

2.4. n° 88.412

1

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INDOLINAS 3,3-DISSUBSTITUÍDAS"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO:

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos processos para a preparação de indolinas 3,3 dissubstituídas e mais, em particular, a processos para a preparação de indolinas 3,3-dipiridinas-substituídas, utilizáveis como agentes para o tratamento das disfunções cognitivas ou neurológicas nos mamíferos.

ANTECEDENTES E TÉCNICA ANTERIORES

Existe uma necessidade crescente permanente de um tratamento eficaz para as perturbações do sistema nervoso que originam deficiências neurológicas e cognitivas. Muitas destas doenças, cuja incidência geralmente aumenta com a idade, são devidas a alterações degenerativas do sistema nervoso. Ainda que em estados

precoces de algumas doenças, e certos sistemas sejam especialmente afectados (p/ex: o sistema colinérgico na doença de Alzheimer, e Miastenia grave; sistema dopaminérgico na doença de Parkinson, etc); Múltiplas deficiências do sistema neuro-transmissor (acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina) são geralmente detectados nos estádios tardios destas doenças e pensa-se existirem em todos os estádios das doenças tais como demência senil, demência de enfarto múltiplo, doença de Huntington, atraso mental, etc. Isto pode explicar a sintomatologia múltipla de um modo geral observada, que inclui componentes cognitivos neurológicos e afectivos/psicóticos (ver Gohfries, Psicopharmacol, 86, 245, 1985).

As deficiências de síntese e libertação de acetilcolina no cérebro estão de modo geral relacionadas com perturbações cognitivas (ver Francis, et al; New England J. Med. 313, 7, 1985) enquanto as deficiências neurológicas (p/ex os sintomas parkinsonianos) e alterações do comportamento e da mente podem estar relacionadas com a deterioração dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, respectivamente. Outras perturbações neurológicas, por exemplo, Myasthenia gravis, estão relacionadas com deficiências colinérgicas no sistema nervoso periférico.

Estratégias de tratamento utilizadas até hoje abrangem fármacos vasoactivos como a vincamina e a pentoxifilina; "reforçadores metabólicos" tais como mesilatos de ergoloide, piracetam e nadrofurilo; precursores de neurotransmissores tais como l-DOPA, colina e 5-hidroxitriptamina; inibidores das enzimas que metabolizam a transmissão como a fisostigmina e neuropéptidos como a hormo

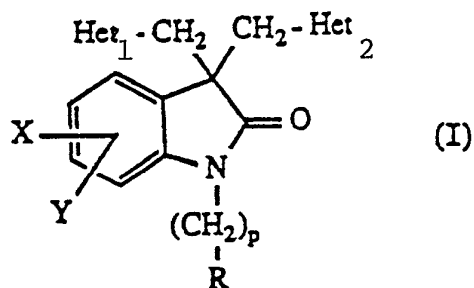
4

na adrenocorticotrópica e péptidos relacionados com a vasopressina. Excepto no tratamento com l-DOPA na doença de Parkinson e tratamento de inibidor da colinesterase na Myasthenia Gravis, estas estratégias de tratamento têm, de um modo geral, falhado na obtenção de melhorias clínicas significativas (Hollister Drugs, 29, 483 1985). Outra estratégia para tratar estes sintomas múltiplos é reforçar a função residual dos sistemas afectados mediante o reforço do estímulo que induz à libertação de neuro-transmissores. Teoricamente, um tal reforço deveria melhorar a relação entre o sinal e o ruído durante a transmissão química, da informação reduzindo, portanto, os déficits dos processos relacionados com a cognição, função neuro-lógica e regulação do humor.

Os compostos que reforçam o estímulo que induz, a libertação de neuro-transmissores, especificamente da acetilcolina e, além disso, a dopamina e serotonina no tecido nervoso e melhora os processos envolvidos na aprendizagem e memorização de uma tarefa de abstenção activa, estão descritos no co-depositado, pedido de patente de invenção norte-americana série nº 944 953, depositado em 5 de Janeiro de 1987. O processo aí descrito para a preparação de indolinas 3,3-dissubstituídas utiliza cloreto de picolilo, dispendioso e induz a uma reacção exotérmica forte devido á utilização de cloreto de alumínio na preparação dos compostos intermédios de fórmula geral I. Assim, existe uma necessidade de encontrar um processo para a preparação destes compostos seguramente, com um bom rendimento e utilizando matérias-primas facilmente disponíveis.

