

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 880

NOME: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED; norte-  
-americana, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,3-DI-HIDRO-1-  
-(PIRIDINIL)-INDOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE OS CONTÊM"

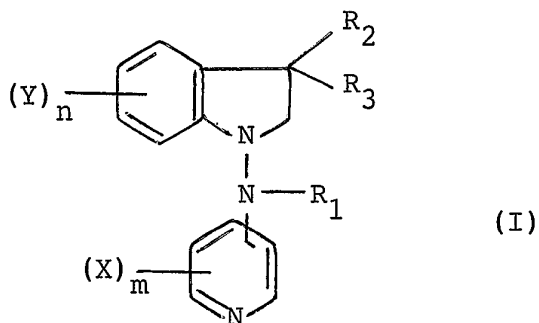
INVENTORES: Dr. Richard Charles Effland, Dr. David Gordon Wettlanfer e Joseph Thomas Klein residentes nos E.U.A..

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América - 2 de Agosto de 1989, sob o número de série 388,415.

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, (inventores: Dr. Richard Charles Effland, Dr. David Gordon Wettlanfer e Joseph Thomas Klein, residentes nos E.U.A.) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,3-DI-HIDRO-1-(PIRIDINIL-AMINO)-INDOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I).



em que R<sub>1</sub> representa hidrogênio, alquilo inferior, arilo, aril-  
-alquilo inferior, alquenilo, alquinilo ou hetero-aril-alquilo

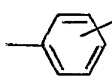
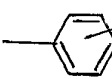
inferior seleccionados dos grupos constituídos por piridinil-metilo, piridinil-etilo, tienil-metilo, tienil-etilo;  $R_2$  e  $R_3$  são independentemente hidrogênio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior ou heteroaril-alquilo inferior seleccionados do grupo constituído por piridinil-metilo, piridinil-etilo, tienil-etilo; ou  $R_2$  e  $R_3$  formam em conjunto um anel ciclo-alcano de 4 a 6 átomos de carbono ou um arilo espiro-fundido ou hetero-aril-ciclo-alcano; X e Y representam, individualmente, hidrogênio, halogênio, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino tri-fluoro-metilo; m e n são individualmente números inteiros de 1 a 3, os seus sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis e, quando apropriados, as suas misturas ópticas, geométricas e estereo-isômeros e racêmicas.

As formas de realização preferidas desta invenção são as do composto (I) em que  $R_1$  é seleccionado de hidrogênio e alquilo inferior,  $R_2$  é seleccionado de hidrogênio e alquilo inferior, e  $R_3$  é seleccionado de hidrogênio e alquilo inferior.

As formas de realização mais preferidas desta invenção são as do composto (I) em que  $R_1$  representa alquilo inferior e  $R_2$  e  $R_3$  representam hidrogênio.

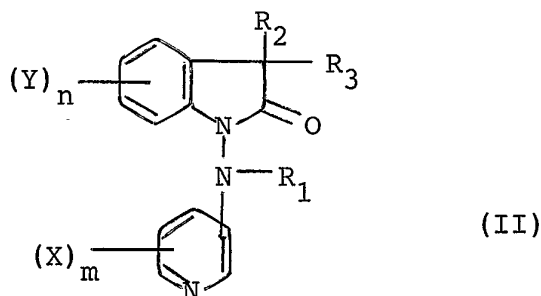
Na especificação e reivindicações em anexo, uma dada fórmula química ou nome abrange todas as suas formas ópticas e estereo-isômero e misturas racêmicas onde tais isômeros e misturas existem.

