



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92524 B

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

C07D471/04 A	A61K031/435 B
C07D209/42 B	C07D471/04 C
C07D221:00 C	C07D209:00 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.12.07	(73) <i>Titular(es):</i> BEECHAM GROUP, LTD. BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9BD GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.12.09 GB 8828806	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.06.29	(72) <i>Inventor(es):</i> IAN THOMSON FORBES GB MERVYN THOMPSON GB ROGER THOMAS MARTIN GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/95 1995.04.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE INDOLE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

92524

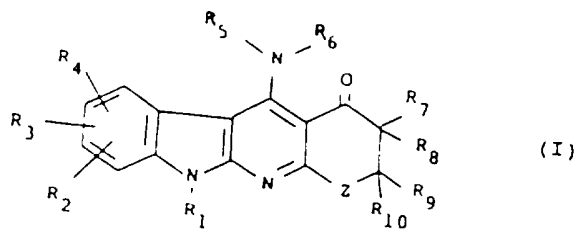
BEECHAM GROUP p.l.c.
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE INDOLE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

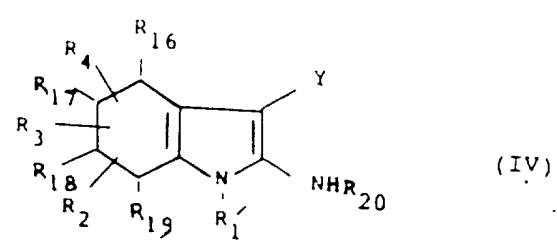
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:

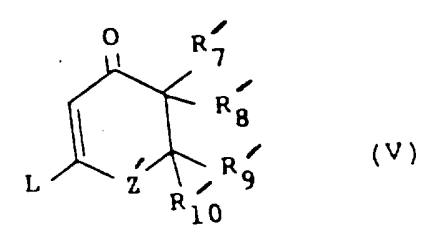


em que R_1 a R_{10} são, por exemplo, hidrogénio ou alquilo; e Z é $(CR_{14}R_{15})_n$ onde n é 0, 1 ou 2 e R_{14} e R_{15} são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquenilo. Estes compostos são úteis para o tratamento de mamíferos, nomeadamente como ansiolíticos e anti-depressivos.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na condensação de um composto com a fórmula (IV):



com um composto com a fórmula (V):



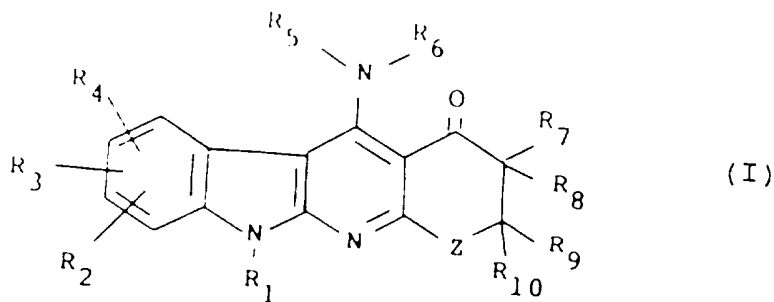
em que R_1' é R_1 tal como foi definido na fórmula (I) ou um grupo protector de N, R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um deles hidrogénio ou R_{16} e R_{17} , e R_{18} e R_{19} em conjunto representam uma ligação, L é um grupo separável, Y é um grupo CN ou CDL_1 , onde L_1 é um grupo separável, R_{20} é hidrogénio ou um grupo protector de N e R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z são, por exemplo, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z, respectivamente,); e em seguida a ciclização do intermediário enamina obtido.

Este invento relaciona-se com novos compostos tendo actividade farmacológica, com um processo para a sua preparação, com composições que os contêm e com a sua utilização no tratamento de mamíferos.

EO-A-0249301 (Beecham Group p.l.c.) descreve pirido-[2,3-blindoles que são úteis no tratamento de perturbações do SNC.

Foi descoberta uma classe de compostos, compostos esses que revelaram ter actividade sobre o SNC, em particular actividade ansiolítica e/ou antidepressiva.

Consequentemente, o presente invento proporciona um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que:

R₁ é hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, C₂₋₆ alquenilo ou C₂₋₆ alquinilo;

R_2 , R_3 e R_4 são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alquiltio, hidroxilo, C_{2-7} alcancilo, cloro, fluoro, trifluorometilo, nitro, amino, substituído facultativamente por um ou dois grupos C_{1-6} alquilo ou por C_{2-7} alcancilo, ciano, carbamilo e carboxi, e fenilo, fenil C_{1-4} alquilo ou fenil C_{1-4} alcoxi em que qualquer metade fenilo é substituída facultativamente por qualquer um destes grupos;

R_5 e R_6 são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-7} alcancilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, di- $(C_{1-6}$ alquil)amino C_{1-6} alquilo, 3-oxobutilo, 3-hidroxitil, e fenilo, fenil C_{1-4} alquilo, benzoilo, fenil C_{2-7} alcancilo ou benzenessulfonilo sendo qualquer uma das metades fenilo substituídas facultativamente por um ou dois halogénio, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, CF_3 , amino ou carboxi, ou R_5 e R_6 em conjunto são C_{2-6} polimetileno interrompido facultativamente por oxigénio ou NR_{11} em que R_{11} é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo substituído por hidroxilo;

R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} são seleccionados independentemente de entre hidrogénio, C_{1-8} alquilo substituído facultativamente por um ou dois grupos hidroxilo, oxo, C_{1-4} alcoxi, halogénio ou CF_3 , C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquilo, C_{2-7} alcancilo, C_{2-6} alquenilo ou C_{2-6} alquinilo sendo ou substituído facultativamente por um, dois ou três átomos de halogénio ou C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo substituídos facultativamente por um ou dois halogénios ou grupos C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquenil- C_{1-4} alquilo em que o anel cicloalquenilo é substituído facultativamente por um ou dois halogénios ou grupos C_{1-4} alquilo, e fenilo substituído facultativamente por um ou dois halogénios, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, CF_3 , amino ou carboxi,

ou R_7 e R_8 em conjunto e/ou R_9 e R_{10} em conjunto são C_{3-6} polimerileno substituído facultativamente por C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquênilo; e

Z é $(CR_{14}R_{15})_n$ onde n é 0, 1 ou 2 e R_{14} e R_{15} são seleccionados independentemente de entre hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquênilo.

A não ser que especificado de um modo diferente grupos alquilo incluindo os das metades alcoxi, alquênilo e alquínilo nas variáveis R_1 a R_{15} são de preferência C_{1-6} alquilo, com maior preferência C_{1-3} alquilo, tal como metilo, etilo, n- e iso-propilo, e podem ter cadeia linear ou ramificada. A expressão halogénio inclui fluoro, cloro, bromo e iodo.

Será tomado em consideração ao seleccionar variáveis R_1 , R_5 e R_6 que o átomo de azoto relevante não se encontra ligado directamente a um átomo de carbono não saturado.

Valores para R_1 incluem hidrogénio, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, sec- e terc-butilo, n-, sec-, iso- e neo-pentilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropil- C_{1-4} alquilo, ciclobutil- C_{1-4} alquilo e ciclopentil- C_{1-4} alquilo onde valores para C_{1-4} alquilo incluem metileno e etileno. De preferência R_1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo ou prop-2-enilo, com a maior preferência metilo.

Valores para R_2 , R_3 e R_4 incluem hidrogénio, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxil, cloro ou fenil C_{1-4} alcoxi. De preferência, dois de entre R_2 , R_3 e R_4 representam hidrogénio, e com maior preferência R_2 , R_3 e R_4 representa cada um deles hidrogénio.

Valores para R^5 e R^6 incluem hidrogénio, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec-, iso- e terc-butilo, n-, sec-, iso- e neo-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil- C_{1-4} alquilo, ciclohexil- C_{1-4} alquilo e cicloheptil- C_{1-4} alquilo, onde valores para C_{1-4} alquilo incluem metileno e etileno, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metilprop-2-enilo, formilo, acetilo, propionilo, metilsulfonilo, 3-dimetilaminobutilo, 3-oxobutilo, 3-hidroxibutilo, fenilo, benzilo, benzoilo, benzil-carbonilo e benzenessulfonilo, ou R_5 e R_6 em conjunto formam C_4 ou C_5 polimetileno, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_2-NR_{11}-(CH_2)_2-$ onde R_{11} é de preferência metilo.

De preferência R_5 é hidrogénio e R_6 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo. Com maior preferência R_5 e R_6 são hidrogénio.

Valores para R_7 e R_8 incluem hidrogénio, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, sec- e terc-butilo, sendo cada metade alquilo substituída facultativamente por hidroxilo, oxo, C_{1-4} alcoxi ou CF_3 , halogeno- C_{1-4} alquilo, particularmente mono- ou dihalogeno- C_{1-4} alquilo onde os átomos de halogénio são cloro ou fluoro, prop-2-enilo, prop-2-inilo, but-2-enilo, but-3-enilo, but-2-inilo e but-3-inilo, sendo cada metade alqueno ou alquino substituída facultativamente por um a três átomos de halogénio, particularmente um ou dois átomos de cloro ou C_{1-4} alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo, ciclopropil- C_{1-4} alquilo, ciclobutil- C_{1-4} alquilo, ciclopentil- C_{1-4} alquilo e ciclohexil- C_{1-4} alquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentenil- C_{1-4} alquilo e ciclohexenil- C_{1-4} alquilo, sendo cada metade cicloalqueno substituída facultativamente por um ou dois halogénios ou grupos C_{1-4} alquilo, ou fenilo,

ou R_7 e R_8 em conjunto formam C_4 ou C_5 polimetileno substituído facultativamente por C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alqueno.

~~_____~~

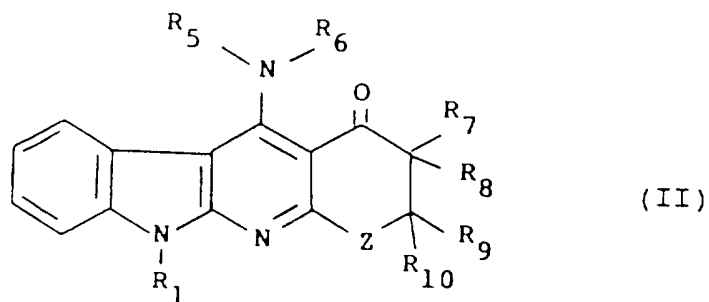
De preferência R_7 é hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquinilo e R_8 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo. Com maior preferência R_7 é hidrogénio, metilo ou etilo e R_8 é hidrogénio ou metilo.

Valores para R_9 e R_{10} incluem os indicados anteriormente para R_7 e R_8 , em particular hidrogénio, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, sec- e t-butilo, prop-2-enilo, but-3-enilo e fenilo. De preferência R_9 é hidrogénio ou metilo e R_{10} é hidrogénio, metilo ou fenilo.

Quando n é um ou dois, valores para R_{14} e R_{15} incluem hidrogénio, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, sec- e t-butilo, prop-2-enilo e but-3-enilo. De preferência R_{14} é hidrogénio e R_{15} é hidrogénio ou metilo. Com maior preferência R_{14} e R_{15} são hidrogénio.

De preferência n é 1 ou 2. Com maior preferência n é 1.

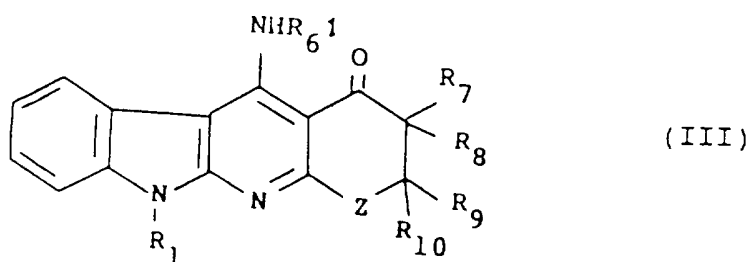
Existe um grupo favorecido de compostos na fórmula (I) com a fórmula (II) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que R_1 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e Z são tal como foram definidos na fórmula (I).

Valores preferidos para $R_1, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{14}$ e R_{15} são tal como foram descritos para a fórmula (I).

Existe um grupo preferido de compostos na fórmula (II) com a fórmula (III) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que R_6 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo e $R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ e Z são tal como foram definidos na fórmula (I).

Valores preferidos para $R_1, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{14}$ e R_{15} são tal como foram descritos para as variáveis correspondentes na fórmula (I).

R_6 é de preferência hidrogénio.