RESUMO DA INVENÇÃO:

De acordo com a presente invenção, proporciona-se um processo para a preparação de indolinas 3,3 dissustituídas, mais em particular um processo para a preparação de indólinas 3,3 dissustituídas da fórmula geral

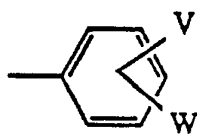


ou dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico,

na qual:

P representa zero ou 1;

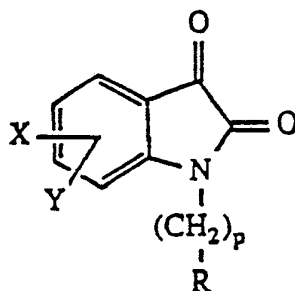
R representa um grupo alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono ou 2-, 3-, ou 4-piridilo ou um grupo de fórmula geral:



V, W, X e Y representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo, ciano ou um grupo de fórmula geral OR_1 ou NR_1R_2 ;

R_1 e R_2 representam, independentemente, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono; Het_1 e Het_2 representam, cada um, independentemente um grupo 2- ou 4-piridilo, 2-, 4- ou 6-pirimidinilo ou 2-pirazinilo, tendo eventualmente como substituinte(s) um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono que consiste em:

- (1) se fazer contactar a uma temperatura de pelo menos $100^{\circ}C$, durante um tempo suficiente, no seio de uma solução com pelo menos, um equivalente em peso de um composto de fórmula geral Het_1-CH_3 com um composto de fórmula geral:

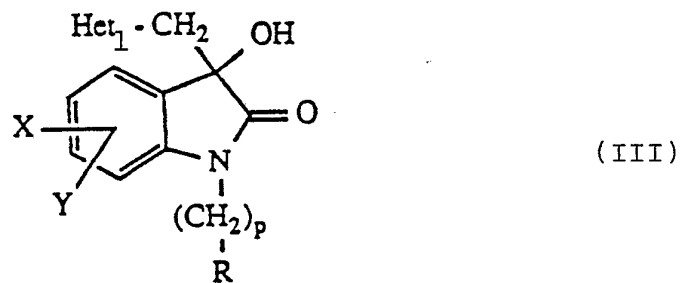


(II)

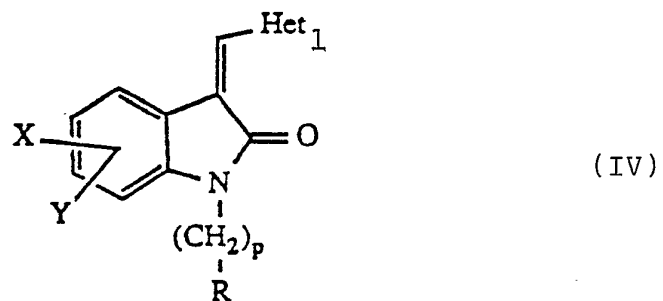
na qual

X, Y, p e R têm significados definidos antes

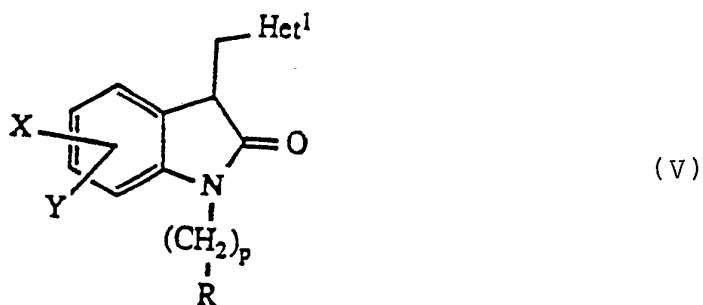
para se obter um composto de fórmula geral:



- (2) se desidratar um composto de fórmula geral III preparado na fase (1) para se obter um composto de fórmula geral



- (3) em se reduzir um composto de fórmula geral IV, com uma solução de hidreto de boro ou mediante condições de hidrogenação catalítica, de forma a que não se produza a redução do grupo $C=O$ ou de uma ligação dupla no grupo representado por Het_1 , para se obter um composto de fórmula geral



- (4) e em se fazer contactar um composto de fórmula geral V obtido na fase (3) ou um seu sal, no seio de uma solução básica, com um composto de fórmula geral $D-CH_2-Het_2$ na qual Het_2 tem o significado definido antes e D representa um grupo eliminável.

