



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2/3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)	
98.101 G				
Requerente (71): ADIR ET COMPAGNIE, francesa, industrial, com sede em 1, Rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex, França				
Inventores (72): JEAN LEVY, JEAN YVES LARONZE e MICHELLE DEVISSAGUET				
Reivindicação de prioridade(s) (30)		Figura (para interpretação do resumo)		
Data do pedido	País de Origem			N.º de pedido
27.06.1990	FR			90.08094
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS 1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO[4,5- -b]INDOIS E 1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β - -CARBOLINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMA- CÊUTICAS QUE OS CONTÊM"				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um processo para a preparação de novos rivados de fórmula geral (I)				

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

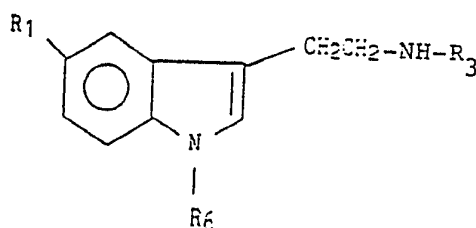
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

2

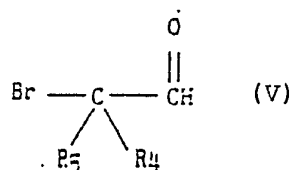
assim como dos seus isómeros, diastereoisómeros e enantiómeros, e dos seus sais de adição com um ácido ou uma base inorgânica ou orgânica aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

- quer se fazer reagir uma triptamina substituída de fórmula geral



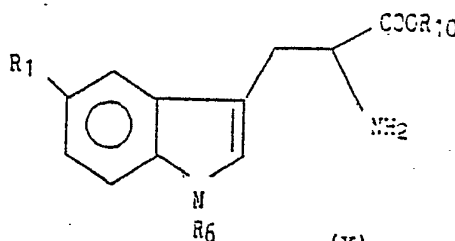
(IV)

com um aldeído de fórmula geral



(V)

- ou se fazer reagir um triptofano substituído de fórmula geral



(X)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

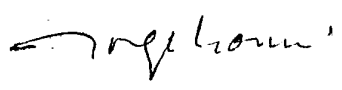


INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
Resumo (continuação) (57) 3			
com uma cetona de fórmula geral $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_5 - \text{C} - \text{R}_6 \end{array} \quad (\text{XI})$ Aplicação em farmácia como medicamentos.  (Dr. Jorge Garin)			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

5

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS 1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDRO-AZEPINO[4,5-b]INDOIS E 1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indois e 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas.

Os 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indois mencionados na técnica anterior são completamente diferentes dos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, nenhum deles possuindo simultaneamente um grupo hidroxil, alcoxi ou acetoxi na posição 5 com um ou dois substituintes na posição 6.

Alguns 5-hidroxil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indois estão descritos na literatura (FR 1524830) como possuindo propriedades antitússicas.

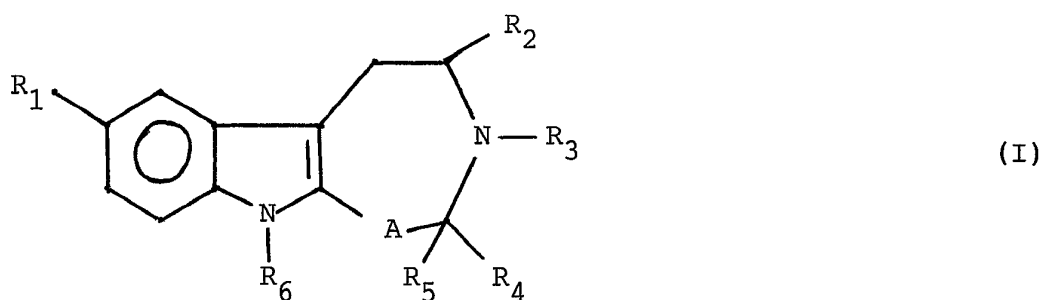
Mais geralmente, os 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indois são frequentemente descritos como sendo neurolépticos, antidepressores, sedativos, tranquilizantes e como meio de tratamento das perturbações vasculares cerebrais (patentes de invenção europeias EP 203902, EP 28381, EP 64317 e francesa FR 1524495).