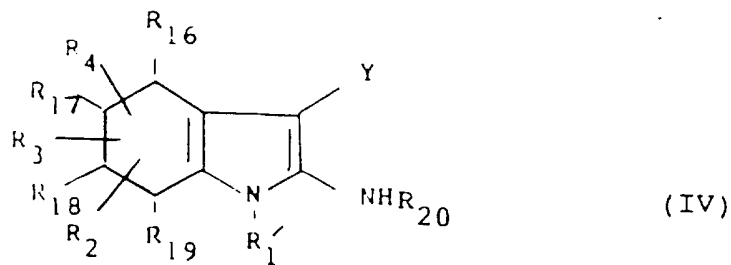
Os compostos com a fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido com ácidos, tais como ácidos convencionais farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, ácido maleico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico e metanessulfónico.

Será tomado em consideração que os compostos com a fórmula (I) em que R_1, R_5 ou R_6 é hidrogénio podem existir tautomericamente em mais de uma forma. O invento estende-se a cada uma destas formas e suas misturas.

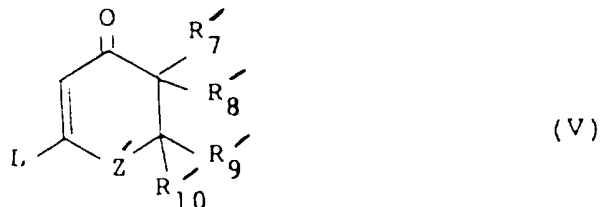
Os compostos com a fórmula (I) podem existir sob a forma de isômeros ópticos e geométricos. O presente invento compreende todos esses isômeros ópticos e geométricos e suas misturas incluindo racematos.

Os compostos com a fórmula (I) podem também formar solvatos tais como hidratos, e o invento também se estende a essas formas. Compreende-se que quando aqui referida a expressão "composto com a fórmula (I)" também inclui seus solvatos.

O presente invento também proporciona um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo esse que compreende a condensação de um composto com a fórmula (IV):

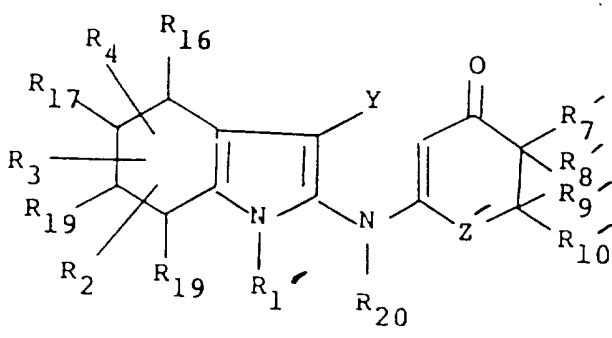


com um composto com a fórmula (V):



em que R_1' é R_1 tal como foi definido na fórmula (I) ou um grupo

protector de N, R₂, R₃ e R₄ são tal como foram definidos na fórmula (I), R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são cada um deles hidrogénio ou R₁₆ e R₁₇, e R₁₈ e R₁₉ em conjunto representam uma ligação, L é um grupo separável, Y é um grupo CN ou COL₁, onde L₁ é um grupo separável, R₂₀ é hidrogénio ou um grupo protector de N e R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z são R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z respectivamente, tal como foi definido na fórmula (I) ou um grupo convertível em R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z, respectivamente, para dar origem a um intermediário enamina acíclica com a fórmula (VI):



(VI)

em que Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são tal como foram definidos na fórmula (IV) e R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z são tal como foram definidos na fórmula (V); e em seguida, facultativamente ou quando necessário, e em qualquer ordem apropriada, ciclizando o intermediário enamina, separando quaisquer enantiómeros, convertendo R₂₀, quando hidrogénio num grupo protector de N, convertendo R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z em R₇, R₈, R₉, R₁₀ e Z respectivamente, quando Y é um grupo COL₁, convertendo o grupo hidroxil resultante num grupo separável e reagindo este último com um composto HNR₅R₆, removendo qualquer grupo protector de N R₁, removendo qualquer grupo protector de N R₂₀, convertendo R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ quando hidrogénio em duas ligações,

interconvertendo $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ ou Z e/ou formando um sal farmacêuticamente aceitável do composto com a fórmula (I).

Exemplos apropriados do grupo separável L incluem halogênios, tais como cloro e bromo, hidroxí, C_{1-6} aciloxi tal como acetoxi ou C_{1-6} alcoxi, tal como metoxi ou etoxi, de preferência hidroxí. Quando L é hidroxí, será tomado em consideração que o composto com a fórmula (V) existe em mais de uma forma tautomérica.

Os intermediários com a fórmula (VI), e seus sais que podem ser isolados facultativamente antes da ciclização, são novos e constituem um aspecto deste invento.

O passo de condensação pode ser realizado em condições convencionais para reacções de condensação, a temperaturas elevadas num solvente inerte tal como tolueno ou benzeno na presença de um catalisador tal como ácido para-toluene-sulfónico, com separação de água.

A ciclização do intermediário enamina com a fórmula (VI) pode também ser realizada em condições convencionais, na presença de uma base forte tal como um alcóxido de metal alcalino, por exemplo metóxido de sódio num solvente apropriado tal como metanol, a uma temperatura elevada, ou na presença de um ácido de Lewis tal como cloreto de zinco, acetato (I) de cobre ou cloreto(IV) de estanho num solvente apropriado tal como acetato de n-butilo a temperaturas elevadas. A ciclização catalisada pelo ácido de Lewis usando acetato (I) de cobre ou cloreto (IV) de estanho é preferida.

Deve ser tomado em consideração que para a ciclização de um composto com a fórmula (VI) R_{20} é de preferência hidrogénio.

A conversão de R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} quando hidrogénio em duas ligações pode ser realizada em condições convencionais de aromatização, com um agente de oxidação tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, num solvente inerte tal como benzeno ou tolueno.

Alternativamente, a conversão pode ser realizada por deshidrogenação catalítica usando um catalisador metálico convencional tal como Pd/C num solvente apropriado tal como xileno ou mesitileno a uma temperatura elevada, por exemplo 100°-180°C, ou por deshidrogenação com enxofre em condições convencionais.

No composto com a fórmula (IV), é preferível que R_{16} e R_{17} , e R_{18} e R_{19} em conjunto representem uma ligação.

Exemplos apropriados de grupos protectores de N R_1 incluem benzilo, mono- ou di-metoxibenzilo, os quais podem ser removidos convencionalmente, por exemplo aquecendo com $AlCl_3$ em benzeno, ou por tratamento com ácido trifluoroacético e anisole, facultativamente na presença de ácido sulfúrico e facultativamente com aquecimento.

A conversão de R_1 hidrogénio em R_1 alquilo, alquenilo ou alquinilo pode ser realizada por tratamento do composto NH com uma base forte, tal como hidreto de sódio em dimetil formamida, seguindo-se reacção com o alquilo, alquenilo ou haleto de alquinilo apropriados, de preferência o iodeto ou brometo.

Exemplos apropriados de um grupo separável L_1 quando Y é CDL_1 , incluem hidroxí e alcoxi, tais como etoxi ou metoxi, com maior preferência metoxi. Nesses casos a reacção dos compostos com as fórmulas (IV) e (V) dá origem a um composto resultante tendo um grupo hidroxí na posição-4 do anel piridina. O grupo hidroxí pode ser convertido num grupo separável tal como os anteriormente definidos para L_1 , de preferência halo tal como cloro, por reacção com um agente de halogenação tal como oxidocloro de fósforo ou oxibrometo de fósforo. O grupo separável pode ser deslocado pelo composto HNR_5R_6 em condições convencionais para deslocamentos aromáticos nucleofílicos, a temperaturas elevadas num solvente inerte tal como tolueno, metanol, etanol, piridina, dimetil formamida ou dioxano. Alternativamente, a reacção pode ser realizada em HNR_5R_6 puro o qual funciona como solvente.

A conversão de R_5 e R_6 hidrogénio em outro R_5/R_6 pode ser realizada de acordo com processos convencionais para a alquilação ou a acilação de uma amina primária. A acilação pode ser realizada por reacção com o haleto de acilo apropriado. Contudo, R_5/R_6 diferente de hidrogénio ou de grupos acilo são de preferência introduzidos pela via em que Y é CDL_1 no composto com a fórmula (IV), por deslocamento do grupo separável com o composto HNR_5R_6 tal como foi anteriormente discutido.

A interconversão de R_2 , R_3 e R_4 pode ser realizada por meio de processos convencionais para a conversão de substituintes aromáticos. Assim, por exemplo, um substituinte cloro pode ser introduzido por meio de clorinação directa usando condições normalizadas, tal como cloro em clorofórmio.

Exemplos de grupo Z' incluem $(CR_{14}R_{15})_n$ onde n é tal como foi anteriormente definido e R_{14} e R_{15} são R_{14} e R_{15} ou grupos neles convertíveis.

Conversões de R_7 , R_8 e R_{14} e R_{15} em Z' (n em Z' é 1 ou 2), em que R_7 , R_8 , R_{14} e R_{15} são R_7 , R_8 , R_{14} e R_{15} respectivamente, tal como foi definido na fórmula (I) ou grupos neles convertíveis, podem ser realizadas pela reacção de um composto correspondente em que R_7 , R_8 , R_{14} ou R_{15} é hidrogénio com dois equivalentes de mono diisopropilamida de lítio (tetrahydrofurano) a temperaturas baixas num solvente apropriado tal como tetrahydrofurano. O anião enolato resultante é tratado com um equivalente molar de um composto R_7- , R_8- , $R_{14}-$ ou $R_{15}-$ halogénio, como desejado, por exemplo iodometano ou iodoetano, para dar origem ao composto correspondente em que R_7 e/ou R_8 e/ou R_{14} e/ou R_{15} é diferente de hidrogénio. O processo pode ser repetido para realizar a dissustituição.

A reacção do anião enolato com um α,ω -dihaloalcano pode ser realizada para dar origem ao correspondente composto com a fórmula (I) em que R_7 e R_8 em conjunto são polimetileno, tal como foi descrito por G. Stork *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3414-5.

Deve ser tomado em consideração que quando a conversão é realizada num composto com a fórmula (VI), pode ser necessário nalguns casos ter R_{20} como um grupo protector de N, a fim de evitar a reacção do composto R_7- , R_8- , $R_{14}-$, ou $R_{15}-$ halogénio com a função amina secundária e também para substituição directa para Z.

Exemplos apropriados de grupos protectores de N R_{20} incluem trimetilsililo e 2-(trimetilsilil)etoximetilo, que podem

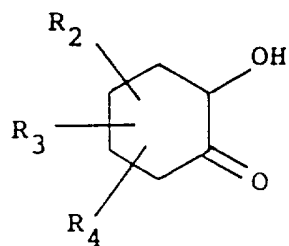
ser removidos convencionalmente, por exemplo usando fluoreto de t-butilamónio num solvente inerte.

Se R_7' e R_8' são hidrogénio e se for desejada a conversão preferencial de R_{14}' e R_{15}' , é necessário em primeiro lugar proteger R_7' e R_8' . Um exemplo de um grupo protector apropriado é trimetilsililo.

A conversão preferencial de R_{14}' e R_{15}' em Z' (n em Z' é 1 ou 2) em compostos com a fórmula (VI) pode ser realizada alternativamente tal como é descrito por P.S. Mariano et al J. Org. Chem. 1981 46 p. 4643-54, fazendo reagir um composto com a fórmula (VI) em que R_{14}' e R_{15}' são hidrogénio com 2 moles de bis(trimetilsilil)amida de potássio ou lítio a baixas temperaturas num solvente inerte tal como tetrahydrofurano. O anião T-enolato resultante é tratado tal como foi descrito anteriormente a fim de introduzir os requeridos grupos R_{14}' e R_{15}' .

Um exemplo de um grupo R_7' , R_8' , R_9' , R_{10}' , R_{14}' ou R_{15}' convertível em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} ou R_{15} respectivamente, num grupo alquiltiométilo, o qual pode proporcionar R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} ou R_{15} respectivamente, sob a forma de um grupo metilo por dessulfurização redutora, por exemplo usando níquel de Raney. A separação nos enantiómeros pode ser realizada, se desejado, oxidando primeiro o grupo alquiltiométilo dando origem ao sulfóxido quiral tal como é descrito por H.B. Kagan et al., J. Amer. Chem. Soc. 1984, 106 8188 ou H. B. Kagan et al., Nouv. J. Chim. 1985, 9 1, seguindo-se separação física dos diastereoisómeros (por exemplo por cristalização fraccionada ou cromatografia). A dessulfurização redutora irá proporcionar o enantiómero simples.