Na definição anterior, o termo "inferior" significa o grupo que é descrito como contendo de 1 a 6 átomos de carbono. O termo "alquilo" refere-se a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada não contendo insaturação, por exemplo metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, neopentilo, n-hexilo, etc.; o termo "aril-alquilo inferior" refere-se a um substituinte monovalente que é constituído por um grupo "arilo", por exemplo fenil, o-tolilo, m-metoxi-fenilo, hetero-arilo, piridilo, tiofe

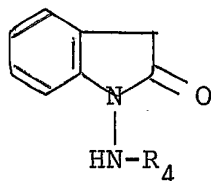
no, etc., como definido pela fórmula   $(Z)_I$ , em que Z é como definido adiante, e m é um número inteiro de 1 a 3, ligado através de um grupo alquileno inferior possuindo a sua valência livre ligada a um carbono do grupo alquileno inferior, e possuindo uma fórmula de —alquileno inferior   $(Z)_{II}$ , em que Z representa hidrogênio, halogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior,  $CF_3$ ,  $NO_2$  ou OH e m é como definido anteriormente; o termo "alquileno" refere-se a um radical bivalente do grupo alquilo inferior ramificado ou não ramificado que é derivado de possuir ligações de valência de dois dos seus átomos de carbono terminais; por exemplo, metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), isopropileno ( $CH_3CH-CH_2-$ ), etc.; o termo "hetero arilo" refere-se a um radical aromático heterocíclico mono- ou bicíclico, por exemplo, piridilo, tiofeno, etc.; e o termo "hetero-aril-alquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo inferior possuindo um substituinte hetero-arilo; o termo "alcoxi" refere-se a um substituinte monovalente que consiste de um grupo alquilo ligado através de um oxigênio de éter possuindo a sua valência livre ligada a oxigênio de éter, por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, etc.; e o termo "halogênio" refere-se a um elemento da família dos halogêneos constituída por flúor, cloro, bromo e iodo.

Os compostos da presente invenção prepararam-se da forma seguinte. Os substituintes são como definidos atrás excepto se indicado de outro modo.

O composto I desta invenção prepara-se por redução de 1,3-di-hidro-1-(4-piridinil-amino)-2H-indol-ona, da fórmula:



Esta redução efectua-se, normalmente, na presença de um agente redutor, por exemplo um complexo borano-tetra-hidrofurano, hidreto de lítio alumínio, etc., na presença de um solvente etérico, por exemplo tetra-hidrofurano, e numa atmosfera inerte, por exemplo azoto, etc., a uma temperatura compreendida entre 0 e 25°C, por refluxo durante 1/4 a 3 horas. O composto II prepara-se por reacção do composto III, um 1-amino-oxindol da fórmula



Em que  $R_4$  representa hidrogénio ou alquilo inferior, com cloridrato de halo-piridina. Esta reacção efectua-se, normalmente, com o composto III, em solução com um solvente alcanol inferior ou fenólico, isto é, fenol, isopropanol, butanol, etc., a uma temperatura compreendida entre 80°C e 150°C durante 1/2 a 24 horas. O composto III é normalmente sintetizado utilizando os procedimentos descritos em Baumgarten et al., J. Am. Chem. Soc. 82, 3977-82 (1960), que descreve a formação de 1-amino-oxindol pela redução de 3-cinolinol com zinco e  $H_2SO_4$  e por ciclização térmica de ácido O-hidrazino-fenil-acético.

Os compostos da presente invenção são adequados como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviar a dor nos mamíferos. A actividade dos compostos é demonstrada pelo ensaio de contorção por dor pelas fenil-para-quinona em ratos, um ensaio padrão para a analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Medi., 95 729 (1957)]. Na tabela I apresenta-se o efeito analgésico de alguns dos compostos desta invenção expresso como a dose subcutânea para a qual 50% da contorção por dor induzida pela fenil-para-quinona é inibida nos animais, isto é, o valor  $ED_{50}$  ou, como a percentagem de diminuição na contorção por dor para uma dose dada.




Tabela 1


<u>Composto</u> <u>(s.c.)</u>	<u>ED<sub>50</sub> ou % de Inibição</u> <u>de contorção</u>
2,3-Di-hidro-N-(4-piridinil)- 1H-indol-1-amina	74% a 20 mg/kg
oxalato de 2,3-Di-hidro-N-pro- pil-N-(4-piridinil)-1H-indol- -1-amina	100% a 20 mg/kg
Aspirina (padrão)	ED <sub>50</sub> =32,8 mg/kg