No que diz respeito às 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas, ainda que um grande número de compostos tenha sido preparado, só dois compostos comportando uma função carboxílica na posição 3 e um sistema espirâmico na posição 1 são mencionados na literatura sem que nenhuma propriedade farmacológica seja reivindicada. "Mönnich. Chem." (1985) 116 p 851-5.

Para além das suas boas propriedades sobre o sistema nervoso central, mais particularmente como ansiolíticos, antide-

pressores, antipsicóticos e, para alguns deles, da sua boa actividade no tratamento das perturbações vasculares cerebrais e dos distúrbios da memória, alguns dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção possuem interessantes propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes e miorrelaxantes que não possuem os compostos da técnica anterior estruturalmente mais próximos.

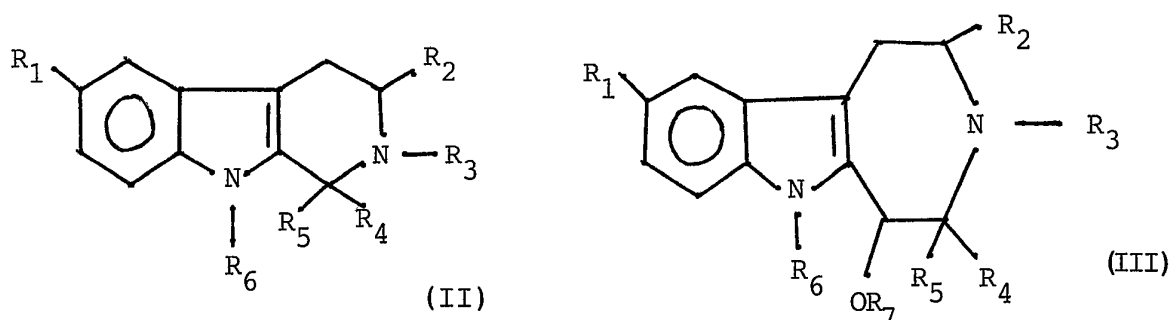
Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de indóis substituídos de fórmula geral



na qual

A representa quer uma ligação σ , sendo então os compostos preparados as 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas de fórmula geral II, quer um grupo de fórmula geral -CH- ,
 |
 OR_7

sendo então os compostos preparados de acordo com a presente invenção os 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indóis de fórmula geral (III):





em que:

- R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo hidroxí, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos oxo, hidroxí ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- R_2 representa um grupo carboxi, alcoxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo fenilo eventualmente substituído, um grupo feniloxicarbonilo eventualmente substituído, carbamóilo eventualmente substituído no átomo de azoto por um ou mais grupos alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada ou cicloalquilo com 4 a 7 átomos de carbono e, no caso em que A representa um grupo de fórmula geral $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OR_7 \end{array}$, R_2 pode igualmente representar um átomo de

hidrogênio,

- R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não, eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, ou grupos oxo, alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, ou fenilo eventualmente substituído,

- R_4 e R_5 considerados em conjunto formam um sistema cíclico mono ou bicíclico saturado ou não, comportando 5 a 12 vértices podendo comportar no seu esqueleto cíclico entre 0 e 3 heteroátomos escolhidos entre o oxigênio,

o azoto e o enxofre e podendo, eventualmente, ser substitu_uídos por um ou mais grupos oxo, alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não, fenilo eventualmente substituído, fenilcarbonilo eventualmente substituído, fenilalquilo com 7 a 9 átomos de carbono eventualmente substituído, fluoreno eventualmen_{te} substituído com, no caso em que R₄ e R₅ considerados em conjunto formam um sistema bicíclico, a possibilidade de um dos ciclos ser um núcleo aromático eventualmente substituído e, no caso em que A representa um grupo de fórmula geral

$$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OR}_7 \end{array}, \quad \text{R}_4 \text{ e } \text{R}_5 \text{ podem igualmente}$$

representar, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo fenilo eventualmente substitu_uído, um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, de cadeia ramificada ou não, eventualmente substitu_uído por um ou vários grupos oxo, fenilo eventualmen_{te} substituído, com a reserva de que, quando A representar uma ligação σ e R₁=R₃=R₆=H e R₂=COOH então R₄ e R₅ considerados em conjunto não podem formar um grupo ciclopentilo ou um ciclohexilo e quando A representar um grupo de fórmula geral

$$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OR}_7 \end{array} \quad \text{na qual R}_7 \text{ representa um}$$