Os compostos com as fórmulas (IV) e (V) são conhecidos ou podem ser preparados por meio de processos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos. Assim, por exemplo, os compostos com a fórmula (IV) onde R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um deles hidrogénio podem ser preparados pela reacção de um composto com a fórmula (VIII):



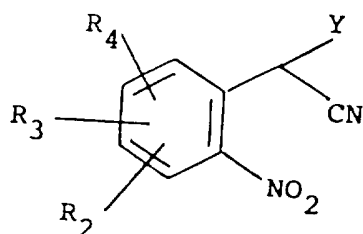
(VIII)

com $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ e uma alquilamina tal como metilamina ou uma aralquilamina tal como 4-metoxibenzilamina ou benzilamina por um processo análogo ao descrito por H. J. Roth *et al.*, Arch. Pharmaz., 1975, 308, 179.

Alternativamente, o composto com a fórmula (VIII) pode ser reagido com $\text{NCOCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e uma alquilamina tal como metilamina ou uma aralquilamina tal como benzilamina por meio de um processo análogo ao descrito por H. J. Roth *et al.*, Arch. Pharmaz., 1975, 308, 179. Isto dá origem a um composto com a fórmula (IV) em que Y é CO_2L_1 e L_1 é *t*-butoxi, o qual pode ser convertido num outro L_1 por processos convencionais.

Os compostos com a fórmula (IV) onde R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} em conjunto formam duas ligações podem ser preparados por processos convencionais na química dos indoles.

Assim, por exemplo, um composto com a fórmula (IX):

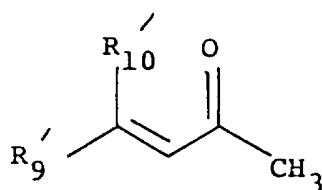


(IX)

em que R₂, R₃ e R₄ são tal como foram definidos na fórmula (I) e Y é tal como foi definido na fórmula (IV), pode ser reduzido e ciclizado por tratamento com um metal tal como zinco, ferro ou estanho num ácido tal como ácido acético, num solvente inerte tal como tolueno a uma temperatura elevada por meio de um processo análogo ao descrito por K. L. Munshi et al J. Het. Chem. 1977, 14, 1145. Alternativamente, quando Y é CN a redução e a ciclização podem ser realizadas por tratamento com ditionite de sódio aquoso por meio de um processo análogo ao descrito em EP 0107963 (Exemplo 1). Este processo dá origem a um composto com a fórmula (IV) em que R₁' é hidrogénio e que pode ser substituído em N em condições convencionais tal como foi descrito anteriormente para dar origem a outros compostos com a fórmula (IV).

Os compostos com a fórmula (IX) são conhecidos ou podem ser preparados por processos análogos aos da preparação de compostos conhecidos.

Os compostos com a fórmula (V) onde R₇' e R₈' são hidrogénio, Z' é um radical metileno e L é hidroxil podem ser preparados por reacção de um composto com a fórmula (X):



(X)

com um composto éster malónico, por exemplo dimetil- ou dietilmalonato, seguindo-se ciclização, hidrólise e descarboxilação. Os compostos com a fórmula (X) podem ser preparados por métodos conhecidos, por exemplo por reacção de um aldeído alifático saturado com acetona a temperaturas elevadas na presença de um catalisador ácido ou básico.

O processo anterior pode ser adaptado para dar origem a compostos com a fórmula (V) onde R_7' é diferente de hidrogénio pela utilização de um composto éster malónico em que o radical metileno é substituído por R_7' , onde R_7' é diferente de hidrogénio.

Alternativamente, compostos com a fórmula (V) em que L é hidroxil, por exemplo 1,3-ciclopentanedionas, 1,3-ciclohexanedionas e 1,3-cicloheptanedionas substituídas facultativamente podem ser preparados por meio de epoxidação dos correspondentes compostos ciclopent-2-en-1-ona, ciclohex-2-en-1-ona e ciclohept-2-en-1-ona com peróxido de hidrogénio em condições básicas tal como as que foram descritas em *Organic Synthesis, Coll. Vol. (IV)*, 552-3, (1963), e subsequente abertura do anel usando quantidades catalíticas de tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) e 1,2-bis(difenilfosfina)etano tal como foi descrito em *J. Amer. Chem. Soc.* 1980, 102, 2095-6.

Compostos com a fórmula (V) em que L é hidroxil ou C₁₋₆ alcoxi, R₇' e/ou R₈' são diferentes de hidrogénio e R₉, R₁₀ e Z' são tal como foram definidos para a fórmula (V) em que L é hidroxil e R₇' e/ou R₈' são hidrogénio tal como foi descrito por G. Stork *et al.*, J. Org. Chem., (1973) 38, 1775-6. O tratamento com um álcool C₁₋₆ alquílico para dar origem a um intermediário em que L é C₁₋₆ alcoxi é seguido por reacção com um equivalente de mono diisopropilamida de lítio (tetrahidrofurano) a temperaturas baixas num solvente apropriado tal como tetrahidrofurano. O anião enolato resultante é tratado com um equivalente molar de um composto R₇' - ou R₈' -halogénico ou com α,ω -dihaloalcano por meio de um processo análogo ao descrito anteriormente para a conversão de R₇' e R₈' no processo do invento, incluindo separação nos enantiómeros, se desejado. O processo pode ser repetido para se conseguir di-substituição. Onde Z' é uma ligação, interconversão simultânea de R₇' ou R₈' hidrogénio e R₉' ou R₁₀' hidrogénio pode ser conseguida por tratamento com dois equivalentes de di-isopropilamida de lítio e subsequente reacção com excesso de derivado de halogénio tal como é descrito por M. Koreeda *et al.*, J. Chem. Soc. Chemical Communications, (1979) 449-50. A conversão em hidroxil L pode ser realizada por hidrólise ácida.

Alternativamente, compostos com a fórmula (V) em que L é hidroxil e R₇', R₈', R₉', R₁₀' e Z' são tal como foram definidos para a fórmula (V), podem ser preparados pela reacção de um éster de um ácido carboxílico não saturado em α - β com uma propan-2-ona substituída ou não substituída tal como é indicado em GB 1485610 (Hoechst).

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica, que compreende um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica do invento, que pode ser preparada por mistura, é usualmente adaptada para administração oral ou parentérica e, como tal, pode apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, pós reconstituíveis, ou soluções ou suspensões injectáveis ou administráveis por infusão. São geralmente preferidas composições administráveis oralmente.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de unidade de dosagem, e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, agentes de enchimento, lubrificantes para a formação de comprimidos, agentes de desintegração e agentes de humificação aceitáveis. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

As preparações líquidas orais podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem apresentar-se sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes de emulsificação, veículos não-aquosos (os quais podem incluir óleos comestíveis), preservativos, e, se desejado, agentes de aromatização ou corantes convencionais.

Para administração parentérica, formas de unidade de dosagem fluidas são preparadas utilizando um composto do invento ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo estéril. O composto, dependendo do veículo e da concentração usados, pode ou ser suspenso ou ser dissolvido no veículo. Em soluções para preparação, o composto pode ser dissolvido para injeção e esterilizado por filtração antes de introdução num recipiente ou

ampola apropriados e selados. Vantajosamente, adjuvantes tais como anestésico local, preservativos e agentes tampão são dissolvidos no veículo. A fim de aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada após introdução num recipiente sendo a água removida sob vácuo. São preparadas suspensões parentéricas substancialmente do mesmo modo, exceptuando o facto do composto ser suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e da esterilização não poder ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de suspensão num veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou um agente de humedificação é incluído na composição a fim de facilitar uma distribuição uniforme do composto.

A composição pode conter de 0,1% a 99% em peso, de preferência de 10 a 60% em peso, do material activo, dependendo do método de administração.

O invento também proporciona um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização farmacêutica. Por utilização farmacêutica significa-se para utilização como uma substância terapêutica activa no tratamento ou profilaxia de perturbações em mamíferos incluindo os seres humanos. Compostos com a fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são particularmente utilizados no tratamento das perturbações do SNC, em particular da ansiedade e da depressão.

O invento proporciona ainda um método para o tratamento de perturbações do SNC, em particular a ansiedade e a depressão em animais incluindo o ser humano, que consiste em administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O invento também proporciona a utilização de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável na produção de um medicamento para o tratamento das perturbações do SNC, em particular da ansiedade e da depressão em mamíferos incluindo o ser humano.

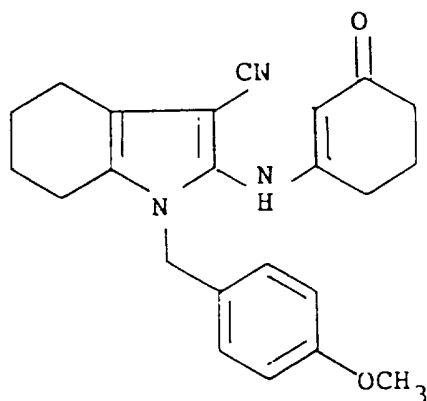
A dose do composto utilizada no tratamento das perturbações do SNC, tais como a ansiedade ou a depressão variará de um modo usual de acordo com a gravidade das perturbações, com o peso do paciente, e com outros factores semelhantes. Contudo, como guia geral as unidades de dosagem apropriadas podem variar entre 0,05 e 1.000 mg, mais apropriadamente entre 0,05 e 20,0 mg, por exemplo 0,2 e 10 mg; e essas unidades de dosagem podem ser administradas mais do que uma vez por dia, por exemplo duas ou três vezes por dia, de modo a que a dosagem diária varie entre cerca de 0,01 e 100 mg/kg; e essa terapêutica pode prolongar-se por uma série de semanas ou meses.

Nos limites de dosagens anteriormente indicados, não foram indicados efeitos tóxicos prejudiciais com os compostos do invento.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos do invento. As Descrições que se seguem ilustram a preparação de intermediários para os compostos do presente invento.

Descrição 1

1-(4-Metoxifenil)metil-2-[(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)-
aminol]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indole-3-carbonitrilo (D1)



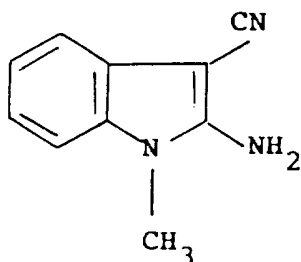
Uma solução de 2-amino-1-(4-metoxifenil)metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indole-3-carbonitrilo (preparado pelo método descrito em EP-0249301A, Descrição 5) (22,4 g; 79,7mM), 1,3-ciclohexanediona (9,3 g; 79,7 mM) e ácido para toluenossulfônico (2 g; 10,5 mM) em tolueno (350 ml) foi submetida a refluxo vigoroso com destilação até não se destilar mais água durante (ca. 1 h). A solução foi arrefecida e vertida para água (500 ml). A camada de tolueno foi separada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (x2). A fase orgânica combinada foi lavada com carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado, seca (Na_2SO_4) e evaporada até à secura a fim de proporcionar um sólido amarelo claro. Cristalização a partir de acetato de etilo proporcionou o composto do título (D1) (24,7 g; 82%) sob a forma de um sólido amarelo claro.

p.f. 143-5°

RMN (CDCl_3) δ :

Descrição 3

2-Amino-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D3)



(D3)

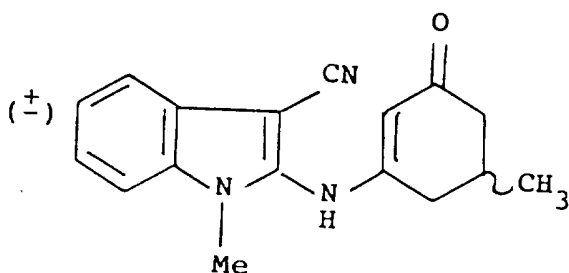
A uma solução de 2-amino-1H-indole-3-carbonitrilo (produzido por um método análogo ao apresentado em EP 0107963 exemplo 1) (20,0 g, 12,7 mM) em DMF (100 ml) a ca. 5° sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se terc-butóxido de potássio (14,59 g, 12,7 mmol) fraccionadamente durante 5 minutos. O banho de arrefecimento foi removido e o todo foi agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. O total foi então arrefecido de novo e iodeto de metilo (8 ml, 12,7 mM), dissolvido em DMF (20 ml), foi adicionado gota a gota de modo à temperatura permanecer abaixo de 5°. Após mais 40 minutos a esta temperatura, adicionou-se água (500 ml) gota a gota e o sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob pressão reduzida para dar origem ao composto do título (D3) (13,08 g, 60%) sob a forma de um sólido castanho.

