de fórmula



na qual

R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo eventualmente substituído, acilo, hidroxí, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^{IV}R^V$, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN , CF_3 , ou $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ; ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional, que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 e R^5 têm os significados indicados acima,

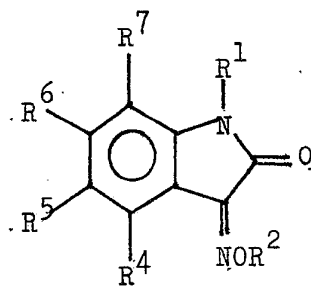
um processo como acima, no qual pelo menos um dos R^4 , R^5 , R^6 ou R^7 é um substituinte atrator de electrões, como, por exemplo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$ ou halogéneo e R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ,

R'' e R''' , por outro lado, têm os significados indicados acima, um processo como o primeiro acima, no qual R^5 é NO_2 , F, CF_3 ou CN,

além disso, um processo de antagonização dos efeitos biológicos de um aminoácido excitador, como o primeiro acima, no qual o composto é administrado na forma de uma sua composição farmacêutica, na qual está presente juntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável,

e um processo de antagonização dos efeitos biológicos de um aminoácido excitador, como o segundo acima, no qual o composto é administrado na forma de uma sua composição farmacêutica, na qual está presente juntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável,

também uma composição farmacêutica para utilização na antagonização dos efeitos biológicos de um aminoácido excitador num sujeito que necessite dessa antagonização, compreendendo uma quantidade eficaz antagonizante de um aminoácido excitador, de um composto de fórmula



na qual

R^1 é hidrogéneo;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcoxi C_{1-6} , NO_2 , CN, $\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R^6 e

R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 e R^5 têm os significados indicados acima, e pelo menos um dos R^4 , R^6 e R^7 é outro que não hidrogénio quando R^5 for H , Cl ou Br ;

ou R^1 é alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo, eventualmente substituído, acilo, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^{IV}R^{V}$, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

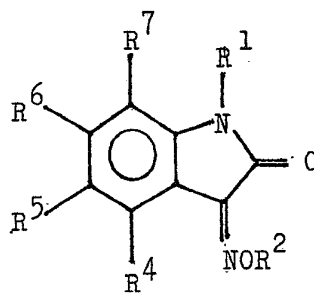
R_2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R_6 e R_7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 e R^5 têm os significados indicados acima, pelo menos um dos R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não hidrogénio quando R^1 for metilo, pelo menos um dos R^4 e R^5 é outro que não hidrogénio quando R^1 for fenilo, eventualmente substituído, e pelo menos um dos R^4 e R^5 é outro que não hidrogénio quando R^6 e R^7 formarem, em conjunto, um anel benzénico adicional,

e um processo de antagonização dos efeitos biológicos de um aminoácido excitador num sujeito que dele necessite, compreendendo o passo de administrar ao dito sujeito uma composição farmacêutica como acima,

também um composto de fórmula

-7-



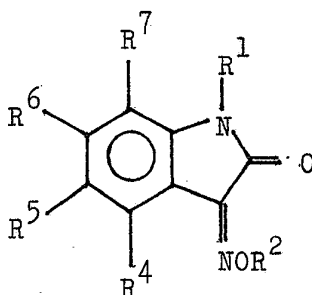
na qual R^1 é alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo, eventualmente substituído, acilo, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^{IV}R^V$, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F , CF_3 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN , e

R^4 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima,

e um composto de fórmula



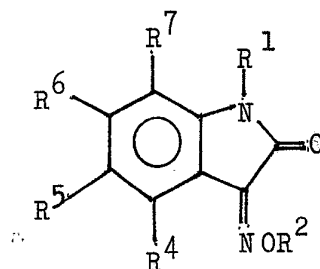
na qual R^1 é alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, acilo, hidroxí, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^{IV}R^V$, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} , eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F, CF_3 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN; e

R^4 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogénio, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogénio, NO_2 , CF_3 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima,

e um composto de fórmula



na qual,

R^1 é hidrogénio,

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F, CF_3 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN; e

R^4 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, / ^{hidrogénio} alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogénico, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogénico, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima; e na qual R^5 é diferente de NO_2 e F quando R^1 , R^4 , R^6 e R^7 forem hidrogénio e R^2 for hidrogénio ou benzilo; e na qual R^5 é diferente de NO_2 quando R^1 , R^2 , R^4 e R^6 forem hidrogénio e R^7 for NO_2 ,

além disso, um composto como acima, no qual R^4 e R^5 são, um independentemente do outro, hidrogénio, F , NO_2 , CN , CF_3 ou $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e no qual R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogénico, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ,