CONDIÇÕES PREFERIDAS:

Fase 1 - O dissolvente preferido é o ácido acético de preferência a temperatura estará compreendida entre 100° e $150^{\circ}C$, mais preferivelmente entre 120° e $130^{\circ}C$. Outros dissolventes



-8-

e condições de reacção para realizar a fase 1 serão descritos.

Fase 2 - De preferência, realiza-se a desidratação com anidrido de ácido sendo preferido o anidrido acético, a uma temperatura compreendida entre 50° e 150°C, mais preferivelmente entre 100° e 130°C. Outras condições de desidratação serão descritas.

Fase 3 - O agente de redução preferido é o boro-hidreto de sódio em metanol. Outros agentes de redução e outras condições utilizáveis serão descritos.

Fase 4 - A base preferida é a solução aquosa de hidróxido de sódio em condições básicas. Descrever-se-ão outros dissolventes e condições de reacção preferidos. D representa, de preferência, um átomo de halogénio, ou um grupo metano-sulfonato ou para-tolueno-sulfonato. Os compostos de fórmula geral I preferidos são aqueles em que: P representa, zero X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio, R representa um grupo metilo, fenilo ou meta-clorofenilo; ou Het₁ e Het₂ representam, cada um, um grupo 4-piridilo.

Síntese:

Os compostos de fórmula geral I (esquema I) são preparados mediante reacção de uma isatina substituída (II) com um composto de fórmula geral $\text{Het}_1\text{-CH}_3$, por exemplo, um alquil-piridina, tal como 4-picolina, no seio de ácido acético, a uma temperatura compreendida entre 120° e 130°C , para fornecer o produto de adição aldólico (III). A reacção também se pode realizar utilizando como dissolvente a própria 4-picolina.

O produto pode ser isolado por diluição com cloreto de metileno, seguido de filtração e recristalização do produto. Outros dissolventes de ponto de ebulição elevado, tais como hidrocarbonetos (xilenos ou tolueno), que contêm um excesso de 4-picolina, também podem ser utilizados para esta reacção. As isatinas substituídas de fórmula geral (II) estão bem descritas na literatura. A 1-fenil-isatina é preparada a partir da difenilamina com cloreto de oxalilo, como está descrito em Ber., 46, 3915 (1914). A condensação de alquil-piridinas com compostos carbonílicos, está descrita em E. Klingsberg, et al, Pyridines and its Derivatives, Pt II, 191-197 (1961).

A desidratação de um composto de fórmula geral III, para se obter um composto de fórmula geral IV, realiza-se bem, de preferência com anidrido acético, a uma temperatura compreendida entre 100° e 130°C . Esta reacção também se pode realizar na presença de

ácido acético e outros dissolventes apróticos, tais como tolueno ou xileno. As temperaturas utilizadas estão compreendidas entre 50° e 150°C.

Outros métodos de desidratação bem conhecidos pelos especialistas na matéria incluem a utilização de cloreto de zinco, outros anidridos de ácido, pentóxido de fósforo, bissulfato de potássio, e ácido sulfúrico como é descrito em J. March, Advanced Organic Chemistry, 901-903, (1985). A desidratação de carbinois de fórmula geral III que resulta da condensação de alquil-piridinas com compostos carbonílicos está descrita em E. Klingsberg, et al., Pyridine and Its Derivates, Pt. II, 203 (1961).

Os compostos de fórmula geral IV são isolados de preferência antes de mais processamento para caracterização.

O isolamento pode realizar-se por qualquer processo de isolamento conhecido utilizado na técnica. Por exemplo, os compostos podem ser filtrados, dissolvidos e os dissolventes evaporados, etc.