RMN (D_2O , DMSO) δ :

3,63 (3H, s), 7,00-7,20 (4H, m), 7,21-7,40 (2H, m).

Descrição 4

(±) 2-[(5-Metil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)amino]-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D4)



(D4)

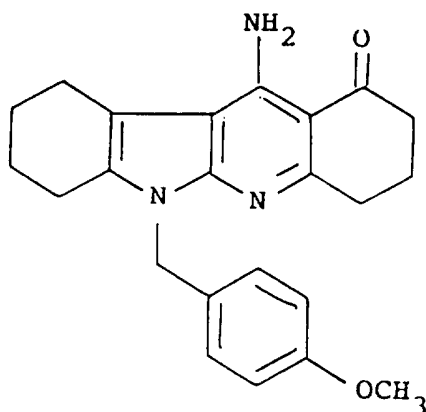
O composto do título foi preparado a partir do intermediário D3 e 5-metil-1,3-ciclohexanediona com 69% de rendimento usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 1. O produto foi obtido sob a forma de um sólido amarelo claro. p.f. 235-6°.

RMN (D_6 -DMSO) δ :

1,29 (3H, d, $J=7,5$ Hz), 2,04-2,84 (5H, m), 3,78 (3H, s), 4,99 (1H, s), 7,30-7,55 (2H, m), 7,64-7,85 (2H, m).

Descrição 5

11-Amino-6-(4-metoxifenil)metil-1,2,3,4,7,8,9,10-
octahidro-6H-quinindolin-1-ona (D5)



(D5)

Método A

Uma suspensão do intermediário D1 (0,5 g; 1,33 mM) acetato (1) de cobre (0,043 g; 0,33 mM) em acetato de n-butilo (10 ml) foi aquecida sob refluxo resultando em seguida uma solução. Após refluxo durante 10 minutos, o todo foi arrefecido e vertido para uma solução de hidróxido de amônio 5M (20 ml). O todo foi agitado com diclorometano (20 ml), a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi posteriormente extraída com diclorometano (x2). A fase orgânica combinada foi lavada com água e solução salina, seca (Na_2SO_4) e evaporada para proporcionar um sólido cru (0,4 g). A cristalização a partir do metanol deu origem ao composto do título (D5) (0,40 g; 80%) sob a forma de um sólido amarelo claro.

p.f. 146-7°.

RMN (CDCl_3) δ :

1,70-1,90 (4H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,59-
-2,70 (2H, m), 2,82-2,96 (2H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,78 (3H,
s), 5,26 (2H, s), 6,80 (2H, d, J=8Hz), 7,05 (2H, d, J=8Hz).

Método B

Uma solução de 2-amino-1-(4-metoxifenil)metil-4,5,6,7-
-tetrahidro-1H-indole-3-carbonitrilo (preparado pelo método
descrito em EP-0249301A, Descrição 5) (20,0 g; 71 mM), 1,3-ciclo-
hexanediona (8,3 g; 71 mM) e ácido para toluenossulfônico (0,5 g;
2,6 mM) em tolueno (280 ml) foi vigorosamente submetida a refluxo
com destilação até não haver mais água para destilar. A solução
foi arrefecida e adicionou-se acetato n-butílico (280 ml) e
cloreto (IV) de estanho (0,83 ml; 7,1 mM). A solução foi então
submetida a refluxo durante 10 minutos e deixada arrefecer. A
mistura da reação foi vertida para uma solução aquosa a 1% de
hidróxido de sódio (500 ml) e agitada com diclorometano (200 ml).
A camada orgânica foi separada, sendo a camada aquosa extraída
posteriormente com diclorometano (x2). A fase orgânica combinada
foi lavada com água e solução salina, seca (Na_2SO_4) e evaporada
até à secura a fim de proporcionar um sólido cru. O sólido cru
foi submetido a cromatografia luminosa em alumina para cromato-
grafia de placa delgada com eluição com diclorometano, seguindo-
-se cristalização a partir do metanol para dar origem ao composto
do título (DS) (21,2 g; 79%) sob a forma de um sólido amarelo
claro em duas colheitas.

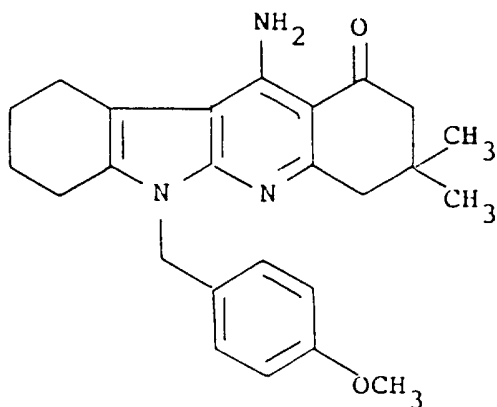
p.f. 146,5-7°.

RMN (CDCl_3) δ :

1,70-1,90 (4H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,59-
-2,70 (2H, m), 2,82-2,96 (2H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,78 (3H,
s), 5,26 (2H, s), 6,80 (2H, d, J=8Hz), 7,05 (2H, d, J=8Hz).

Descrição 6

11-Amino-3,3-dimetil-6-(4-metoxifenil)metil-
1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-6H-quinindolin-1-ona (D6)



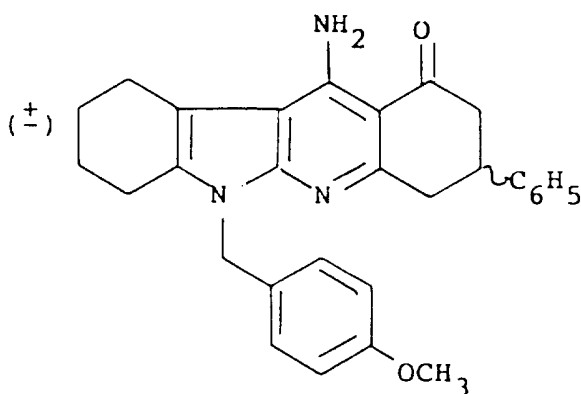
(D6)

Uma suspensão de intermediário D2 (10,0 g; 24,8 mM) cloreto (IV) de estanho (0,3 ml; 2,48 mM) em acetato de n-butilo (100 ml) foi aquecida até refluxo. Após o refluxo durante 10 minutos, o todo foi arrefecido e vertido para uma solução 2,5 M de hidróxido de sódio (200 ml). O todo foi agitado com diclorometano (200 ml), a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi posteriormente extraída com diclorometano (x2). A fase orgânica combinada foi lavada com água e solução salina, seca (Na_2SO_4) e evaporada a fim de proporcionar um sólido cru (10,0 g). A cristalização a partir de metanol deu origem ao composto do título (D6) (9,29 g; 93%) sob a forma de um sólido esbranquiçado. RMM (CDCl_3) δ :

1,10 (6H, s), 1,65-1,92 (4H, m), 2,32-2,59 (4H, m), 2,89 (4H, s), 3,75 (3H, s), 5,27 (2H, s), 6,70-6,90 (2H, m), 6,96-7,13 (2H, m).

Descrição 7

(±) 11-Amino-5-(4-metoxifenil)metil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-3-fenil-6H-quinindolin-1-ona (D7)



(D7)

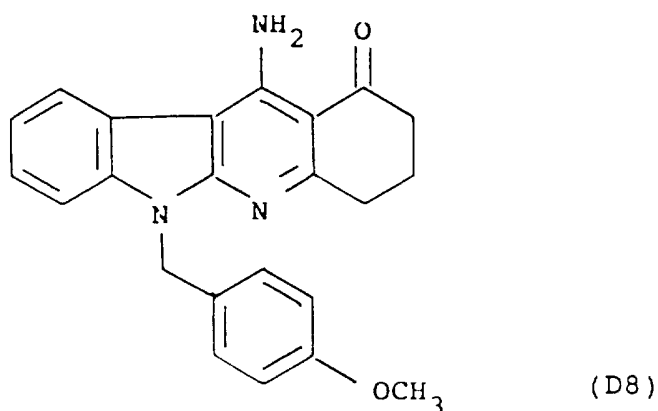
O composto do título (D7) foi preparado a partir de 5-fenil-1,3-ciclohexanediona com um rendimento de 78% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 5 (Método B). O produto foi obtido sob a forma de um sólido esbranquiçado. p.f. 168-170°.

RMN (CDCl₃) δ:

1,65-1,93 (4H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,79-3,01 (4H, m), 3,15-3,39 (2H, m), 3,39-3,57 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,75-6,87 (2H, m), 7,00-7,14 (2H, m), 7,15-7,45 (5H, m).

Descrição 8

11-Amino-6-(4-metoxifenil)metil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (D8)



O composto do título (D8) foi preparado a partir do intermediário D5 com um rendimento de 72% usando um processo semelhante ao descrito em EP-0249301A (Descrição 7) por tratamento com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona em tolueno. O produto foi obtido sob a forma de um sólido esbranquiçado.

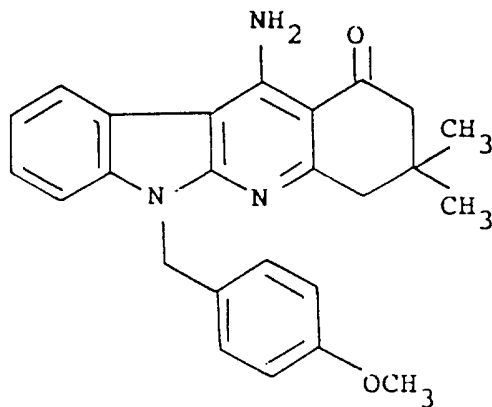
p.f. 194-7°.

RMN (CDCl_3) δ :

2,06-2,32 (2H, m), 2,64-2,79 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,59 (2H, s), 6,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,18 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,23-7,40 (3H, m), 7,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Descrição 9

11-Amino-3,3-dimetil-6-(4-metoxifenil)metil-1,2,3-4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (D9)



(D9)

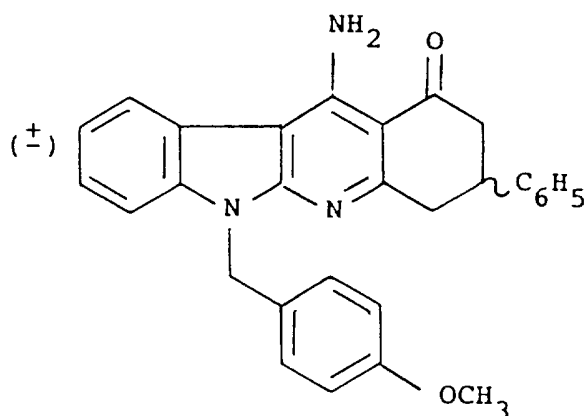
O composto do título (D9) foi preparado a partir do intermediário D6 com um rendimento de 77% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 8. O produto foi obtido sob a forma de um sólido esbranquiçado.

RMN (CDCl₃) δ:

1,15 (6H, s), 2,58 (2H, s), 3,00 (2H, s), 3,75 (3H, s), 5,59 (2H, s), 6,74-6,82 (2H, m) 7,10-7,38 (5H, m), 7,74-7,83 (1H, m).

Descrição 10

(±) 11-Amino-6-(4-metoxifenil)metil-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (D10)



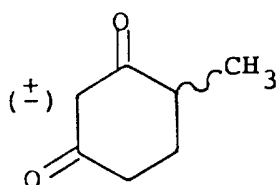
O composto do título (D10) foi preparado a partir do intermediário D7 com um rendimento de 71% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 8. O produto foi obtido sob a forma de um sólido amarelo claro. p.f. 163-5°.

RMN ($CDCl_3/D_2O$, DMSO) δ :

2,85-3,00 (2H, m), 3,25-3,44 (2H, m), 3,44-3,63 (1H, m), 3,70 (3H, s), 5,57 (2H, s), 6,70-6,85 (2H, m), 7,11-7,45 (10H, m), 8,10-8,22 (1H, m).