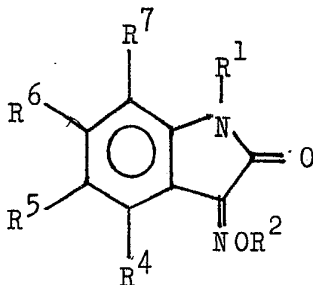
e um composto como acima no qual o anel adicional formado pelos R^6 e R^7 está substituído com halogénico, NO_2 , CF_3 , CN ou $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ,

e um composto como acima, que é a 5-nitro-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,

e um composto como acima, que é a 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima),

e um composto como acima, que é a 5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,

além disso, um processo de tratamento de uma perturbação do sistema nervoso central num sujeito que necessite desse tratamento, compreendendo o passo de administrar ao dito sujeito uma quantidade eficaz de um composto de fórmula



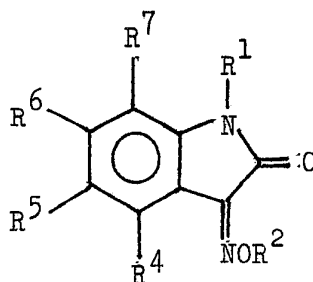
na qual R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo eventualmente substituído, acilo, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^IVR^V$, em que R^IV e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F, CF_3 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN; e

R^4 , R^6 e R^7 são, um independentemente do outro, hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 , ou R^6 e R^7 , formam em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima; e na qual R^5 é diferente de NO_2 e F quando R^1 , R^4 , R^6 e R^7 forem hidrogénio e R^2 for hidrogénio ou benzilo; e na qual R^5 é diferente de NO_2 quando R^1 , R^2 , R^4 e R^6 forem hidrogénio e R^7 for NO_2 ,

também um processo de preparação de um composto de fórmula



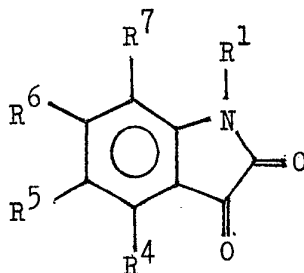
na qual R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo eventualmente substituído, acilo, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R^1 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^IVR^V$, em que R^IV e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F, CF_3 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' , são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN; e

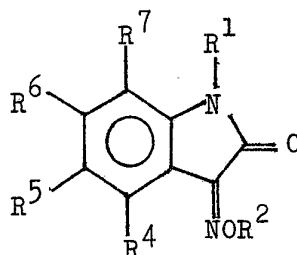
R^4 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogénio, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , CN, ou CF_3 , ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional, que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogénio, NO_2 , CF_3 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima; e na qual R^5 é diferente de NO_2 e de F quando R^1 , R^4 , R^6 e R^7 forem hidrogénio e R^2 for hidrogénio ou benzilo; e na qual R^5 é diferente de NO_2 quando R^1 , R^2 , R^4 e R^6 forem hidrogénio e R^7 for NO_2 , compreendendo o passo de reagir um composto da fórmula

-12-



na qual R^1 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 têm os significados indicados acima, com um composto de fórmula NH_2OR^2 , em que R^2 tem o significado indicado acima,

e, além disso, a utilização de um composto de fórmula



na qual

R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo eventualmente substituído, acilo, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^IVR^V$, em que R^IV e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

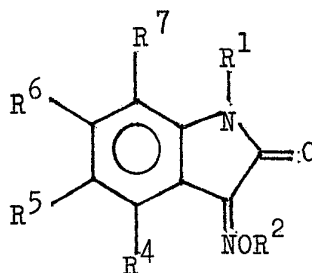
R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, uns independentemente dos outros, alquilo C_{1-6} eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcóxi C_{1-6} , NO_2 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CF_3 ; ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro,

hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, e R⁴ e R⁵ têm os significados indicados acima, na preparação de um medicamento útil no tratamento de estados sensíveis a um aminoácido excitador,

e a utilização como acima, na qual pelo menos um dos R⁴, R⁵, R⁶ ou R⁷ é um substituinte atractor de electrões, como o NO₂, CF₃, CN, SO₂NR''R''' ou halogéneo e R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R'' e R''', por outro lado, têm os significados indicados acima,

e mais um processo de preparar uma preparação farmacêutica contendo como ingrediente activo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula



na qual

R¹ é hidrogénio, alquiloC₁₋₆ eventualmente ramificado, cicloalquiloC₃₋₇, benzilo, fenilo eventualmente substituído, acilo, hidroxí, alcoxiC₁₋₆, CH₂CO₂R' em que R' é hidrogénio ou alquiloC₁₋₆ eventualmente ramificado, CH₂CN, CH₂CONR^{IV}R^V, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, ou CH₂C(=NOH)NH₂;