Os compostos de fórmula geral V são obtidos por meio de redução dos compostos de fórmula geral IV. O tratamento dos compostos de fórmula geral IV com boro-hidreto de sódio em metanol é o método preferido para a conversão de IV em V. Este método está descrito em J. Org. Chem., 31, 620 (1966). Um composto de fórmula geral V pode também ser obtido através de hidrogenação de transferência como é descrito em Chem. Rev., 85, 129-170 (1985) ou por hidrogenação catalítica com ácido acético ou acetato de etilo, sob condições

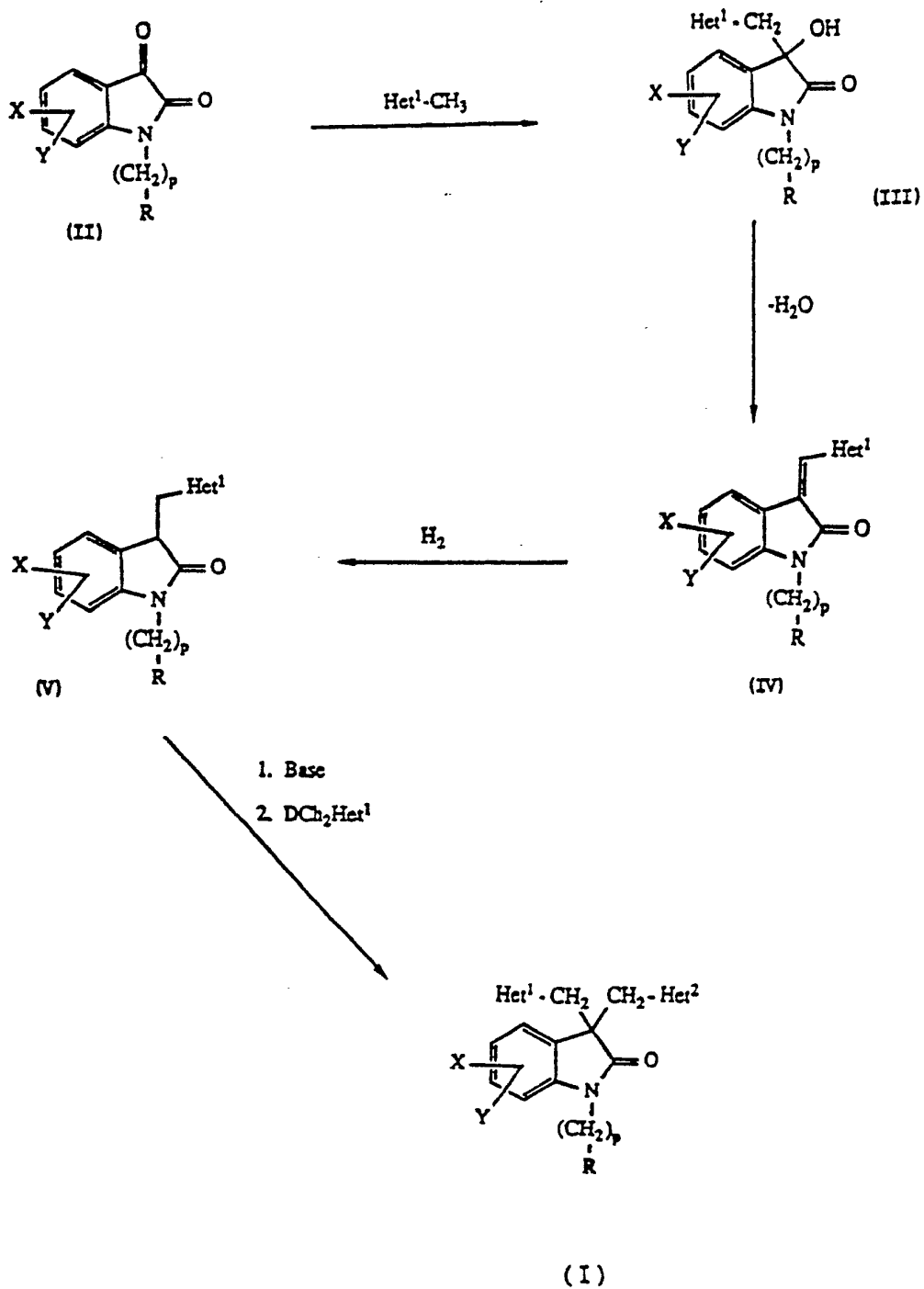
padrão habituais.

A utilização destas reacções de redução, não reduzirão o grupo C=O ou a ligação dupla apoiada no grupo representado por Het. As temperaturas preferidas estão compreendidas entre cerca de 25° e 80°C. A pressão preferida para a hidrogenação catalítica é de 1 atmosfera de hidrogénio.