átomo de hidrogênio ou um grupo $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$, então R₄ e R₅ não devem representar um átomo de hidrogênio,

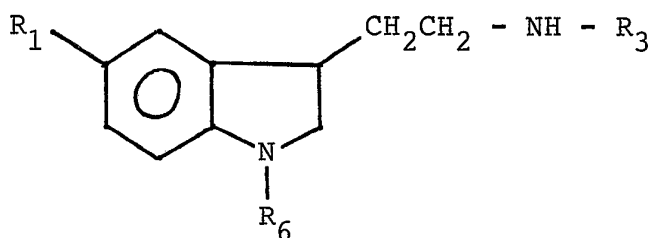
- R₆ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou mais grupos oxo, fenilo eventualmente substituído,

- R_7 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por átomos de halogênio ou grupos oxo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou fenilo eventualmente substituído,

(o termo substituído associado às expressões fenilo, fenilalquilo e fenilcarbonilo significa que os núcleos aromáticos podem ser substituídos por um ou mais grupos alquilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí, nitro, trifluorometilo ou halogênio), assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e dos seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou, no caso em que o símbolo R_2 representa um grupo carboxi, dos seus sais de adição com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizado pelo facto de:

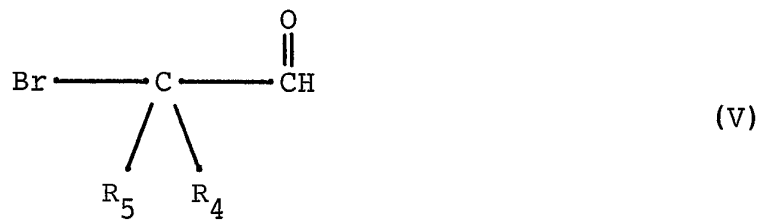
- quer se fazer reagir uma triptamina substituída de fórmula geral



(IV)

na qual R_1 , R_3 e R_6 têm os significados definidos antes,

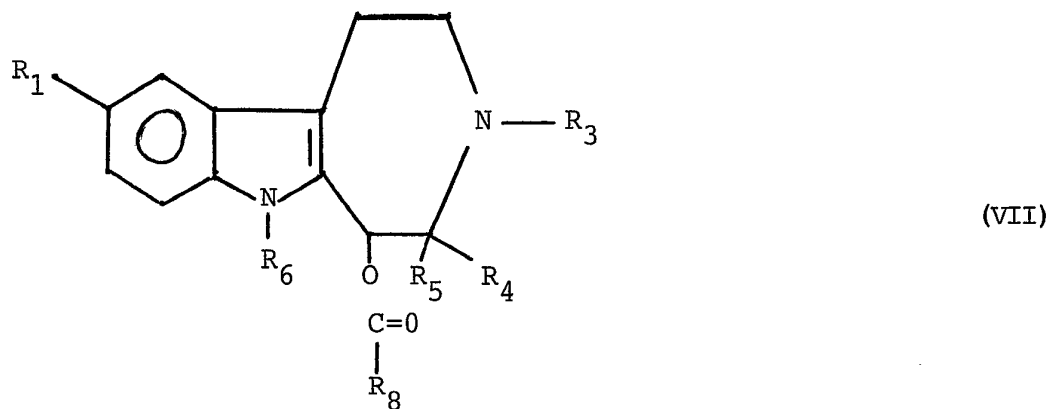
com um aldeído de fórmula geral



na qual R_4 e R_5 têm os significados definidos antes, mediante aquecimento no seio de um ácido orgânico de fórmula geral

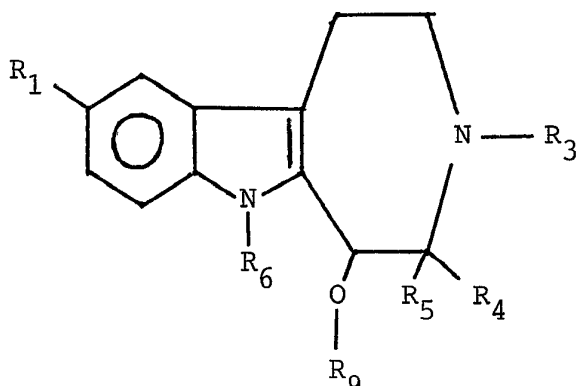


na qual R_8 representa um grupo metilo, etilo ou trifluorometilo, para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol de fórmula geral



na qual R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_8 têm os significados definidos antes,