R² é hidrogénio, benzilo, alquiloC₁₋₆ eventualmente ramificado, ou cicloalquiloC₃₋₇;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquiloC₁₋₆ eventualmente ramificado, fenilo, halogéneo, alcoxiC₁₋₆, NO₂, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, ou CF₃; ou R⁶ e R⁷ formam, em conjunto, um anel de 4 a 7 membros adicional que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO₂, CF₃, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆, e R⁴ e R⁵ têm os significados indicados acima.

os compostos preferidos a empregar de acordo com o invento e os compostos preferidos de acordo com o invento per se são, por exemplo:

5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima),
5-bromo-7-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
5-nitro-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,
5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima.

Actividade Biológica

Os compostos do invento manifestam propriedades biológicas valiosas devido às suas fortes propriedades antagonizantes de aminoácidos excitadores (AAE) (glicina, glutamato, quisqualato, ATPA, AMPA, cainato, NMDA).

Por exemplo, os compostos do invento manifestam fortes efeitos farmacológicos antagonizantes in vivo do ATPA e do quisqualato, demonstrando a sua utilidade como novos antagonistas, biologicamente disponíveis por via oral, de aminoácidos excitadores o que os torna úteis no tratamento de, por exemplo, psicose dependente de aminoácidos excitadores, anoxia dependente de aminoácidos excitadores, isquemia dependente de aminoácidos excitadores, convulsões dependentes de aminoácidos excitadores e enxaqueca dependente de aminoácidos excitadores.

Os compostos do invento inibirão a rigidez induzida por ATPA e as convulsões induzidas por quisqualato ou NMDA com uma DE₅₀ na gama de 0,1-10,0 mg/Kg. Exemplos desses compostos são 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima) e 5,7-dinitro-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima).

Os compostos do invento apresentam potente afinidade in vitro para os subreceptores cainato e quisqualato do glutamato e para os receptores da glicina. Essas propriedades tornam os compostos úteis no tratamento de disfunções/^{humanas} relacionadas com os aminoácidos excitadores (EAA).

Por exemplo, alguns compostos do invento ligam-se nos sítios



de ligação ^3H -caínato, ^3H -AMPA e/ou ^3H -glicina, com CI_{50} na gama de 10-100 μM . Exemplos desses compostos são por exemplo:

5-bromo-7-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
5-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,
5-nitro-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima, e
5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima.

Como resultado secundário das suas propriedades antagonizantes de EAA, também se determinou que os compostos do invento antagonizam a hipermotilidade induzida pela cocaína. Por exemplo, determinou-se que os compostos mais potentes do invento têm uma DE_{50} na gama de 0,5-1,0 mg/kg neste teste, quando são administrados oralmente. Um exemplo desses compostos é a 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima).

Para além disso, determinou-se que alguns dos compostos do invento são metabolitos de outros compostos do invento e que os metabolitos manifestam actividade biológica na mesma gama ou são ainda mais potentes do que os compostos precursores do invento. Em conformidade, tanto esses compostos-mãe ou precursores, como esses metabolitos, são abrangidos pelo âmbito do invento. Alguns dos compostos referidos antes serão identificados como metabolitos de compostos precursores referidos anteriormente, e vice-versa.

Esses metabolitos são, por exemplo:

Derivados N-desalquilados, derivados 1-N-hidroxiálquilo, derivados 1-N-hidróxi, derivados 1-N-óxido, derivados O-desalquilados, derivados hidrolisados com o anel pirrolo aberto, derivados hidrolisados e descarboxilados com o anel pirrolo aberto, bem como combinações destas reacções de metabolização.

Testes Biológicos

Os testes referidos acima são efectuados tal como se descreve abaixo com maior pormenor e baseiam-se em princípios

também descritos a seguir.

Rigidez induzida por ATPA

O agonista ATPA selectivo do receptor de quisqualato induz rigidez em ratinhos NMRI fêmea em doses entre 3 e 15 mg/kg e ataque clônico-tônico e morte, provavelmente devido a paragem respiratória, com doses entre 15 e 40 mg/kg, após administração intravenosa (i.v.).