Obtém-se alívio analgésico da dor quando se administram os compostos desta invenção a um indivíduo que necessita de tal tratamento, numa dose intravenosa, oral ou parentérica eficaz compreendida entre 0,01 e 100 mg/kg de peso do corpo por dia. Uma dose eficaz preferida está compreendida entre aproximadamente 10 e 50 mg/kg de peso do corpo por dia. Uma quantidade eficaz particularmente preferida é de aproximadamente 30 mg/kg de peso do corpo por dia. É de considerar, contudo, que para qualquer indivíduo particular, se devem ajustar as dosagens específicas de acordo com as necessidades individuais e a avaliação profissional da pessoa que administra ou controla a administração do compostos. É ainda de considerar que as dosagens aqui estabelecidas são apenas exemplos e que não podem, em qualquer extensão, limitar o âmbito ou a prática desta invenção.

Os compostos da presente invenção são também adequados no tratamento de várias disfunções da memória caracterizadas por a função colinérgica diminuída tal como doença de Alzheimer.

Esta utilização é demonstrada pelo ensaio de fuga no escuro.

• Ensaio de fuga no escuro  
•  
•



Neste ensaio, ensaiaram-se ratos para a sua capacidade de relembrar um estímulo desagradável durante um período de 24 horas. Coloca-se o rato numa câmara que contém um compartimento escuro; faz-se incidir uma luz incandescente forte no compartimento escuro, ao mesmo tempo que se administra um choque eléctrico através de placas de metal no chão. Remove-se o animal do aparelho de ensaio e ensaia-se de novo, 24 horas mais tarde, para a sua capacidade para relembrar o choque eléctrico.

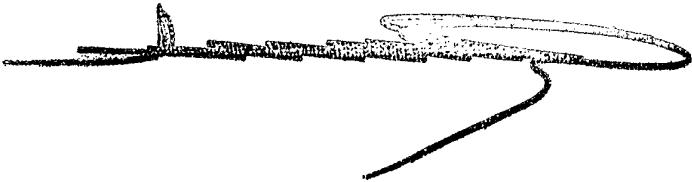
Se se administra escopolamina, um anti-colinérgico que é conhecido por diminuir a memória, antes da exposição inicial do animal às câmaras de ensaio, o animal entra de novo no compartimento escuro, rapidamente, depois de ter sido colocado na câmara de ensaio 24 horas mais tarde. O efeito da escopolamina é bloqueado por um composto de ensaio activo, o que origina um maior intervalo depois da reentrada no compartimento escuro.

Os resultados para um composto activo são expressos como a percentagem de um grupo de animais em que o efeito da escopolamina é bloqueado, como manifestado por um maior intervalo entre ser colocado na câmara de ensaio e a reentrada no compartimento escuro. A actividade de alguns dos compostos da presente invenção no ensaio é apresentada adiante na tabela 2.

Tabela 2

<u>Composto</u>	<u>Dose (mg/kg de peso do corpo</u>	<u>% de Animais com inversão de falta de memória induzida por Escopolamina</u>
2,3-Di-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina	0,3 mg/kg s,c,	53%
Tacrina (padrão)	0,63 mg/kg s.c.	13%
Policarpina (padrão)	1,25 mg/kg s.c.	19%

Os compostos desta invenção são também adequa-



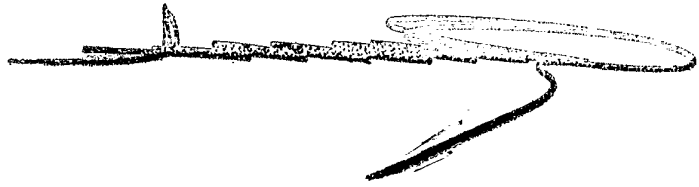
dos como anti-convulsivos devido à sua actividade anti-convulsiva nos mamíferos. A actividade anti-convulsiva é medida em ratos macho utilizando o ensaio supramaximal electrochoque (SES) descrito em Arch. Int. Pharmacodyn. 92:97-107, 1952. Neste procedimento, utilizaram-se grupos de ratos machos. Prepararam-se drogas utilizando água destilada e, se insolúvel, adicionou-se um agente tensio-activo. Os animais de controlo receberam o veículo. As drogas administraram-se de forma rotineira por via interperitoneal (i.p.). O volume de dosagem foi de 10 ml/kg. Num rastreio primário é dado um pré-tratamento de 30 minutos. Os olhos dos animais são colocados através de terminais de saída de um equipamento de choque A.C. que liberta 206 volts rms durante 300 msec. Pasta de eléctrodo reveste os olhos dos animais nos pontos de contacto com os terminais. Um composto é considerado para proporcionar protecção se o rato não apresentar tónus extensor. A protecção é expressa como percentagem de inibição normalizada relativa ao veículo de controlo.