A conversão do composto V em I realiza-se, de preferência, no seio de uma mistura metanol-água, utilizando hidróxido de sódio como base preferida, seguido de reacção da espécie aniónica resultante com um composto de espécie de fórmula geral D-CH₂-Het₂, na qual D representa de, preferência, um átomo de halogénio, ou um grupo metano sulfonato ou para-tolueno-sulfonato. Para substituir o metanol, pode-se utilizar outros álcoois, tais como etanol, isopropanol, n-propanol. Outras bases tais como hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e aminas quaternárias, tais como hidróxido de N-benziltrimetil-amónio, também são aceitáveis. A preparação dos compostos de fórmula geral I a partir dos compostos de fórmula geral V, também pode ser realizada mediante catálise de transferência de fase, utilizando-se tolueno-hidróxido de sódio a 50% como solventes e brometo de hexadeciltributil-fosfónio como catalisador.

Os compostos da presente invenção e as suas preparações podem facilmente ser compreendidas através dos exemplos que seguem, nos quais todas as temperaturas são expressas em graus Celsius, e as partes e percentagem são em peso, salvo indicação em contrário.

Esquema I



EXEMPLO 1

Parte A: 3-(4-piridinilmetilideno)-1-fenilindolinona-2

Arrefeceu-se à temperatura de 5°C uma solução de 175 ml de cloreto de oxalilo (254,6 g, 2,01 moles) e adicionou-se uma solução de 320 g (1,89 moles) de difenilamina em 580 ml de tolueno, durante oito minutos.

A mistura foi aquecida a uma temperatura compreendida entre 50° e 65°C durante 74 minutos. A mistura foi em seguida aquecida a 125°C para destilar o tolueno e o excesso de cloreto de oxalilo, e colheram-se 630 ml de destilado total. A solução foi submetida, em seguida, a refluxo à temperatura de $125^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante 20 horas. A mistura foi arrefecida a uma temperatura de 104°C e adicionada a uma solução de 215 ml de 4-picolina (205,7 g, 2,21 moles) em 750 ml de ácido acético, durante 17 minutos.

A mistura foi aquecida à temperatura de 130°C para eliminar o excesso de tolueno via uma mistura azeotrópica de tolueno/ácido acético.

Durante a destilação adicionaram-se mais 750 ml de ácido acético. O destilado total na quantidade de 875 ml continha 260 ml de tolueno. A mistura foi arrefecida à temperatura de 115°C e adicionada com 360 ml de anidrido acético (389,5 g, 3,81 moles), duran-

te 10 minutos, enquanto se aquecia a uma temperatura compreendida entre 120° e 130°C . A mistura foi agitada à temperatura de $120^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 1,75 horas e em seguida arrefecida a 76°C . Adicionaram-se 530 ml de água durante 7 minutos e a seguir 430 ml de isopropanol, enquanto se manteve a temperatura entre 82°C e 63°C . A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, a uma temperatura compreendida entre 0° e 5°C .

O produto impuro recolhido por filtração foi lavado com isopropanol (2,16 litros) e água (1,6 litros).

A secagem foi feita sob vazio numa estufa a uma temperatura entre 80° e 90°C fornecendo 422,6 g do composto do título (rendimento 75%) sob a forma de um sólido cristalino alaranjado.

Ponto de fusão: $160,1^{\circ}$ - $161,9^{\circ}\text{C}$.

Parte B: 3,3-bis(4-piridinilmetil)-1-fenilindolinona-2

Uma suspensão de 80 g (0,268 mole) de 3-(4-piridinilmetilideno)-1-fenilindolinona-2 em 600 ml de metanol foi arrefecida à temperatura de 6°C .

Adicionaram-se 3,19 g (0,084 mole) de aglomerados de borohidreto de sódio de 0,2 g cada um, durante 20 minutos com arrefecimento suave. A suspensão foi agitada durante 50 minutos, arrefe-

cida a 7°C e adicionada durante 11 minutos com 64 ml (0,64 mole) de hidróxido de sódio 10N. Em seguida, adicionou-se uma solução de 4,85 g (0,296 mole) de cloridrato de cloreto de 4-picolilo em 160 ml de água durante 28 minutos, enquanto se mantinha a temperatura entre 10°C e 15°C.