Processo

Dissolveu-se ATPA (ácido (RS)- α -amino-3-hidroxi-5-t-butil-4-isoxazolepropiónico) em água destilada e dissolveu-se o composto de teste em óleo de ricino hidrogenado polioxilo 40 (5% Cremophor RHTM 40 (BASF)).

Administrou-se composto de teste quer i.v., 5,30 ou 120 minutos antes, quer p.o., 30 minutos antes de uma administração i.v. de 15 mg/kg de ATPA, por dose, a 8 ratinhos NMRI fêmea, e anotou-se o número de ratinhos que sofria de rigidez 5 minutos depois. Calculou-se um valor de DE₅₀ a partir de pelo menos três doses de composto de teste, como sendo a dose que inibe a rigidez em 50% dos ratinhos.

Ataque clônico induzido por quisqualato

O quisqualato ministrado por via icv (intracerebroventricular) a ratinhos DBA/2 induz ataques clônicos que podem ser inibidos tanto por antagonistas dos receptores de NMDA como de não-NMDA após administração i.v..

Processo

Ministrou-se composto de teste i.v. a 10 ratinhos DBA/2 macho (que pesavam 10-12 g) 5 minutos antes de uma administração por via icv de 20 μ g de quisqualato, por dose. Registou-se o número de ratinhos que sofrem de ataque clônico nos 2 minutos seguintes. Calculou-se um valor de DE₅₀, como sendo a dose que inibe ataque clônico em 50% dos ratinhos.

Ataques clônicos induzidos por NMDA

NMDA ministrado por via icv a ratinhos NMRI induz ataques clónicos que podem ser inibidos por antagonistas do receptor do NMDA.

Processo

Ministrou-se composto de teste, i.v., a 10 ratinhos NMRI macho, 5 minutos antes da administração por via icv de 0,5 µg de NMDA, por dose. Registou-se o número de ratinhos que sofreram ataques clónicos nos 2 minutos seguintes. Calculou-se um valor de DE₅₀, como sendo a dose que inibiu ataques clónicos em 50% dos ratinhos.

Hipermotilidade induzida por cocaína

Quisqualato e caínato administrados localmente induzem um aumento da libertação de dopamina em nucleus accumbens e nucleus caudatus acompanhado de comportamento estereotipado como, por exemplo, hiperlocomoção, o erguer do corpo, apenas apoiado nas patas traseiras, as acções de fungar ou farejar e o comportamento de auto-limpeza. Estes efeitos podem ser inibidos por antagonistas do quisqualato selectivos administrados localmente pelo processo de micro-diálise.

A cocaína, inibidor da absorção da dopamina, administrada s.c., induz hipermotilidade, a qual pode ser inibida através de uma administração do antagonista GDEE do glutamato no nucleus accumbens.

Por estas razões (e outras) concluiu-se que os receptores de não-NMDA regulam a libertação de dopamina no nucleus accumbens e que os antagonistas de receptores de não-NMDA podem aliviar os sintomas de psicose.

Processo

Administrou-se/^{oralmente} composto de teste em doses de 0,1, 1, 10 e 30 mg/kg, a ratinhos NMRI fêmea, 30 minutos antes da administração i.p. de 25 mg/kg de cocaína e mediu-se a actividade de locomoção de 2 ratinhos por caixa durante as 2 horas seguintes, utilizando 8 feixes de infravermelho por caixa. Os ratinhos tinham sido



adaptados à caixa durante pelo menos 16 horas para evitar motilidade exploratória (neofobia).

O ensaio da ligação de quisqualato foi executado como foi descrito por T. Honoré et al., Neuroscience Letters 54 27-32 (1985).

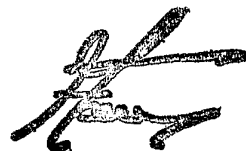
O ensaio da ligação de cáinato foi executado como foi descrito por T. Honoré et al., Neuroscience Letters 65, 47-52 (1986).

O ensaio da ligação de glicina foi executado como foi descrito por W. Frost White et al., Journal of Neurochemistry 53(2), 503-512 (1989).