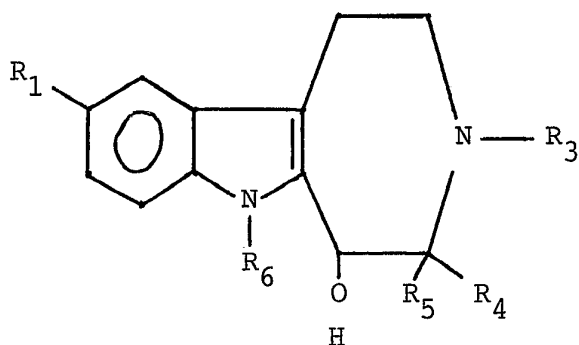
que se pode, quer aquecer na presença de um álcool de fórmula geral R_9OH na qual R_9 representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono ramificado ou não ou um grupo aralquilo para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol de fórmula geral



(VIII)

na qual R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_9 têm os significados de finidos antes,

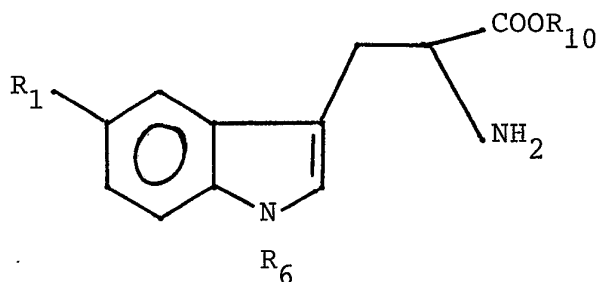
quer aquecer em metanol na presença de 10 equivalentes de carbonato de potássio para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino-[4,5-b]indol de fórmula geral



(IX)

na qual R_1 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer fazer reagir um triptofano substituído de fórmula geral

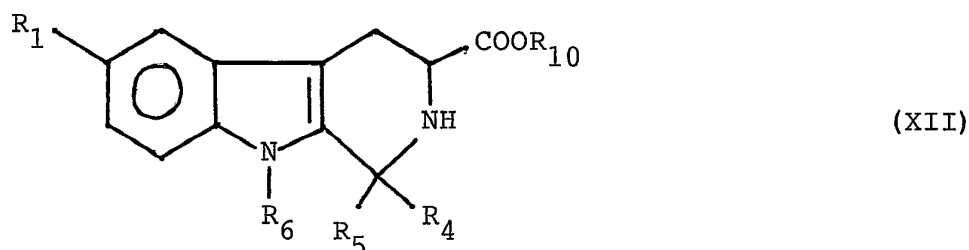


(X)

na qual R_1 e R_6 têm os significados definidos antes e R_{10} representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono ramificado ou não ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído com uma cetona de fórmula geral



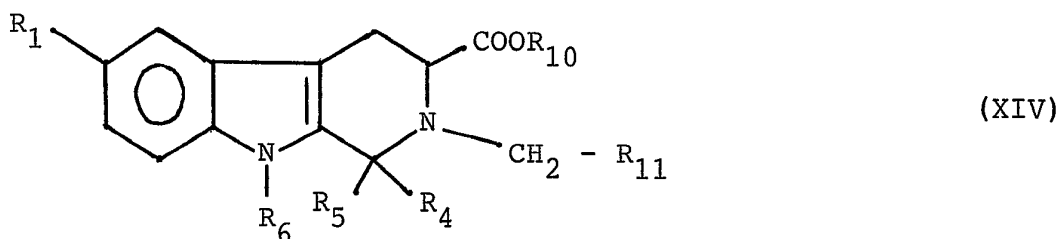
na qual R_4 e R_5 têm os significados definidos antes, sob atmosfera de azoto, quer em tolueno ou benzeno a refluxo na presença de ácido tosílico, sendo a água formada durante a condensação eliminada por meio de um aparelho extractor de água, podendo ser por exemplo um Dean Stark, quer, em certos casos, a refluxo do metanol ou da própria cetona, para se obter, após purificação a β -carbolina de fórmula geral



na qual R_1 , R_4 , R_5 , R_6 e R_{10} têm os significados definidos antes,
- quer se fazer reagir em condições de aminação redutora com um aldeído de fórmula geral



na qual R_{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não, eventualmente substituída por um ou mais átomos de halogênio ou grupos alcoxi ou arilo substituídos ou não,
para se obter a β -carbolina de fórmula geral