Interrompeu-se o arrefecimento e adicionou-se, durante 10 minutos 80 ml (0,8 mole) de hidróxido de sódio 10N. A suspensão foi agitada durante 2 horas e em seguida adicionada com 580 ml de água durante 45 minutos. A suspensão foi arrefecida para uma temperatura entre 10°C e 15°C. Agitada durante 10 minutos e os produtos sólidos recolhidos por filtração. Estes foram ressuspensos com 450 ml de água, filtrados e lavados com água. A secagem sob vácuo, a uma temperatura compreendida entre 85°C-95°C forneceu 89,4 g (rendimento 85%) do composto do título impuro. Este produto impuro (85%) foi recristalizado com isopropanol e água para fornecer 77,3 g do composto do título (rendimento 90%)

Ponto de fusão: 186°C-188°C.

EXEMPLO 2

Cloridrato de 3-(4-piridinilmetil)-1-fenilindolinona-2

Uma mistura de 1211 g (4,06 moles) de 3-(4-piridinil-metil)-1-fenilindolinona-2, 260 ml (317 g, 6,89 moles) de ácido fórmico, 6,5 litros de isopropanol e 180 g de paládio sobre carvão a

5% como catalisador, foi aquecida à temperatura de 70°C. Adicionaram-se mais 1000 ml (1220 g, 26,50 moles) de ácido fórmico durante 125 minutos, enquanto se mantinha o aquecimento a 82°C. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 70 minutos e arrefecida a 75°C.

O catalisador foi separado por filtração e lavado com isopropanol (300 ml). A solução foi aquecida a 51°C, e adicionada com 530 ml (6,4 moles) de ácido clorídrico concentrado, durante 75 minutos.

A suspensão resultante foi arrefecida a 15°C isolando-se o composto em título, por filtração, que se lavou com 2 litros de isopropanol. Os produtos sólidos foram ressuspensos em 3,5 litros de isopropanol, filtrados e secos sobre uma estufa de vácuo aquecida. O composto do título teve um rendimento de 1126 g (82%) de um produto sólido cristalino de cor castanha

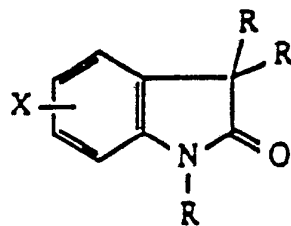
Ponto de fusão 244°C-248°C (com decomposição).

% cloreto - 10,64% (Teórico 10,5%)

% H₂O - 0,06%.

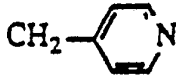
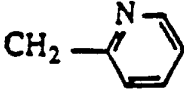
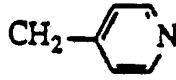
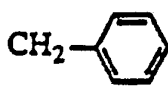
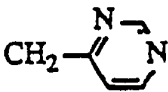
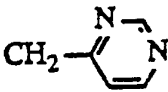
Os compostos dos exemplos 1 e 2 descritos antes, assim como os compostos que podem ser preparados ou foram preparados utilizando os processos dos referidos exemplos estão representados no Quadro 1.

QUADRO 1



Ex.	X	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
1	H	Ph	CH ₂ -	CH ₂ -	186-188
2	H	Ph	CH ₂ -	H	244-248 (Sal de HCl)
3	H	Ph	CH ₂ -	OH	
4	H	Ph	CH ₂ -	OH	
5	H	Ph	CH ₂ -	OH	
6	H	Ph	CH ₂ -	OH	
7	H	H	CH ₂ -	OH	
8	H	H	CH ₂ -	CH ₂ -	
9	5-F	H	CH ₂ -	OH	
10	4-Cl	H	CH ₂ -	OH	
11	6-Cl	H	CH ₂ -	OH	
12	H	Ph	CH ₂ -	CH ₂ -	

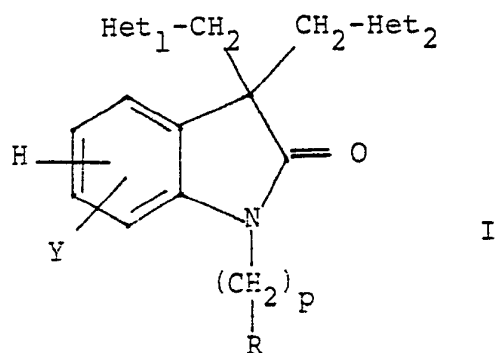
QUADRO 1
(continuação)

Ex.	X	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
13	H	H	Ph	CH ₂ - 	CH ₂ - 
14	H	H	Ph	CH ₂ - 	CH ₂ - 
22	H	H	Ph	CH ₂ - 	CH ₂ - 