Composições Farmacêuticas

Os compostos do invento, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencional, podem pôr-se na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias e, nessa forma, podem ser utilizados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas cheias com estes, todos para utilização oral; na forma de supositórios, para administração rectal; ou na forma de soluções estereis injectáveis para utilização parenteral (incluindo subcutânea). Estas composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitárias podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem outros compostos ou princípios activos, e essas formas de dosagem unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente activo comensurada com a gama de dosagem diária que se pretender utilizar. Comprimidos contendo dez (10) miligrama de ingredientes activos ou, mais amplamente, 0,1 a cem (100) miligrama, por comprimido, são, em conformidade, formas de dosagem unitárias representativas adequadas.

São preferidas formas sólidas de composições farmacêuticas para administração p.o. e soluções injectáveis.



Processo de Tratamento

Os compostos deste invento são extremamente úteis no tratamento de perturbações do sistema nervoso central relacionadas com a sua actividade biológica. Em conformidade, os compostos deste invento podem ser administrados a um sujeito, incluindo um ser humano, que necessite de tratamento, alívio ou eliminação de um sintoma associado à actividade biológica dos compostos. Isto inclui, sobretudo, psicose dependente de aminoácidos excitadores, anoxia dependente de aminoácidos excitadores, isquemia dependente de aminoácidos excitadores, convulsões dependentes de aminoácidos excitadores e enxaqueca dependente de aminoácidos excitadores. As gamas de dosagem adequadas são 0,1 a 1000 miligrama por dia, 10-500 miligrama por dia e, sobretudo, 30-100 miligrama por dia dependentes, como habitualmente, do modo exacto de administração, da forma em que é administrado, do sintoma ao qual a administração se dirige, do sujeito envolvido e do peso corporal do sujeito envolvido e, além disso, da preferência e da experiência do médico ou do veterinário responsável.

Exemplo 1

a) 1-fenil-1H-indole-2,3-diona.

A uma solução agitada de difenilamina (3,2 g; 20 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (10 mg) em clorofórmio (50 ml) adicionou-se gota-a-gota cloreto de oxalilo (3 ml). A mistura resultante foi submetida a refluxo durante 5 horas, após o que foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi evaporada in vacuo.

O resíduo (óleo) foi redissolvido em cloreto de metileno (50 ml) e adicionou-se $AlCl_3$ seco (3 g). Continuou-se a agitar à temperatura ambiente durante 30 horas, após o que se adicionou etanol (10 ml), seguido por água (100 ml). Lavou-se a fase

orgânica com Na_2CO_3 saturado, secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se. Agitou-se o resíduo cristalino em éter (40 ml) e separou-se o produto por filtração. Rendimento: 2,65 g de cristais côr-de-laranja, com P.f.: 139-141°C, na literatura : 138°C.

b) Prepararam-se as 1H-indole-2,3-dionas seguintes de acordo com processos conhecidos da literatura.

1) Organic Synthesis Col Vol. I p. 327.

2) Martinet, J.: Compt. Rend. 166, 851, 1918.

4,6-ditrifluorometil-1H-indole-2,3-diona¹⁾, P.f.: 162-165°C.

1H-benz[g]indole-2,3-diona²⁾, P.f.: 242-245°C.

7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona¹⁾, P.f.: 181-183°C.

1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona, P.f.: 224-226°C.

6-metoxi-1H-indole-2,3-diona, P.f.: >310°C.

7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 180-184°C.

c) 1-metil-5-nitro-7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona.

A uma solução a 10°C/^{de} KNO_3 (0,5 g) em 10 ml de H_2SO_4 concentrado, adicionou-se gota-a-gota uma solução de 1-metil-7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona em 10 ml de H_2SO_4 concentrado. A adição completou-se em 10 minutos, depois do que se continuou a agitar durante 15 minutos, à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional em gelo, tendo o composto do título precipitado na forma de cristais amarelos. Recolheram-se os cristais por filtração e lavaram-se com água. P.f.: 168-169°C.

De um modo semelhante a c), prepararam-se os compostos nitro seguintes:

5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona, P.f.: 232-236°C.

5-nitro-1-metil-1H-benz[g]indole-2,3-diona, P.f.: 255-258°C.

d) 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona.

A uma solução agitada de 5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona

(1,2 g) em dimetilformamida seca (20 ml), adicionou-se hidreto de sódio (0,24 g; a 55% em óleo mineral). Depois de terminar a evolução de hidrogénio, adicionou-se iodeto de metilo (0,37 ml). Continuou-se a agitação à temperatura ambiente, durante 2 horas, depois do que se precipitou o produto bruto na forma de um óleo, por adição de água (100 ml) à mistura reaccional. O óleo cristalizou após tratamento com éter/pentano. P.f.: 154-157°C.