Descrição 11

(±) 4-Metil-1,3-ciclohexanediona (D11)



(D11)

A uma solução agitada de mono diisopropilamida de lítio (tetrahydrofurano) (100 ml, 150 mM, solução 1,5M) em tetrahydrofurano seco (100 ml) sob uma atmosfera de azoto e a -78°C adicionou-se gota a gota 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (21,0 g, 150 mM) dissolvida em tetrahydrofurano (70 ml) durante um período de 15 min. Após 45 min. adicionais, iodeto de metilo (21,29 g, 150 mM) dissolvido em tetrahydrofurano seco (10 ml) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. Após mais 15 minutos o banho de arrefecimento foi removido e o todo foi agitado à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se então água e o intermediário éter enólico foi recuperado para éter, lavado (solução salina), seco (Na_2SO_4) e evaporado até à secura. O óleo assim obtido foi dissolvido em etanol (100 ml) e adicionou-se ácido clorídrico 5N (228 ml). O todo foi agitado à temperatura ambiente durante 45 minutos. Adicionou-se água (800 ml), a fase aquosa foi tornada básica até um pH 8-9 (NaOH) e extraída com acetato de etilo. A fase aquosa foi re-acidificada (HCl) e o produto foi extraído para acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e evaporada para dar origem ao composto do título (D11) (17,6 g) sob a forma de um

óleo. O produto pode ser usado directamente na preparação do intermediário D13 sem purificação posterior.

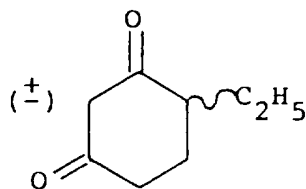
O produto pode também ser purificado por destilação (p.e. 108-110°/1,5 mm Hg iluminado lit 110°/1mmHg (G.L. Burge D.J. Collins and J.D. Reitz, Aust. J. Chem., 1982, 35, 1913)

RMN (CDCl₃) δ:

1,22 (3H, d, J=7Hz), 1,45-1,73 (1H, m), 1,95-2,28 (1H, m), 2,34-2,83 (3H, m), 3,32-3,58 (m, forma ceto), 4,19 (s amplo, OH, forma enol, variável com concentração), 5,5 (s, forma enol)

Descrição 12

(±) 4-Etil-1,3-ciclohexanediona (D12)

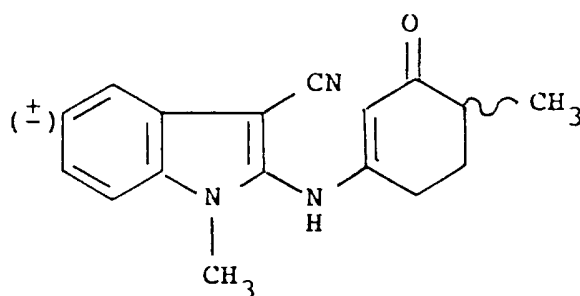


(D12)

O composto do título (D12) foi preparado a partir de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona e iodeto de etilo usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 11. O produto foi usado na preparação de D14 sem posterior purificação.

Descrição 13

(±) 2-[(4-Metil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)amino]-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D13)



(D13)

O composto do título (D13) foi preparado a partir de intermediários D₃ e D₁₁ com um rendimento de 61% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 1.

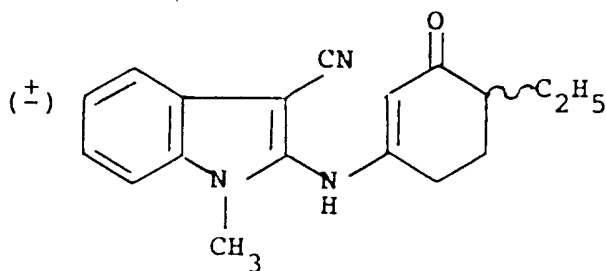
p.f. 194-5° (acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ:

1,15 (3H, d, J=11Hz), 1,68-1,95 (1H, m), 2,02-2,20 (1H, m), 2,23-2,43 (1H, m), 2,50-2,80 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,99 (1H, s), 7,10-7,50 (4H, m), 7,58-7,69 (1H, m)

Descrição 14

(±) 2-[(4-Etil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)amino]-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D14)



(D14)

O composto do título (D14) foi preparado a partir de intermediários D3 e D12 com um rendimento de 61% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 1. O produto foi purificado por cromatografia luminosa em sílica para cromatografia de placa delgada com eluição por diclorometano/acetato de etilo.

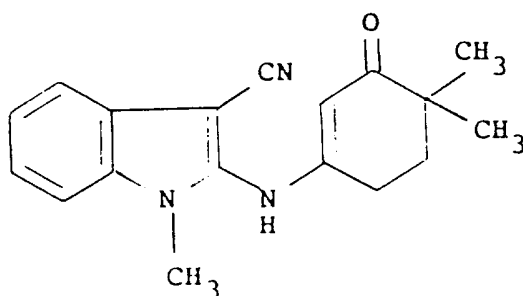
p.f. 205-6° (metanol)

RMN (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J=8,5Hz), 1,30-1,58 (1H, m), 1,71-1,99 (2H, m), 2,05-2,28 (2H, m), 2,57-2,77 (2H, m), 3,60 (3H, s), 5,02 (1H, s), 7,17-7,49 (4H, m), 7,55-7,71 (1H, m)

Descrição 15

2-[(4,4-Dimetil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)amino]-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D15)



(D15)

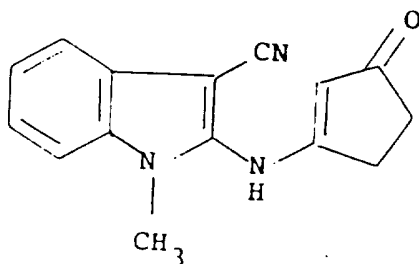
O composto do título (D15) foi preparado a partir do intermediário D3 e 4,4-dimetil-1,3-ciclohexanediona (K. Katsuura, K. Yamaguchi, S. Sakai and K. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 1518) com um rendimento de 86% usando um processo semelhante ao descrito na descrição 1.

RMN (CDCl₃) δ:

0,83 (6H, s), 1,60 (2H, t, J=6Hz), 2,39 (2H, t, J=6Hz), 3,31 (3H, s), 4,59 (1H, s), 6,88-7,12 (3H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 8,76 (1H, s amplo).

Descrição 16

1-Metil-2-[(3-oxo-1-ciclo-penten-1-il)amino]-1H-indole-3-carbonitrilo (D16)



(D16)

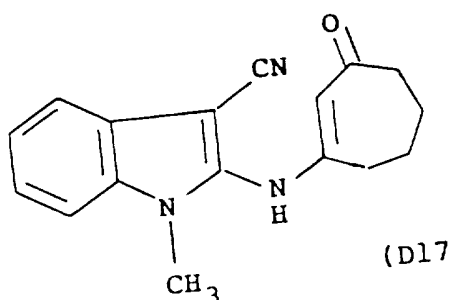
O composto do título (D16) foi preparado a partir do intermediário D3 e 1,3-ciclopropanediona com um rendimento de 61% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 1. O produto foi obtido sob a forma de um sólido.

RMN (D_6 DMSO) δ :

2,23-2,47 (2H, m), 2,74-2,93 (2H, m), 3,71 (3H, s), 5,09 (1H, m), 7,20-7,45 (2H, m), 7,51-7,72 (2H, m), 10,22 (1H, s amplo).

Descrição 17

1-Metil-2-[(3-oxo-1-ciclohepten-1-il)amino]-1H-indole-3-carbonitrilo (D17)



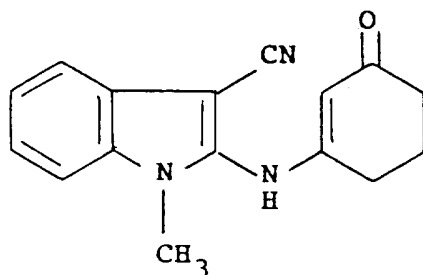
O composto do título (D17) foi obtido durante a preparação do composto E16 tal como foi descrito no Exemplo 16.

RMN (D_2O , DMSO) δ :

1,76-2,10 (4H, m), 2,48-2,65 (2H, m), 2,70-2,94 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,91 (1H, s), 7,12-7,50 (3H, m), 7,53-7,68 (1H, m), 8,80-9,09 (1H, s amplo).

Descrição 18

1-Metil-2-[(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)amino]-1H-indole-3-carbonitrilo (D18)



(D18)

O composto do título (D18) foi preparado a partir do intermediário D3 e 1,3-ciclohexanediona com um rendimento de 60% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 1. O produto foi recristalizado a partir de acetato de etilo.

P.f. 239-41°.

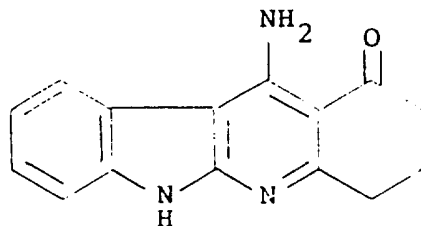
RMN (CDCl₃) δ:

2,02-2,19 (2H, m), 2,30-2,46 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,63 (3H, s), 5,04 (1H, s), 6,64 (1H, s amplo), 7,22-7,42 (3H, m), 7,60-7,75 (1H, m).

~~Handwritten signature~~

Exemplo 1

11-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E1)



(E1)

O composto do título (E1) foi preparado a partir do intermediário DB com um rendimento de 91% usando um processo semelhante ao descrito em EP 0249301A (Exemplo 1, processo alternativo) por tratamento com anisole, ácido trifluoroacético e ácido sulfúrico concentrado à temperatura ambiente. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco.

p.f. > 300°

RMN (D_2O , DMSO) δ :

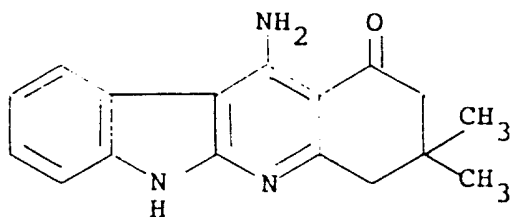
2,05-2,20 (2H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 7,28-7,60 (3H, m mais 1H s amplo), 8,40 (1H, d, J=8Hz), 9,50-9,89 (1H, s amplo), 11,93 (1H, s).

Encontrados: C, 71,50; H, 5,45; N, 16,39%

$C_{15}H_{13}N_3O$ requiere: C, 71,70; H, 5,21; N, 16,72%

Exemplo 2

11-Amino-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-guinindolin-1-ona (E2)



(E2)

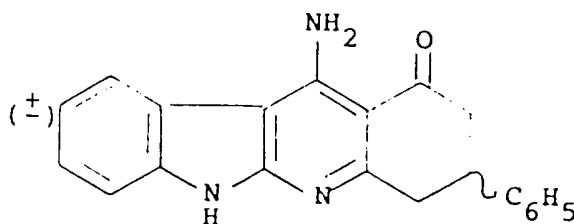
O composto do título (E2) foi preparado a partir do intermediário D9 usando um processo semelhante ao descrito em EP 0249301A (Exemplo 1, processo alternativo) por tratamento com anisole, ácido trifluoroacético e ácido sulfúrico à temperatura ambiente. O produto foi obtido sob a forma de um sólido.

RMN (D_6 DMSO) δ :

1,20 (6H, s), 2,60 (2H, s), 3,06 (2H, s), 7,25-7,90 (3H, m mais 1H, s amplo), 8,38-8,53 (1H, m), 9,50-10,05 (1H, s amplo), 12,30 (1H, s).

Exemplo 3

(±) 11-Amino-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E3)



(E3)

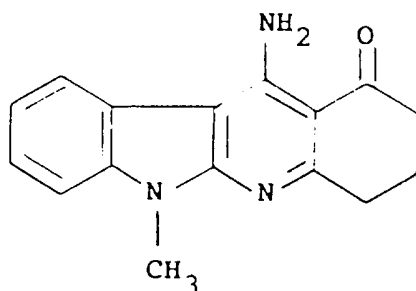
O composto do título (E3) foi preparado a partir do intermediário D10 com um rendimento de 95% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1. Obteve-se uma amostra analítica por ebulição do sólido em metanol, recolhendo o sólido e por secagem in vacuo. p.f. >300°.

RMN (D_6 DMSO) δ :

2,77-2,93 (1H, m), 2,99-3,72 (4H, m), 7,20-7,70 (9H, m), 8,38-8,51 (1H, m), 9,46-9,88 (1H, s amplo), 12,03 (1H, s).

Encontrados: C, 76,68; H, 5,25; N, 12,86%

$C_{21}H_{17}N_3O$ requiere: C, 77,04; H, 5,23; N, 12,84%.