A actividade anti-convulsiva de alguns dos compostos é apresentada adiante na tabela 3.

Tabela 3

<u>Composto</u>	<u>% de Inibição</u>
2,3-Di-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina	-40% a 15 mg/kg i.p.
Oxalato de 2,3-di-hidro-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina	-40% a 10 mg/kg i.p.
Fenolbarbital (padrão) i.p.	-50% a 8,4 mg/kg

As quantidades eficazes da presente invenção podem administrar-se a um indivíduo por qualquer um dos vários métodos, por exemplo por via oral em cápsulas ou pastilhas, por via parentérica na forma de suspensões ou soluções estéreis e, nalguns casos, por via intravenosa na forma de soluções esté-

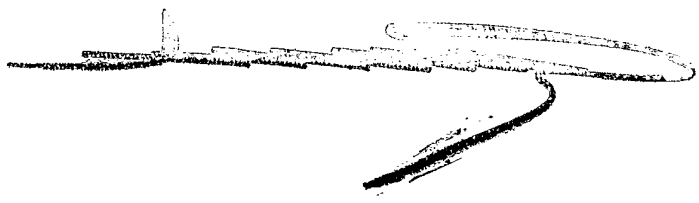


reis. Os compostos da presente invenção, embora sejam eles próprios eficazes, podem formular-se e administrar-se na forma dos seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis por objectivos de estabilidade, conveniência ou cristalização e solubilidade aumentada e análogos.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis preferidos incluem sais de ácidos orgânicos tais como ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico; assim como ácidos orgânicos tais como ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

Os compostos activos da presente invenção podem administrar-se por via oral, por exemplo com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem meter-se em cápsulas de gelatina ou comprimirem-se em pastilhas. Para administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e análogos. Estas preparações contêm pelo menos 0,5% do composto activo, mas podem variar de acordo com a forma particular e podem, convenientemente, conter entre 4% e aproximadamente 75% do peso da unidade. A quantidade de composto presente em tais composições é tal que se obtém uma forma de dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção preparam-se de tal forma que uma forma unitária de dosagem oral contém entre 1,0-300 mg do composto activo.

As pastilhas, pílulas, cápsulas, comprimidos e análogos podem também conter os ingredientes seguintes: um ligante tal como celulose microcristalina, goma alcantira ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente desintegrante como ácido alginico, Primogel, amido de milho e análogos; um agente lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotex; um agente deslizante tal como dióxido de silício coloidal; um agente edulcorante tal como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como hortelã pimenta, salicilato de

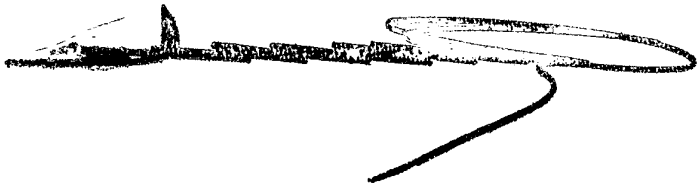


metilo ou aromatizante de laranja. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula pode conter, em adição aos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como óleo gordo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo como revestimentos. Assim, as pastilhas ou pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma laca, ou outros agentes de revestimento entéricos. O xarope pode conter, em adição aos compostos activos, sacarose como um agente edulcorante e determinados conservantes, corantes e colorantes e aromas.

Os materiais utilizados na preparação das várias composições devem ser farmacêuticamente puros e utilizados em quantidades não tóxicas.