De um modo semelhante a d), prepararam-se as 1-alquil- ou 1-benzil-1H-indole-2,3-dionas seguintes:

5,7-dinitro-1-etil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 135-140°C.

5-bromo-1-metil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 157-160°C.

1H-metil-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona, P.f.: 157-160°C.

5,7-dibromo-1-metil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 170-173°C.

5,6-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 180-184°C.

4,5-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 237-239°C.

1-metil-5-nitro-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 196-199°C.

1-benzil-5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 127-131°C.

4,6-ditrifluorometil-1-metil-1H-indole, P.f.: 93-94°C.

1-metil-7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 120-122°C.

6-metoxi-1-metil-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 175-178°C.

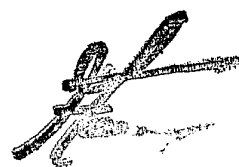
5,7-dinitro-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona, (óleo).

1-metil-1H-benz[g]indole-2,3-diona, P.f.: 122-126°C.

1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 115-119°C.

5,7-dibromo-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 97-102°C.

1-metil-1H-6,7,8,9-tetra-hidrobenez[g]indole-2,3-diona, P.f.: 160-165°C.



Exemplo 2

5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima).

Agitaram-se 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona (0,4 g), hidrocloreto de 0-metil-hidroxilamina (0,16 g) e carbonato de sódio (0,2 g), à temperatura ambiente, em etanol (5 ml), durante uma hora, depois do que se adicionaram ácido acético (0,5 ml), seguido por água (50 ml). A mistura foi arrefecida em gelo e o produto cristalino foi obtido por filtração. P.f.: 145-151°C.

As 0-alquinoximas seguintes foram preparadas de um modo semelhante, partindo das indole-2,3-dionas apropriadas.

5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 236-239°C.

5,7-dinitro-1-etil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 156-159°C.

5-nitro-3-(0-metiloxima)-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 293-295°C.

1-fenil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 151-153°C.

1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 168-171°C.

5,7-dibromo-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima). P.f.: 170-172°C.

5,7-dibromo-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 279°C (com decomposição).

1-metil-5-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 167-170°C.

5,6-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 202-204°C.

4,5-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 180-183°C.

5,7-dinitro-1-benzil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxima), P.f.: 181-185°C.

4,6-ditrifluorometil-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(0-metiloxi-ma), P.f.: 99-100°C.

5-nitro-7-trifluorometil-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 160-161°C.

5-nitro-7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 225-228°C.

5,7-dinitro-6-metoxi-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 145-148°C.

5,7-dinitro-1-(O-etilcarboximetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 115-117°C.

5-nitro-1-metil-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 255-258°C.

5-bromo-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 201-204°C.

5,7-dibromo-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 137-138°C.

5-metil-1-(metoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 127-131°C.

5-nitro-1-metil-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima), P.f.: 220-224°C.

A substituição do hidrocloreto de O-metil-hidroxilamina por hidrocloreto de hidroxilamina, no processo, produziu as oximas seguintes:

1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 248-250°C.

5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 244°C (com decomposição).

5,7-dibromo-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 240-242°C.

5-bromo-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 213-215°C.

5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 240-242°C.

5-bromo-7-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 254-256°C.

5-bromo-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 250-251°C.

5-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 243-245°C.
5-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 203-206°C.
1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 234-236°C.
1-metil-6,7,8,9-tetra-hidro-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,
P.f.: 230-232°C.
5,6-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 232-236°C.
4-fenil-7-metoxi-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 201-204°C.
4,5-dicloro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 245-247°C.
1-fenil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 166-170°C.
4,5-dicloro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 140-142°C.
5-nitro-1H-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 197-199°C.
5-nitro-7-trifluorometil-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
P.f.: 204-205°C.
5-nitro-7-trifluorometil-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 230-
-232°C.
5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benz[g]indole-2,3-diona-3-oxima,
P.f.: 205-210°C.
5-fluoro-7-nitro-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 260-262°C.
5,7-dinitro-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-oxima,
P.f.: 217-220°C.
1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 183-
-185°C.
5-bromo-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.:
178-181°C.
5,7-dinitro-1H-indole-2,3-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 195-
-197°C.

A substituição do hidrocloreto de hidroxilamina por O-
-benzil-hidroxilamina, no processo, produziu os compostos
seguintes:

71 834
101-01-WD

-25-

5,7-dinitro-1H-indole-2,3-diona-3-(O-benziloxima), P.f.: 197-199°C.