Exemplo 411-Amino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-guinindolin-1-ona (E4)

(E4)

Uma suspensão de composto E1 (8,48 g, 32 mM) em dimetilformamida seca (95 ml) foi adicionada gota a gota a uma suspensão agitada de hidreto de sódio a 80% (35,2 mM) em dimetilformamida (35 ml) a 0° sob N₂. Após 1/4 hora, adicionou-se gota a gota iodeto de metilo (5,33 g, 37,5 mM), e a solução foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. A solução foi então vertida para água e extraída duas vezes com diclorometano. A fase orgânica combinada foi lavada bem com água, seca (Na₂SO₄) e evaporada para dar origem a um sólido (9,71 g). A recristalização a partir do metanol proporcionou o composto do título (E4) (6,08 g; 68%) sob a forma de um sólido esbranquiçado. p.f. 145-6U.

RMN (CDCl₃)

2,06-2,23 (2H, m), 2,63-2,80 (2H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,90 (3H, s), 7,20-7,51 (3H, m), 7,80 (1H, d, j=8Hz).

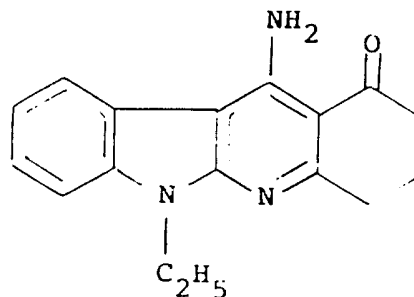
Encontrados: C, 72,32; H, 5,82; N, 15,74%

C₁₆H₁₅N₃O requiere: C, 72,43; H, 5,70; N, 15,84%

Alternativamente, o exemplo E4 pode ser preparado utilizando o intermediário D18, empregando um processo semelhante ao descrito na Descrição 5.

Exemplo 5

11-Amino-6-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona(E5)



(E5)

O composto do título (E5) foi preparado a partir do composto E1 e iodeto de etilo com um rendimento de 66% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 4. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 178-9°.

RMN (CDCl₃) δ:

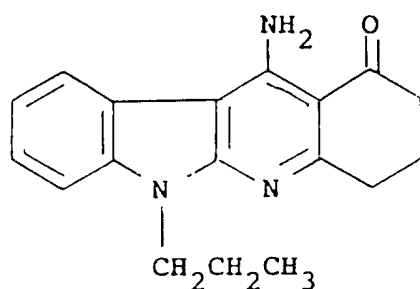
1,42 (3H, t, J=7,5Hz), 2,02-2,26 (2H, m), 2,58-2,60 (2H, m), 3,00-3,23 (2H, m), 4,49 (2H, q, J=7,5Hz), 7,20-7,53 (3H, m), 7,70-7,90 (1H, m).

Encontrados: C, 73,51; H, 6,44; N, 15,07%

C₁₇H₁₇N₃O requiere: C, 73,10; H, 6,13; N, 15,04%

Exemplo 6

11-Amino-6-n-propil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E6)



(E6)

O composto do título (E6) foi preparado a partir do composto E1 e 1-iodopropano com um rendimento de 39% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 4. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 148-9°.

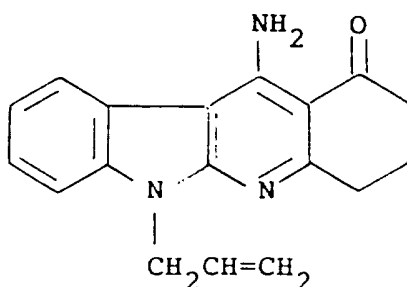
RMN (CDCl₃) δ:

0,98 (3H, t, J=7,5Hz), 1,74-2,02 (2H, m), 2,05-2,27 (2H, m), 2,56-2,80 (2H, m), 3,01-3,22 (2H, m), 4,36 (2H, t, J=7,5Hz), 7,18-7,55 (3H, m), 7,73-7,90 (1H, m).

Encontrados: C, 73,81; H, 6,61; N, 14,29%
C₁₈H₁₉N₃O requiere: C, 73,69; H, 6,53; N, 14,32%

Exemplo 7

11-Amino-6-(2-propenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E7)



(E7)

O composto do título (E7) foi preparado a partir do composto E1 e 3-bromopropeno com um rendimento de 42% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 4. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 132-3°.

RMN (CDCl_3) δ :

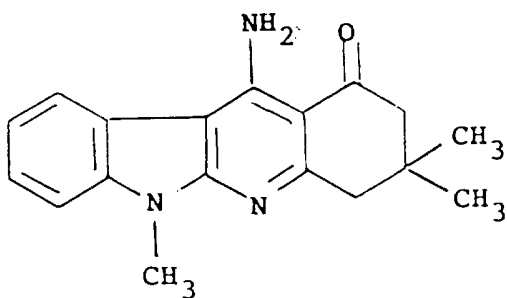
2,04-2,27 (2H, m), 2,56-2,80 (2H, m), 2,96-3,23 (2H, m), 4,90-5,30 (4H, m), 5,89-6,15 (1H, m), 7,20-7,50 (3H, m), 7,70-7,90 (1H, m).

Encontrados: C, 74,01; H, 5,72; N, 14,28%

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ requiere C, 74,20; H, 5,80; N, 14,42%

Exemplo 8

11-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-3,3,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona (E8)



(E8)

O composto do título (E8) foi preparado a partir do composto E2 com um rendimento de 44% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 4. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 198-200°.

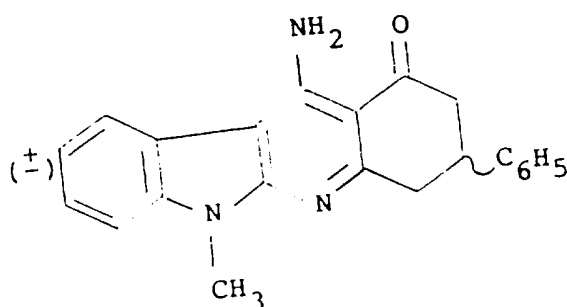
RMN (CDCl₃) δ:

1,13 (6H, s), 2,57 (2H, s), 3,00 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,21-7,50 (3H, m), 7,76-7,87 (1H, m).

Encontrados:	C, 73,80; H, 6,87; N, 14,07%
C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O requiere:	C, 73,69; H, 6,53; N, 14,32%

Exemplo 9

(±) 11-Amino-6-metil-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E9)



(E9)

O composto do título (E9) foi preparado a partir do composto E3 com um rendimento de 50% usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 4. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 205-6°.

RMN (CDCl₃) δ:

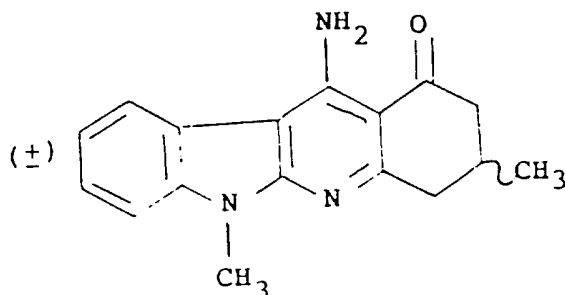
2,87-3,08 (2H, m), 3,26-3,65 (3H, m), 3,92 (3H, s), 7,21-7,55 (8H, m), 7,80-7,90 (1H, m).

Encontrados: C, 77,21; H, 5,53; N, 12,32%

C₂₂H₁₉N₃O requiere: C, 77,40; H, 5,61; N, 12,31%

Exemplo 10

(±) 11-Amino-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E10)



(E10)

O composto do título foi preparado a partir do intermediário D4 com um rendimento de 34,5% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 5 (Método A). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco. p.f. 216-7°.

RMN (CDCl₃)δ:

1,09-1,24 (3H, m), 2,21-2,47 (2H, m), 2,50-3,30 (3H, m), 3,89 (3H, s), 7,20-7,32 (1H, m), 7,32-7,50 (2H, m), 8,09-8,21 (1H, m).

Encontrados:

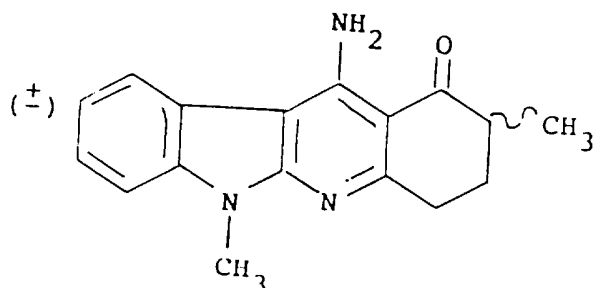
C, 73,35; H, 6,28; N, 15,05%

C₁₇H₁₇N₃O requiere:

C, 73,10; H, 6,13; N, 15,04%

Exemplo 11

(±) 11-Amino-2,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona
(E11)



(E11)

Método A

O composto do título (E11) foi preparado a partir do intermediário D 13 com um rendimento de 41% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 6. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco p.f. 155-6,5°. O produto pode também ser purificado por meio de preparação do sal tratando seguindo-se libertação da base livre.

RMN (CDCl₃) δ:

1,31 (3H, d, J=11Hz), 1,80-2,03 (1H, m), 2,11-2,30 (1H, m),
2,55-2,78 (1H, m), 3,04-3,31 (2H, m), 3,90 (3H, s), 7,21-7,53
(3H, m), 7,73-7,89 (1H, m)

Encontrados: C, 73,16; H, 6,14; N, 15,02%

C₁₇H₁₇N₃O requiere: C, 73,10; H, 6,13; N, 15,04%

A mistura racêmica obtida foi separada nos dois enantiômeros pela utilização de CLEP analítica usando as condições que se seguem:

Coluna: Quiral-A.G.F. 4,0x100mm; ID = 18RC

Eluente: 20/80 CH₃OH/tampão fosfato aquoso 0,02M com pH 7,0.

Fluxo: 1,0 ml/min.

Deteção: U.V. a 278 nm.

Os tempos de retenção dos enantiômeros nestas condições foram de 34,0 e 42,2 minutos respectivamente.

Método B

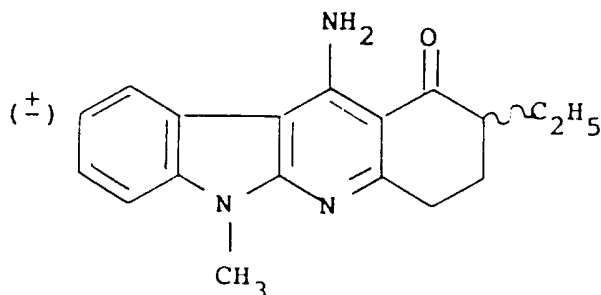
A uma solução do composto E4 (0,50 g, 1,88 mM) em tetrahidrofurano seco (17 ml) a -78° e sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se mono diisopropilamida de lítio (tetrahidrofurano) (3 ml, 3,8 mM, solução 1,5 M) durante um período de 10 minutos. O todo foi agitado a -78° durante 45 minutos adicionais antes de se adicionar iodeto de metilo (0,12 ml, 1,88 mM). O todo foi mantido a esta temperatura durante 1 hora adicional antes do banho de arrefecimento ser removido. Após 30 minutos adicionais adicionou-se água (30 ml) e o produto foi extraído para diclorometano (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução salina (50 ml), seca (Na₂SO₄) e evaporada até à secura para dar origem ao composto do título (E11) (0,47 g, 89%) o qual participou na preparação de E15 sem purificação posterior.

RMN (CDCl₃) δ:

1,31 (3H, d, J=11Hz), 1,80-2,01 (1H, m), 2,11-2,30 (1H, m), 2,54-2,77 (1H, m), 3,05-3,30 (2H, m), 3,89 (3H, s), 7,20-7,52 (3H, m), 7,72-7,88 (1H, m).

Exemplo 12

(±) 11-Amino-2-etil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6H-quinindolin-1-ona (E12)



(E12)

O composto do título (E12) foi preparado a partir do intermediário D14 com um rendimento de 66% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 6. O produto foi obtido sob a forma de um sólido amarelo claro.

p.f. 129-131° (acetato de etilo-éter de petróleo (60-80)).