Para a administração terapêutica parentérica, os compostos activos desta invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações contêm pelo menos 0,1% do composto atrás referido, mas podem variar entre 0,5 e aproximadamente 30% do seu peso. A quantidade do composto activo de tais composições é tal que se obtém uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção prepara-se de tal forma que as unidades de dosagem parentéricas contêm entre 0,5 e 100 mg do composto activo.


As soluções ou suspensões podem também incluir os componentes seguintes: um diluente estéril tal como água para injeção, solução salina, óleos estáveis, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes anti-bacterianos tais como álcool benzílico ou metil-parabeno; anti-oxidantes tais como ácido ascórbico ou bisulfito de sódio; agentes de quelação tais como ácido etileno-di-amino-tetra-acético; agentes tampão tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode meter-se em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico.



Os exemplos dos compostos desta invenção incluem:

- 2,3-di-hidro-N-(3-nitro-4-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-3-metil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- N-etil-2,3-di-hidro-3,3-di-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- N-butil-N-(3-fluoro-4-piridinil)-2,3-di-hidro-5-metil-3-fenil-metil-1H-indol-1-amina;
- N-(3-amino-4-piridinil)-3,3-di-etil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-N-propil-N-(3-propil-4-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-6-metil-N-(3-nitro-4-piridinil)-N-(2-propenil)-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-N-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-3-fenil-metil-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-N-(2-propinil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- N-(3-amino-4-piridinil)-3,3-di-etil-2,3-di-hidro-N-propil-1H-indol-1-amina;
- N-(3-fluoro-4-piridinil)-2,3-di-hidro-3-metil-1H-indol-1-amina;
- N-(3-amino-4-piridinil)-N-butil-2,3-di-hidro-3-fenil-etil-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-N-(4-nitro-3-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- N-(4-fluoro-3-piridinil)-2,3-di-hidro-3-metil-1H-indol-1-amina;
- 2,3-di-hidro-N-propil-N-(3-piridinil)-1H-indol-1-amina;
- 1,2',3,3'-tetra-hidro-N-(4-piridinil)-espiro[2H-indeno-2,3'-[3H]indol]-1'-amina.

Os exemplos seguintes têm apenas como objectivo ilustrar a invenção e não podem ser considerados como limitantes. Todas as temperaturas são dadas em graus centígrados (°C) excepto se especificado de outro modo.



Exemplo 1

2,3-di-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina

A uma solução agitada constituída por 1,3-di-hidro-1-(4-piridinil-amino)-2H-indol-2-ona (5,00 g) e THF (500 ml) adicionou-se complexo de borano-THF, (66,7 ml, concentração 1M). Equipou-se o frasco com um condensador de refluxo e entrada de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção por refluxo durante 45 minutos seguida por arrefecimento à temperatura ambiente e concentração. À mistura resultante adicionou-se, lentamente, ácido clorídrico aquoso a 5% (500%) e metanol (500 ml) e depois aqueceu-se a mistura de reacção por refluxo durante 3 horas. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente e neutralizou-se com solução de carbonato de sódio saturada. Depois da libertação do gás ter terminado, extraiu-se a camada aquosa 4 vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, solução salina, e secaram-se ( $K_2CO_3$ ). A filtração e concentração proporcionou o produto bruto.

A purificação por intermédio de cromatografia líquida de elevada capacidade preparativa (HPLC) proporcionou 2,20 g (47%) de 2,3-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina, como um sólido, p.f. 125-126,5°C.

ANÁLISE:

Calculado para $C_{13}H_{13}N_3$ :	73,91% C	6,20% H	19,89% N
Encontrado:	73,60% C	6,23% H	20,01% N

Exemplo 2

Oxalato de 2,3-di-hidro-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina

A uma solução constituída por 2,3-di-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina (20,2 g) e DMF (95 ml), arrefecida a 0°C sob azoto, adicionou-se hidreto de sódio (0,27 g).

Continuou-se a agitação a 0°C durante 50 minutos, altura em que se adicionou bromo-propano (1,05 ml), gota a gota. Depois de duas horas, verteu-se a mistura de reacção em água e acetato de etilo. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa duas vezes com acetato de etilo e uma vez com éter. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com solução salina e secaram-se (K<sub>2</sub>-CO<sub>3</sub>). A filtração e concentração proporcionou o produto bruto.