5,7-dinitro-1H-1-benzil-indole-2,3-diona-3-(O-benziloxima), P.f.: 148-150°C.

5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-benziloxima), P.f.: 120-125°C.

5,7-dinitro-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-benziloxima), P.f.: 100-102°C.

5-nitro-1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indole-2,3-diona-3-(O-benziloxima), P.f.: 185-187°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com processos da literatura:

1-metoxi-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 166-168°C.¹⁾

1-acetil-5-bromo-1H-indole-2,3-diona, P.f.: 133-135°C.

1-hidroxi-1H-indole-2,3-diona-3-oxima, P.f.: 217-221°C.¹⁾

¹⁾A. Reiszert, Ber. vol. 41, 3921.

Exemplo 3

a) 1-carboximetil-1H-indole-2,3-diona.

Dissolveram-se 8,39 g (36 mmol) de 1-(etoxicarbonilmetil)-1H-indolo-2,3-diona e NaOH 4N (10 ml, 40 mmol) em 30 ml de H₂O e 10 ml de etanol absoluto e aqueceu-se a mistura sob reflexo, durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional e adicionou-se ácido clorídrico em excesso. Isolou-se o precipitado. O rendimento no composto do título é de 6,2 g.

b) 1-clorocarbonilmetil-1H-indole-2,3-diona.

Suspendeu-se 1 g do produto preparado em a) em tolueno (10 ml) e adicionou-se SOCl₂ (1,0 ml; 13,78 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e, para além disso, durante 30 minutos, a 70°C, e, depois, sob refluxo, durante 1 hora. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante a noite, depois do que se isolaram os cristais amarelos precipitados e se lavaram com tolueno. O rendimento no composto do título foi de 1,3 g, incluindo o teor de solvente.

c) 1-aminocarbonilmetil-1H-indole-2,3-diona.

Dissolveu-se o produto preparado em b) em THF seco (50 ml) e adicionou-se NH₃ líquido à solução. A mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Isolaram-se os cristais cor-de-laranja precipitados e lavaram-se com água. O rendimento no composto do título foi de 0,46 g.

d) 1-cianometil-1H-indole-2,3-diona.

Dissolveu-se trifenilfosfina (0,75 g; 2,84 mmol) em cloreto de metileno e adicionou-se a solução gota-a-gota a Br₂ (0,15 ml; 2,84 mmol) em cloreto de metileno (20 ml). Adicionou-se o produto preparado em c) a esta solução e, depois, adicionou-se trietil-amina (0,8 ml; 5,68 mmol) gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Evaporou-se a mistura reaccional in vacuo e o resíduo foi retomado em éter. O precipitado desta mistura foi separado por filtração e a solução em éter foi lavada com água e foi seca (MgSO₄). Evaporou-se a solução etérea in vacuo e lavou-

-se o resíduo com isopropanol. O rendimento no composto do título foi de 0,11 g. P.f.: 125-128°C.

e) 1-(acetamidaoxima-2-il)-1H-indole-2,3-diona-3-oxima.

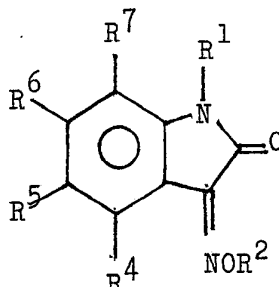
Misturaram-se o produto preparado em d) (90 mg; 0,48 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (70 mg; 1,06 mmol), carbonato de potássio (150 mg; 1,06 mmol) e metanol (10 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante a noite. Evaporou-se a mistura reaccional in vacuo. Lavou-se o resíduo com água contendo pequenas quantidades de ácido acético. O rendimento no composto do título foi de 70 mg. P.f.: 227-229°C.

Assim se vê que o presente invento proporciona um processo novo e conveniente para a produção de compostos da indole-2,3-diona-3-oxima, determinados novos compostos da indole-2,3-diona-3-oxima que são úteis como antagonistas de aminoácidos excitadores, composições farmacêuticas úteis como antagonistas de aminoácidos excitadores, que compreendem determinados compostos da indole-2,3-diona-3-oxima, e um processo de antagonizar os efeitos biológicos de aminoácidos excitadores num sujeito que disso necessite, compreendendo o passo de administrar determinados compostos da indole-2,3-diona-3-oxima ou uma composição farmacêutica que compreenda estes juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, todos tendo as características e vantagens anteriores.