RMN (CDCl₃) δ:

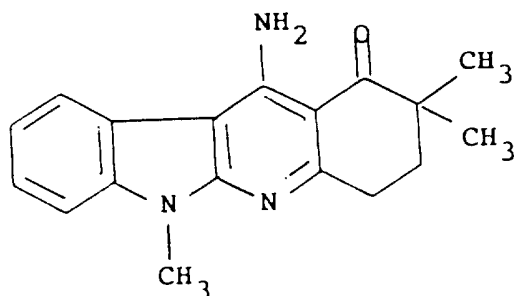
1,06 (3H, t, J=7Hz), 1,50-1,75 (1H, m), 1,00-2,13 (2H, m), 2,16-2,35 (1H, m), 2,38-2,57 (1H, m), 1,98-3,33 (2H, m), 3,89 (3H, s), 7,21-7,50 (3H, m), 7,71-7,88 (1H, m)

Encontrados: C, 73,87; H, 6,72; N, 14,09%

C₁₈H₁₉N₃O requerida: C, 73,69; H, 6,53; N, 14,32%

Exemplo 13

11-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona (E13)



(E13)

O composto do título (E13) foi preparado a partir do intermediário D15 com um rendimento de 53% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 6. A cristalização a partir de metanol deu origem ao composto do título (E13) com um rendimento de 53% sob a forma de um sólido amarelo claro.

p.f. 188-9°

RMN (CDCl₃) δ:

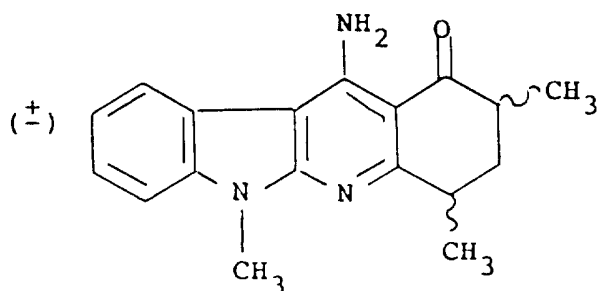
1,29 (6H, s), 2,00 (2H, t, J=6Hz), 3,19 (2H, J=6Hz), 3,89 (3H, s), 7,21-7,35 (1H, m), 7,36-7,52 (2H, m), 7,72-7,87 (1H, m).

Encontrados: C, 73,61; H, 6,59; N, 14,36%

C₁₈H₁₉N₃O requiere: C, 76,69; H, 6,53; N, 14,32%

Exemplo 15

(±) 11-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,4,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona (E15)



(E15)

A uma solução de composto E11, (método B) (0,47 g, 1,68 mM) em tetrahydrofurano seco (20 ml) sob uma atmosfera de azoto e a -78° adicionou-se gota a gota mono diisopropilamida de lítio (tetrahydrofurano) (2,6 ml, 3,7 mM, solução 1,5M) durante um período de 5 minutos. O todo foi então agitado a -78° durante mais 30 minutos seguindo-se a -40° durante 30 minutos. Após re-arrefecimento até -78° , adicionou-se gota a gota durante 2 minutos iodeto de metilo (0,1 ml, 1,68 mM) em THF seco (5 ml). O todo foi agitado a esta temperatura durante 10 minutos adicionais, antes do banho de arrefecimento ser removido e o todo ser deixado aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se então água (50 ml) e o produto foi extraído para diclorometano (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução salina (50 ml), seca (Na_2SO_4) e evaporada até à secura para dar origem a um produto cru (0,50 g). O produto foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica para cromatografia de placa delgada com eluição com éter de petróleo (60-80)/acetato de etilo para dar origem ao composto do título (E15) (0,22 g, 44%) R_f 0,47 (SiO_2 , 30% acetato

de etilo, 70% éter de petróleo (60-80)) o qual foi convertido no sal tartrato (0,18 g).

p.f. 206-11° (etanol).

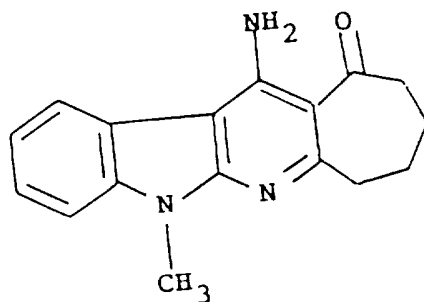
RMN (D_6 DMSO) δ :

1,19 (3H, d, J=7Hz), 1,41 (3H, d, J=7Hz), 1,81-2,09 (2H, m), 2,69-2,91 (1H, m), 3,05-3,28 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,31 (tartrato), 7,05-7,47 (2H, m, mais singlet amplo 1H), 7,48-7,62 (1H, m), 8,23-8,39 (1H, m), 9,68 (1H, s amplo).

MS medido 293,1573, calculado para $C_{18}H_{19}N_3O$ 293,1528.

Exemplo 16

12-Amino-7-metil-ciclohepta[5,6]pirido[2,3-b]indol-1-ona (E16)



(E16)

A uma solução do intermediário D3 (32,2 mM) e ácido para-toluenessulfônico (0,53 g, 2,78 mM) em tolueno (200 ml), aquecida sob refluxo vigoroso com remoção de água, adicionou-se gota a gota durante um período de 1/2 hora, 1,3-cicloheptadiona (3,01 g, 23,9 mM) (CA, 101, 151464j) dissolvida em tolueno (50 ml). Após 3/4 hora adicionais deixou-se a solução arrefecer sendo vertida para uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio.

- 60 -

A camada de tolueno foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo contendo ca. de 5% de metanol (x3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca (Na_2SO_4) e evaporada até à secura para proporcionar um óleo castanho contendo uma mistura de compostos. A cromatografia (SiO_2 , diclorometano/acetato de etilo) proporcionou o composto do título (E16) (1,78 g, 27%) Rf 0,57 (SiO_2 diclorometano:acetato de etilo 2:1) sob a forma de um sólido amarelo claro, p.f. 124-6° (acetato de etilo-éter de petróleo 60-80).

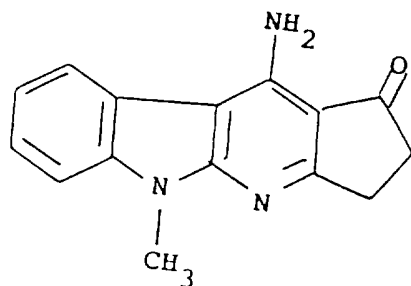
Foi também isolado por cromatografia [(3-oxo-1-ciclohepten-1-il)amino]-1-metil-1H-indole-3-carbonitrilo (D17) (1,30 g, 20%) Rf 0,19 (SiO_2 , diclorometano:acetato de etilo 2:1). Este intermediário pode ser convertido no composto do título (E16) usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 6.

RMN (CDCl_3) δ :

1,77-2,10 (4H, m), 2,78-2,94 (2H, m), 3,12-3,30 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,90-7,60 (5H, m), 7,77-7,90 (1H, m).

Exemplo 17

10-Amino-5-metil-ciclopenta[5,6]pirido[2,3-b]indol-1-ona (E17)



(E17)

O composto do título (E17) foi preparado a partir do intermediário D16 com um rendimento de 60% usando um processo semelhante ao descrito na Descrição 6. p.f. 279-80°.

RMN (CDCl₃) δ:

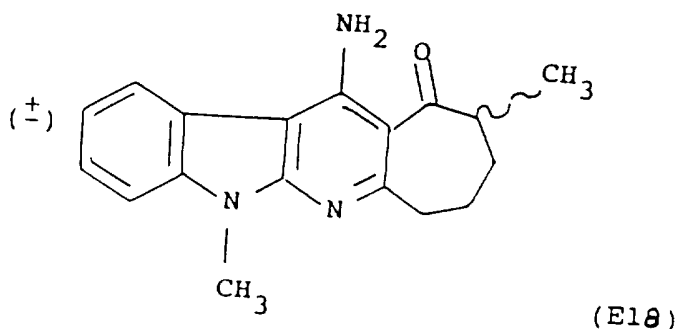
2,67-2,84 (2H, m), 3,07-3,25 (2H, m), 3,91 (3H, s), 6,10-7,15 (2H, s amplo), 7,20-7,56 (3H, m), 7,72-7,88 (1H, m).

Encontrados: C, 71,72; H, 5,47; N, 16,68%

C₁₅H₁₃N₃O require: C, 71,70; H, 5,21; N, 16,72%

Exemplo 18

(±) 12-Amino-2,7-dimetil-ciclohepta[5,6]pirido[2,3-b]-indol-1-ona (E18)



O composto do título (E18) foi preparado a partir do composto E16 usando um processo semelhante ao descrito no Exemplo 11 (Método B).

EM: Medido 293,1526, calculado para C₁₈H₁₉N₃O 293,1528.

Dados Farmacológicos

Processo de Geller-Seifter

Foram avaliadas potenciais propriedades ansiolíticas usando o processo de Geller-Seifter baseado no descrito originalmente por Geller and Seifter (1960) *Psychopharmacologia*, 1, 482-492. Este processo revelou ser selectivo em relação a drogas com propriedades ansiolíticas (Cook and Sepinwall (1975) "Mechanism of Action of Benzodiazepines" ed. Costa, E. and Greengard, P., Raven Press, New York, pp. 1-28).

São treinados ratos num esquema de intervalo variável de 30 segundos (VI30) para pressionarem uma alavanca a fim de obterem um prémio alimentar. Sessões de 3 minutos do esquema VI30 alternado com um esquema de 3 minutos (FR5) em que cada 5ª pressão da alavanca é seguida pela apresentação de uma pílula alimentar a par de um choque suave na pata de 0,2 segundo. A amplitude do choque é ajustado para cada rato a fim de dar origem a taxas de resposta equivalentes. O estudo total consiste em componentes VI e FR e dura 30 minutos. Os ratos tipicamente respondem com elevadas taxas de pressão da alavanca sob o esquema VI30 e com ratos com baixas taxas de resposta sob a sessão FR5 de "conflito". As drogas ansiolíticas aumentam as taxas de resposta suprimida dos ratos submetidos a sessões de "conflito".

O composto é administrado intraperitonealmente ou oralmente a grupos de 6-16 ratos 30 minutos (via intraperitoneal) ou 60 minutos (via oral) antes do teste.

Os resultados são expressos como o aumento percentual na raiz quadrada do número total de pressões da alavanca nas sessões FR5 de "conflito". A transformação da raiz quadrada é

necessária para normalizar os dados para a análise estatística usando métodos paramétricos. Uma alteração na raiz quadrada do VI pode indicar efeitos não específicos da droga isto é estimulação ou sedação.

Resultados do Teste

Os compostos que se seguem revelaram actividade nos testes anteriores tal como é detalhado no Quadro 1.

Quadro 1

<u>Composto</u>	<u>Dose</u> <u>mg/kg</u>	<u>aumento da resposta</u> <u>na sessão de "conflito"</u>
E1	20 p.o.	+16%
E4	20 p.o.	+29%
E5	20 p.o.	+29%
E6	20 p.o.	+17%
E7	20 p.o.	+16%
E10	20 p.o.	+17%
E11	20 p.o.	+52%
E12	20 p.o.	+33%
E13	20 p.o.	+21%
E16	20 p.o.	+11%
E17	100 p.o.	+37%

Ligação de [³⁵S]-TBPS às membranas do cortex cerebral do rato in vitro

[³⁵S]-TBPS marca um sítio em ou próximo da porção do canal Cl⁻ do complexo GABA_A/BDZ/canal Cl⁻. Os estudos da bibliografia

revelaram que a ligação de [³⁵S]-TBPS se relaciona directamente com a permeabilidade do canal Cl⁻ (por exemplo Concas et al, 1988). Agentes ansiolíticos tais como benzodiazepinas e barbitúricos inibem alostéricamente a ligação, enquanto que os agentes ansiogénicos (por exemplo agonistas inversos da benzodiazepina) potenciam a ligação.

A modulação da ligação [³⁵S]-TBPS é medida por um método semelhante ao de Gee et al (1986).

Cortex cerebrais de ratos armazenados foram homogenizados em 20 volumes de sucrose 0,32M e centrifugados a 1.000 g durante 20 minutos (4°C). O produto flutuante foi removido e recentrifugado a 50.000 g (4°C, 20 minutos). A pílula P₂ foi então suspensa em 20 volumes de tampão citrato Tris (pH 7,1) e centrifugada a 50.000 g (4°C, 20 minutos). Este passo de lavagem foi repetido três vezes e a pílula foi finalmente re-suspensa em 20 volumes de tampão e armazenada a -70°C antes da utilização.

A suspensão de tecido (50µl) foi incubada (25°C, 120 minutos) com [³⁵S]-TBPS em tampão citrato Tris (pH 7,1) contendo NaCl 0,2M e 5 x 10⁻⁴M GABA. A ligação não-específica foi medida na presença de picrotoxina 10⁻⁴M. Concentrações variadas das drogas do teste (concentração final 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ e 10⁻⁴) foram adicionadas num volume de 50µl. O volume total do ensaio foi de 500µl. A incubação foi interrompida por filtração rápida usando um aparelho para colheitas de células de Skatron e a radioactividade foi medida por meio de espectrometria de cintilação líquida. CI₅₀'s foram calculados como a concentração da droga do teste capaz de inibir 50% da ligação específica.