A purificação por cromatografia de coluna intermitente proporcionou 1,80 g (68%) de 2,3-di-hidro-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-1-amina como uma espuma. Preparou-se o oxalato com 0,97 eq. de ácido oxálico em etanol absoluto e éter. Lavou-se o sólido resultante com éter, 165,5-166,5°C.

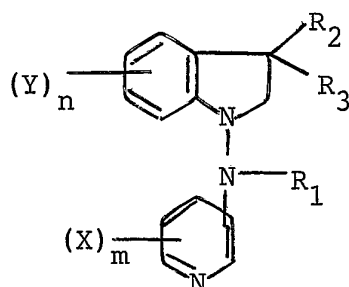
Análise:

Calculado para C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> :	62,96% C	6,16% H	12,24% N
Encontrado:	62,92% C	6,10% H	12,21% N

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

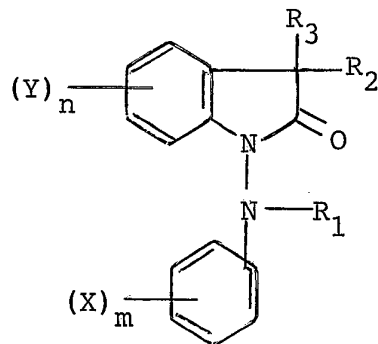
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto da fórmula I





em que  $R_1$  é hidrogênio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, alqueno, alquinilo, ou hetero-aril-alquilo inferior seleccionado entre o grupo que consiste em piridinil-metilo, piridinil-etilo, tienil-metilo, tienil-etilo;  $R_2$  e  $R_3$  são independentemente hidrogênio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ou hetero-aril-alquilo inferior seleccionado entre o grupo constituído por piridinil-metilo, piridinil-etilo, tienil-metilo, tienil-etilo; ou  $R_2$  e  $R_3$  em conjunto formam um anel de ciclo-alcano de 4 a 6 átomos de carbono ou um aril fundido na posição espiro ou um hetero-aril-ciclo-alcano; X e Y são independentemente hidrogênio, halogéneo, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino e trifluoro-metilo; m e n são independentemente inteiros de 1 a 3, dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e quando aplicável, os seus estereoisómeros, geométricos e ópticos e misturas racémicas, caracterizado por se reduzir um composto da fórmula II.



II

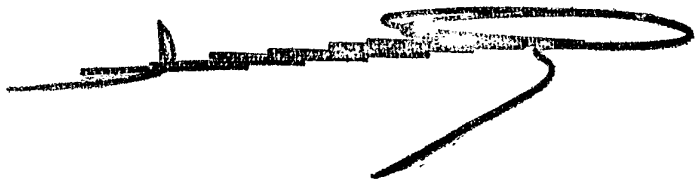
em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y, m e n são como anteriormente definido.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a redução se efectuar com um complexo de boro/tetra-hidrofurano ou hidreto de alumínio-lítio.

- 3a -

- 13 -



Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $R_1$  ser hidrogênio ou alquilo inferior,  $R_2$  ser hidrogênio ou alquilo inferior e  $R_3$  ser hidrogênio ou alquilo inferior.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $R_1$  ser hidrogênio ou alquilo inferior e  $R_2$  e  $R_3$  serem hidrogênio.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 2,3-di-hidro-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 2,3-di-hidro-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-amino ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

- 7a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

- 14 -

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 2 de Agosto de 1989, sob o número de série 388,415.

Lisboa, 1 de Agosto de 1990

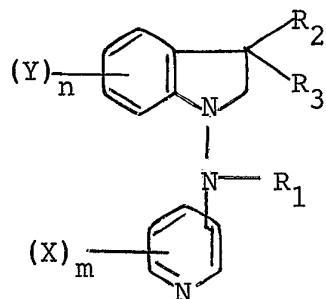
ALEXANDRE VARELA



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,3-DI-HIDRO-1-(PIRIDINIL-AMINO)-INDOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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



dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e quando aplicável, os seus estereoisômeros, geométricos e ópticos e misturas racêmicas, que compreende reduzir-se um composto da fórmula II