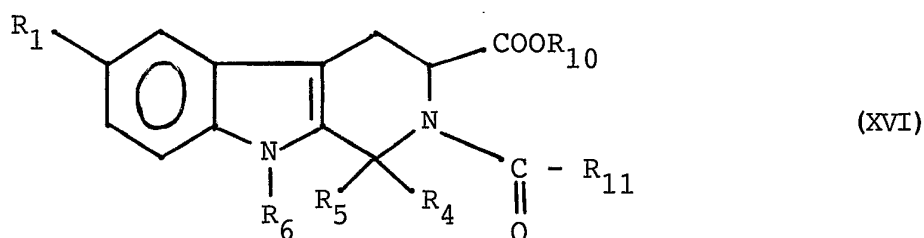


na qual R_1 , R_{10} , R_{11} , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer se fazer reagir com um cloreto de ácido, ou o anidrido correspondente, de fórmula geral

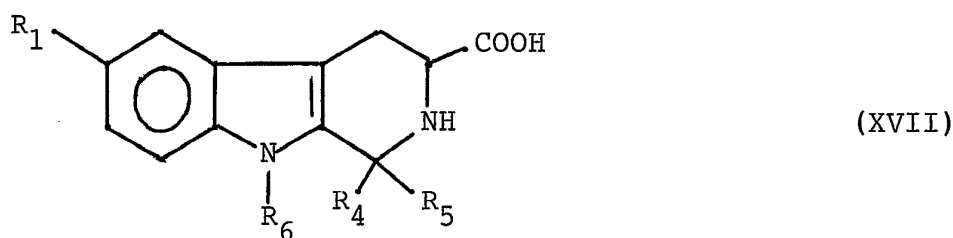


na qual R_{11} tem o significado definido antes,
para se obter a β -carbolina de fórmula geral



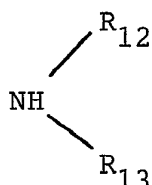
na qual R_1 , R_{10} , R_{11} , R_6 , R_5 e R_4 têm os significados definidos antes,

- quer se fazer reagir, no caso em que o símbolo R_{10} representa um grupo metilo, com uma solução aquosa de hidróxido de bário para se obter os ácidos de fórmula geral



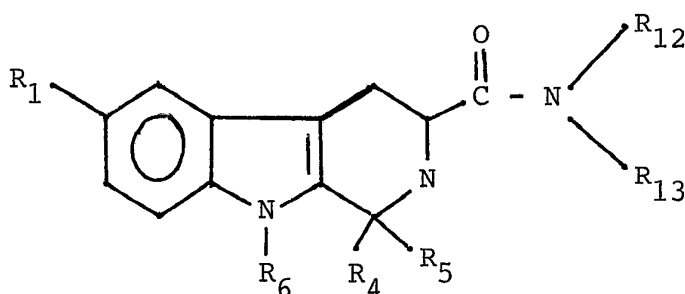
na qual R_1 , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer se fazer reagir, no caso em que o símbolo R_{10} representa um grupo metilo, com uma amina de fórmula geral



(XVIII)

na qual R_{12} e R_{13} representam, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou grupos alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não ou cicloalquilo com 4 a 7 átomos de carbono, para se obter as amidas de fórmula geral



(XIX)

na qual R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{12} e R_{13} têm os significados definidos antes.

Os 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indois e 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas de fórmula geral I obtidos pelo processo de acordo com a presente invenção, assim como os seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou, quando for possível, os seus sais de adição com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico são ingredientes activos muito interessantes que podem ser utilizados, por exemplo, como ansiolíticos, an

tidepressores, antipsicóticos e analgésicos. Alguns destes compostos são igualmente anticonvulsivantes, ~~mior~~relaxantes, anti-inflamatórios e eficazes no tratamento de perturbações vasculares cerebrais e dos distúrbios da memória.