4

Reivindicações

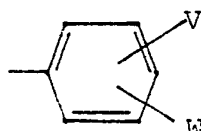
1.- Processo para a preparação de indolinas 3,3-dissubstituídas de fórmula geral



na qual

p representa 0 ou 1;

R representa um grupo alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono ou 2-, 3- ou 4-piridilo ou um grupo de fórmula geral



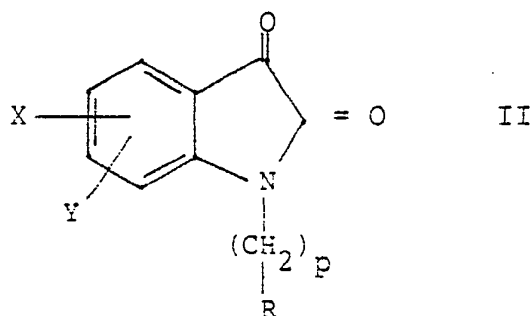
V, W, X e Y representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, nitro, trifluorometilo ou ciano, ou um grupo de fórmula geral OR_1 ou NR_1R_2 ;

R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono;

Het₁ e Het₂ representam, cada um, independentemente, um grupo 2- ou 4-piridilo, 2-, 4- ou 6-pirimidinilo, ou 2-pirazinilo, comportando eventualmente como substituinte um grupo alquilo com 1-3 átomos de carbono:

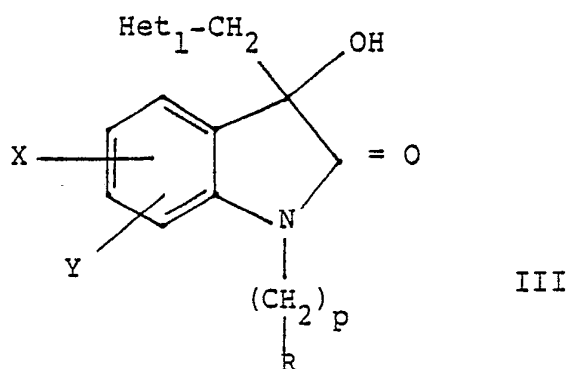
e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto:

1) de se fazer contactar um composto de fórmula geral

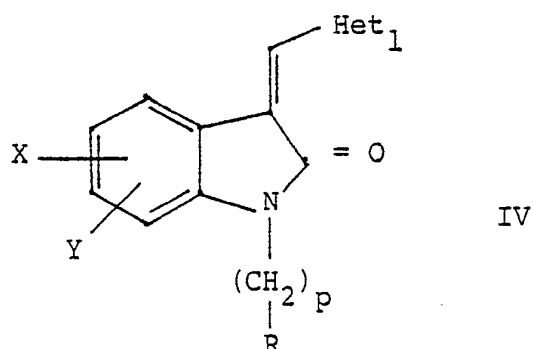


na qual

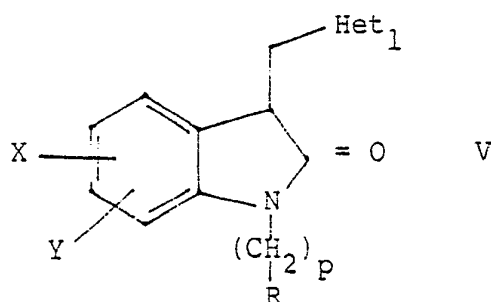
X, Y, p e R têm os significados definidos antes, a uma temperatura de pelo menos 100°C, no seio de uma solução com pelo menos um equivalente molar de um composto de fórmula geral Het₁-CH₃, durante um intervalo de tempo suficiente para se obter um composto de fórmula geral



2) de se desidratar um composto de fórmula geral III preparado na fase 1) para se obter um composto de fórmula geral



3) de se reduzir um composto de fórmula geral IV em solução com hidreto de boro ou mediante hidrogenação catalítica sob condições tais que não se produza redução do grupo $C=O$ ou de uma ligação dupla no grupo representado por Het_1 , para se obter um composto de fórmula geral