Concas A. et al., (1988) J. Neurochem. 51(6), 1868-1876. Gee K.W. et al., (1986) Mol. Pharmacol. 30, 218-225.

Os resultados são indicados no Quadro 2.

Quadro 2

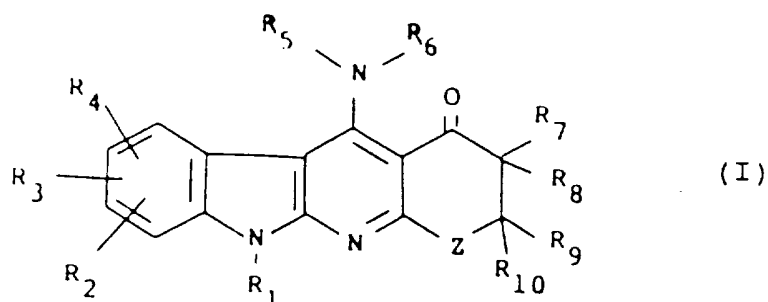
<u>Composto</u>	<u>[³⁵S]-TBPS</u> <u>CI₅₀ - μM</u>
E5	7,5 ⁺
E6	3,6 ⁺
E7	1,9 [*]
E8	4,4 ⁺
E11	1,2 [*] (n=2)
E12	1,4 [*]
E13	1,7 [*] (n=2)
E14	1,0 [*]
E15	3,8 [*] (n=2)
E16	3,3 [*]

* realizado na presença de GABA

+ realizado na ausência de GABA

Reivindicações

18. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que:

R₁ é hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo ou C₂₋₆ alquinilo;

R₂, R₃ e R₄ são seleccionados independentemente de entre hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcóxicarbonilo, C₁₋₆ alquiltio, hidroxilo, C₂₋₇ alcanoilo, cloro, fluoro, trifluorometilo, nitro, amino substituído facultativamente por um ou dois grupos de C₁₋₆ alquilo ou por C₂₋₇ alcanoilo, ciano, carbamoilo e carboxi, e fenilo, fenil C₁₋₄ alquilo ou fenil C₁₋₄ alcoxi em que qualquer porção fenilo é substituída facultativamente por qualquer um destes grupos;

R₅ e R₆ são seleccionados independentemente de entre hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₁₋₇ alcanoilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, di(C₁₋₆ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo, 3-oxobutilo, 3-hidroxibutilo, e fenilo, fenil-C₁₋₄ alquilo, benzoilo, fenil-C₂₋₇ alcanoilo ou benzenossulfonilo sendo qualquer uma das porções fenilo

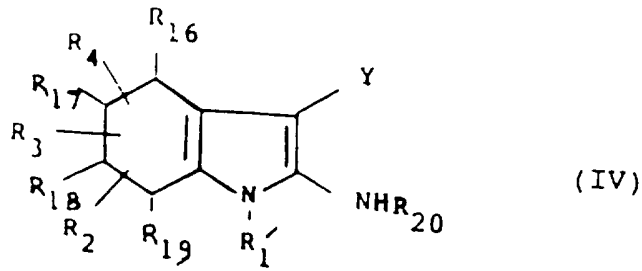
substituída facultativamente por um ou dois halogénios, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, CF_3 , amino ou carboxi, ou R_5 e R_6 em conjunto são C_{2-6} polimetileno interrompido facultativamente por oxigénio ou NR_{11} em que R_{11} é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo substituído facultativamente por hidroxi;

R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, C_{1-8} alquilo substituído facultativamente por um ou dois grupos hidroxi, oxo, C_{1-4} alcoxi, halogénio ou CF_3 , C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquilo, C_{2-7} alcanóilo, C_{2-6} alquenilo ou C_{2-6} alquinilo, sendo também substituídos facultativamente por um, dois ou três átomos de halogénio ou C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo substituído facultativamente por um ou dois halogénios ou grupos C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquenil- C_{1-4} alquilo em que o anel cicloalquenilo é substituído facultativamente por um ou dois halogénios ou grupos C_{1-4} alquilo, e fenilo substituído facultativamente por um ou dois halogénios, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, CF_3 , amino ou carboxi,

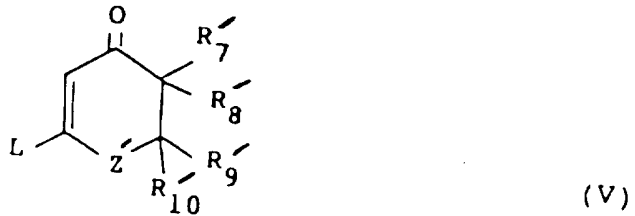
ou R_7 ou R_8 em conjunto e/ou R_9 e R_{10} em conjunto são C_{3-6} polimetileno substituído facultativamente por C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquenilo; e

Z é $(CR_{14}R_{15})_n$ onde n é 0, 1 ou 2 e R_{14} e R_{15} são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{2-6} alquenilo,

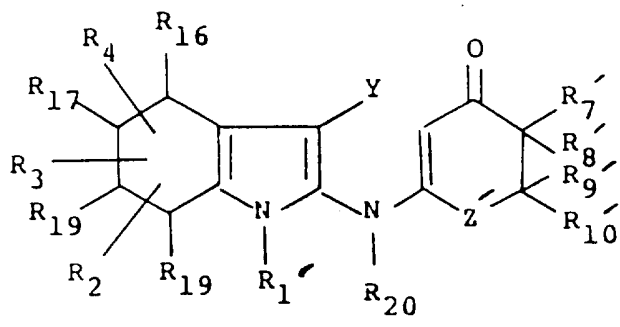
caracterizado por compreender a condensação de um composto com a fórmula (IV):



com um composto com a fórmula (V):



em que R_1' é R_1 tal como foi definido na fórmula (I) ou um grupo protector de N, R_2 , R_3 e R_4 são tal como foram definidos na fórmula (I), R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um deles hidrogénio ou R_{16} e R_{17} , e R_{18} e R_{19} em conjunto representam uma ligação, L é um grupo separável, Y é um grupo CN ou CDL_1 , onde L_1 é um grupo separável, R_{20} é hidrogénio ou um grupo protector de N e R_7' , R_8' , R_9' , R_{10}' e Z' são R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z respectivamente, tal como foi definido na fórmula (I) ou um grupo convertível em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z, respectivamente, para dar origem a um intermediário enamina acíclica com a fórmula (VI):



(VI)

em que Y, R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₁₆' , R₁₇' , R₁₈' , R₁₉' e R₂₀' são tal como foram definidos na fórmula (IV) e R₇' , R₈' , R₉' , R₁₀' e Z' são tal como foram definidos na fórmula (V); e em seguida, facultativamente ou tal como seja necessário, e em qualquer ordem apropriada; a ciclização do intermediário enamina, a separação quaisquer enantiómeros, a conversão de R₂₀' quando hidrogénio num grupo protector de N, a conversão de R₇' , R₈' , R₉' , R₁₀' e Z' em R₇ , R₈ , R₉ , R₁₀ e Z, respectivamente, quando Y é um grupo COL₁, a conversão do grupo hidroxil resultante num grupo separável e a reacção deste último com um composto HNR₅R₆, a remoção de qualquer grupo protector de N R₁' , a remoção de qualquer grupo protector de N R₂₀' , a conversão de R₁₆' , R₁₇' , R₁₈' e R₁₉' quando hidrogénio a duas ligações, a interconversão de R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₅' , R₆' , R₇' , R₈' , R₉' , R₁₀' ou Z e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável do composto com a fórmula (I).

28. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que R₂' , R₃' e R₄' são hidrogénio.

38. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável, em que R_5 é hidrogénio e R_6 é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R_1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo ou prop-2-enilo.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R_7 é hidrogénio, metilo ou etilo e R_8 é hidrogénio ou metilo.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R_9 é hidrogénio ou metilo e R_{10} é hidrogénio, metilo ou fenilo.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que n em Z é 1 ou 2, R_{14} é hidrogénio e R_{15} é hidrogénio ou metilo.

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como é definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que n em Z é 1.

9a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) que é:

1-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-6-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-6-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-6-n-propil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-6-(2-propenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-3,3,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-6-metil-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-2,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(+) 11-amino-2,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(-) 11-amino-2,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-2-etil-6-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

11-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-2,2,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-6-metil-2-(2-propinil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-quinindolin-1-ona,

(±) 11-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-2,4,6-trimetil-6H-quinindolin-1-ona,

12-amino-7-metil-ciclo-hepta[5,6]pirido[2,3-b]indol-1-ona,

10-amino-5-metil-ciclopenta[5,6]pirido[2,3-b]indol-1-ona ou

(±) 12-amino-2,7-dimetil-ciclo-hepta[5,6]pirido[2,3-b]indol-1-ona,

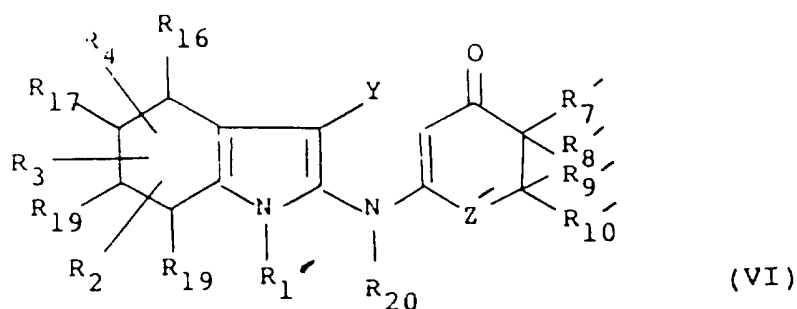
ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um dos compostos anteriores.

10â. - Método para o tratamento da ansiedade ou depressão em mamíferos, caracterizado por se administrar a um mamífero um composto com a fórmula (I) tal como foi definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal por dia.

11â. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um

composto com a fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

123.- Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender a ciclização de um intermediário enamina acíclico de fórmula (VI):

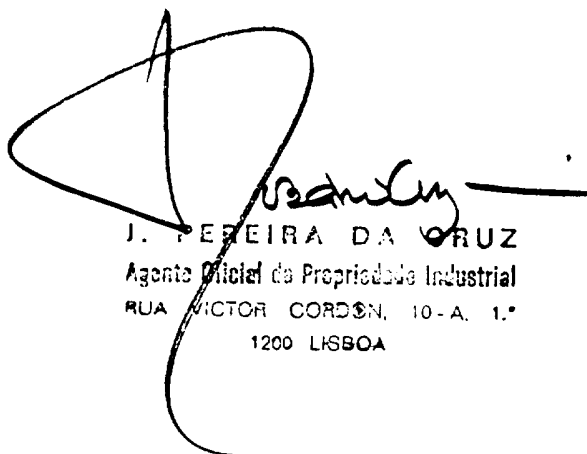


em que R_1' é R_1 , tal como definido na reivindicação 1, ou um grupo protector de N; R_2 , R_3 e R_4 são tal como definidos na reivindicação 1; R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada um hidrogénio, ou R_{16} e R_{17} , e R_{18} e R_{19} , em conjunto, representam uma ligação; Y é um grupo CN ou COL_1 , onde L_1 é um grupo separável; R_{20} é hidrogénio ou um grupo protector de N; e R_7' , R_8' , R_9' , R_{10}' e Z' são R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z, respectivamente, como definido na reivindicação 1, ou um grupo convertível em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z; e em seguida, facultativamente ou tal como seja necessário, e em qualquer ordem apropriada, a ciclização do intermediário enamina, a separação de quaisquer enantiómeros, a conversão de R_{20} quando hidrogénio num grupo protector de N, a conversão de R_7' , R_8' , R_9' , R_{10}' e Z' em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e Z, respectivamente, quando Y é um grupo COL_1 , a

conversão do grupo hidroxil resultante num grupo separável e a reacção deste último com um composto HNR_5R_6 , a remoção de qualquer grupo R_1 protector de N, a remoção de qualquer grupo R_{20} protector de N, a conversão de R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} quando hidrogénio em duas ligações, a interconversão de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ou Z e/ou a formação de um sal farmacêuticamente aceitável do composto com a fórmula (I).

Lisboa, 7 de Dezembro de 1989

O ADJUNTO



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDEN, 10-A, 1.^o
1200 LISBOA