A presente invenção tem igualmente por objectivo um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo como ingrediente activo um dos compostos de fórmula geral I ou, eventualmente, um seu sal de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico como por exemplo os ácidos clorídrico, metano-sulfónico, cítrico, maleico ou, quando for possível, um seu sal de adição com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico como por exemplo os hidróxidos de sódio, de potássio, de cálcio, a arginina, a etanolamina, a dietanolamina, etc., misturado ou associado com um excipiente inerte, não tóxico e aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como por exemplo a água destilada, a glicose, a lactose, o amido, o talco, os óleos vegetais, o etilenglicol, etc.

As composições farmacêuticas assim obtidas apresentam-se, geralmente, sob a forma doseada e podem conter, de acordo com as afecções tratadas, a idade e o sexo do doente, entre 0,1 e 500 mg de ingrediente activo preparado pelo processo de acordo com a presente invenção. Podem, de acordo com o caso, ser administradas por via oral, rectal ou parenteral na dose de 0,1 a 500 mg de uma a várias tomas por dia.

Podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, drageias, gélulas, soluções injectáveis ou bebíveis, suspensões bebíveis, emulsões ou supositórios.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção sem contudo a limitarem de modo algum.

EXEMPLO 1: [3-METOXICARBONIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA-(3S)]-1-ESPIRO-3'-[2-oxo-2,3-DI-HIDROINDOL].

Dissolvem-se 2,93 g (14,3 mmoles) de éster metílico do L(-)-triptofano, 4,2 g (28,6 mmoles) de isatina e 2,7 g de ácido tosílico (mono-hidrato), a quente na quantidade mínima de metanol que permita ser em solução a quente.

Leva-se o meio reaccional a refluxo sob atmosfera de azoto durante 48 horas e elimina-se depois o metanol mediante destilação sob pressão reduzida.

Purifica-se o resíduo obtido mediante cromatografia em coluna de sílica (eluente clorofórmio/metanol a 95:5). Recristaliza-se em seguida o composto obtido em metanol.

Obtêm-se deste modo 2,55 g (55%) de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina (3S)]-1-espiro-3'-[2-oxo-2,3-di-hidroindol].

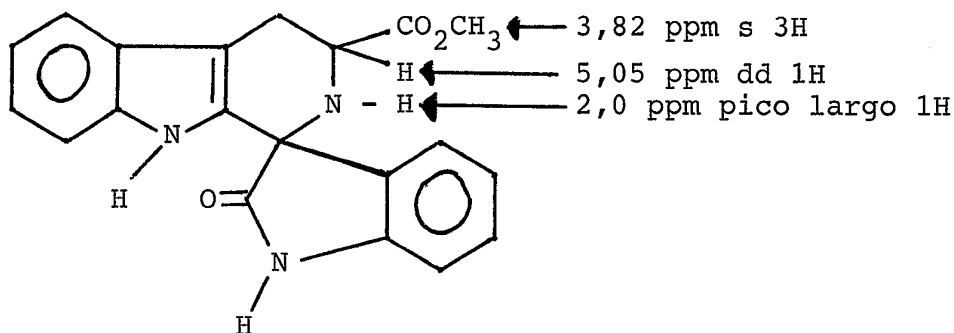
Ponto de fusão : 253°C

Poder rotatório : α_D^{20} (MeOH) : - 151,6°

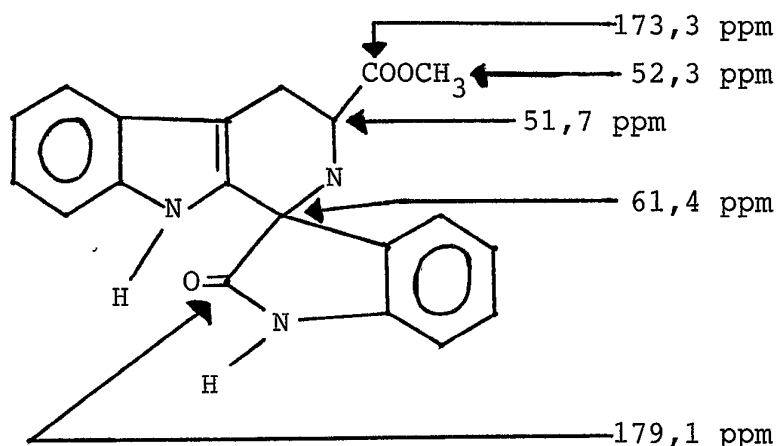
UV (MeOH) : $\lambda_{\max}$ a 215, 225, 245, 282 e 285 nm