Deve ser entendido que o invento não está limitado aos pormenores exactos de operação, ou aos processos, procedimentos ou concretizações exactos apresentados e descritos, uma vez que modificações e equivalentes óbvios serão evidentes para os especialistas na arte e, portanto, o invento está limitado apenas pelo âmbito total das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

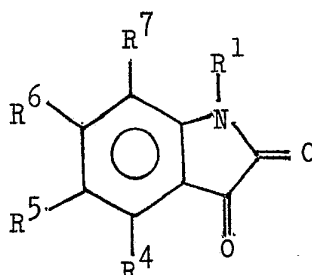
1a. Processo para a preparação de um composto de fórmula



na qual R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} que pode estar ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , benzilo, fenilo que pode estar substituído, acilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , CH_2CO_2R' , em que R' é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} que pode estar ramificado, CH_2CN , $CH_2CONR^{IV}R^V$, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou $CH_2C(=NOH)NH_2$;

R^2 é hidrogénio, benzilo, alquilo C_{1-6} que pode estar ramificado, ou cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 é NO_2 , F, CF_3 , $SO_2NR''R'''$ em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou CN; e R^4 , R^6 , R^7 são, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo C_{1-6} que pode estar ramificado, fenilo, halogéneo, alcoxi C_{1-6} , NO_2 , $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , CN, ou CF_3 , ou R^6 e R^7 formam, em conjunto, um anel adicional de 4 a 7 membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO_2 , CF_3 , CN, $SO_2NR''R'''$, em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^4 tem o significado indicado acima; e R^5 é diferente de NO_2 e F quando R^1 , R^4 , R^6 e R^7 não forem diferentes de hidrogénio e R^2 não for diferente de hidrogénio ou benzilo; e R^5 é diferente de NO_2 quando R^1 , R^2 , R^4 e R^6 não forem diferentes de hidrogénio e R^7 não for diferente de NO_2 , caracterizado por compreender o passo de fazer reagir um composto de fórmula



na qual R¹, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ têm os significados indicados acima, com um composto de fórmula NH₂OR², no qual R² tem o significado indicado acima.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R⁴ e R⁵ são, um independentemente do outro, hidrogénio, F, NO₂, CN, CF₃ ou SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, e em que R⁶ e R⁷, em conjunto, formam um anel adicional de 4 a 7 membros, que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode ser substituído com halogénio, NO₂, CF₃, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆.

3a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que o anel adicional formado por R⁶ e R⁷ é substituído com halogénio, NO₂, CF₃, CN ou SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆.

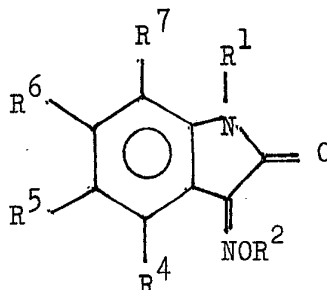
4a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 5-nitro-1H-benzo[g]indole-2,3-diona-3-oxima.

5a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 5,7-dinitro-1-metil-1H-indole-2,3-diona-3-(O-metiloxima).

6a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 5-nitro-1H-6,7,8,9-tetra-hidro-benzo[g]-indole-2,3-diona-3-oxima.

7a. Processo para preparar uma preparação farmacêutica, caracterizado por se associar uma quantidade eficaz de um

composto de fórmula



na qual

R¹ é hidrogénio, alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, cicloalquilo C₃₋₇, benzilo, fenilo que pode estar substituído, acilo, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, CH₂CO₂R', em que R' é hidrogénio ou alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, CH₂CN, CH₂CONR^{IV}R^V, em que R^{IV} e R^V são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, ou CH₂C(=NOH)NH₂;

R² é hidrogénio, benzilo, alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, ou cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ são, uns independentemente dos outros, hidrogénio alquilo C₁₋₆ que pode estar ramificado, fenilo, halogéneo, alcoxi C₁₋₆, NO₂, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, ou CF₃; ou R⁶ e R⁷ formam em conjunto, um anel adicional com 4 a 7 membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e que pode estar substituído com halogéneo, NO₂, CF₃, CN, SO₂NR''R''', em que R'' e R''' são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₆, e R⁴ e R⁵ têm os significados indicados acima, como ingrediente activo, com veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 11. DEZ 1990

Por NEUROSEARCH A/S

- O AGENTE OFICIAL -