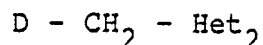


e

4) de se fazer contactar um composto de fórmula geral V

4

ou um seu sal obtido na fase 4), no seio de uma solução alcalina, com um composto de fórmula geral



na qual Het_2 tem o significado definido antes e

D representa um grupo eliminável.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual p representa o número 0, X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio e R representa um grupo metilo, fenilo ou meta-clorofenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Het_1 e Het_2 representam, cada um, um grupo 4-piridilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se conduzir a fase 1) em ácido acético a uma temperatura compreendida entre cerca de 100° e $150^{\circ}C$.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se conduzir a fase 2) no seio de um anidrido

de ácido a uma temperatura compreendida entre cerca de 50° e 150°C.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se fazer contactar, na fase 3), um composto de fórmula geral IV com borohidreto de sódio em metanol.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de na fase 4) a solução alcalina ser hidróxido de sódio aquoso e o símbolo D representar um átomo de halogéneo ou um grupo metanossulfonato ou para-toluenossulfonato.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se isolar o composto de fórmula geral IV antes da redução.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto:

a) de se conduzir a fase 1) em ácido acético a uma temperatura compreendida entre cerca de 120° e 130°C;

b) de se conduzir a fase 2) no seio de anidrido acético a uma temperatura compreendida entre cerca de 100° e 130°C;

c) de se utilizar como agente de redução na fase 3) borohidreto de sódio em metanol; e

d) de na fase 4) a solução alcalina ser hidróxido de sódio aquoso e de o símbolo D representar um átomo de halogéneo ou um

4

grupo metanossulfonato ou paratoluenossulfonato.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de se isolar o composto de fórmula geral IV antes da redução,

Lisboa, 7 de Outubro de 1988
[Illegible text]

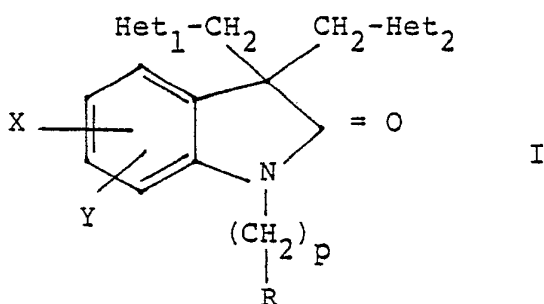
roykorn

R E S U M O

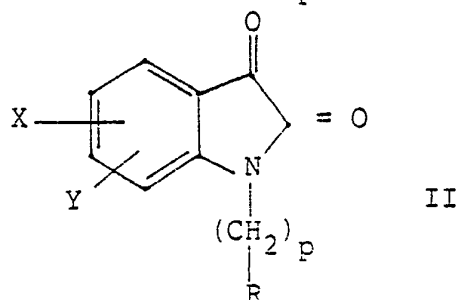
"Processo para a preparação de indolinas 3,3-dissubstituídas"

Descreve-se um processo para a preparação de indolinas.

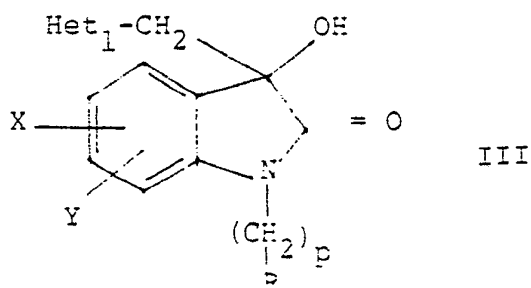
3,3-dissubstituídas de fórmula geral

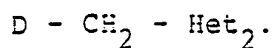
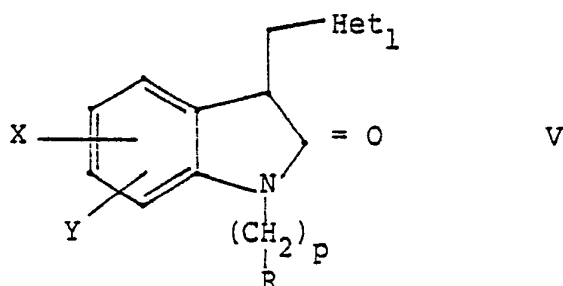


e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste em fazer contactar um composto de fórmula geral



a uma temperatura de pelo menos 100°C, durante um intervalo de tempo suficiente no seio de uma solução contendo pelo menos um equivalente molar de um composto de fórmula geral $\text{Het}_1\text{-CH}_3$, para se obter um composto de fórmula geral





Commissio Officialis Investiganda Industrial

Sophomore