IV (KBr) : ν_C = 0 a 1715, 1730, 1620 cm^{-1} outras bandas 3290 e 3370 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3)



RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3)



EXEMPLO 2: [3-METOXICARBONIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA-(3,S)]-1-ESPIRO-CICLO-HEXANO

Dissolvem-se, a quente, 3 g (14,6 mmoles) de éster metílico do L(-)triptofano, 2,86 g (29,2 mmoles) de ciclohexanona e 0,28 g de ácido tosílico (mono-hidrato), em uma quantidade suficiente de tolueno para se dissolver a refluxo sob atmosfera de azoto em um aparelho de Dean-Stark permitindo eliminar a água formada durante a reacção.

Leva-se o meio reaccional a refluxo até ao desaparecimento dos compostos iniciais (cerca de 20 horas) e elimina-se depois o tolueno mediante destilação sob pressão reduzida.

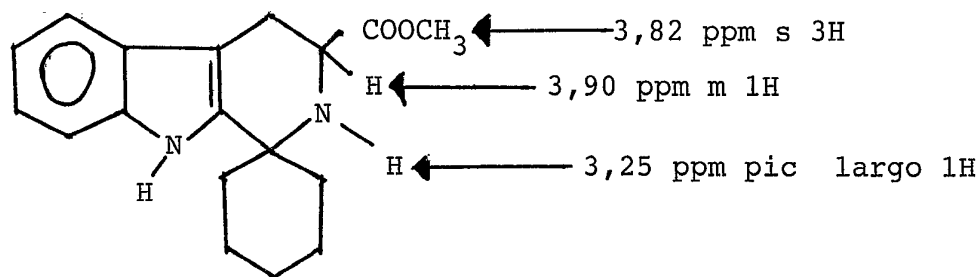
Recristaliza-se o composto obtido em metanol.

Obtêm-se deste modo 3,7 g (89%) de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano
Ponto de fusão : 175°C

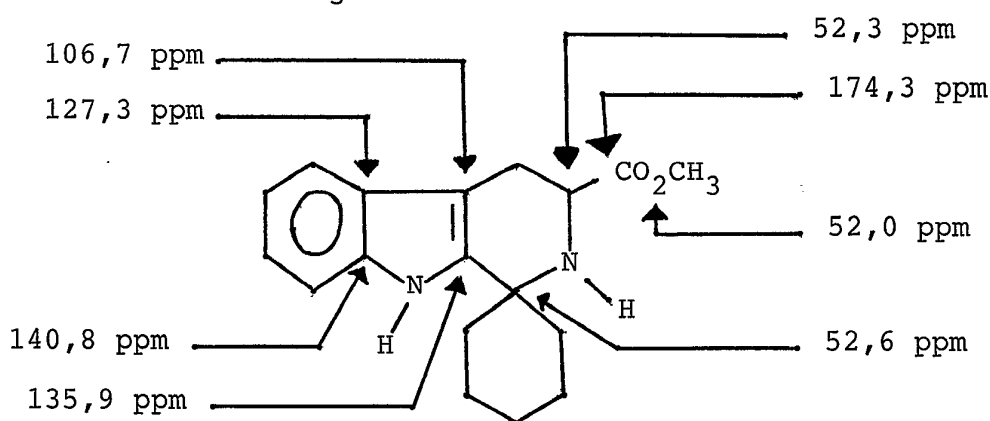
Poder rotatório : α_D (MeOH) : -70,9°

UV (MeOH) : λ_{max} a 225, 280, 285 nm

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃)



RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3)



EXEMPLO 3: [3-CARBOXI-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ES-PIRO-CICLO-HEXANO.

Adicionaram-se 100 ml de uma solução aquosa saturada de barite a uma solução de 1,5 g de [3-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espino-ciclo-hexano em 100 ml de dioxano. Leva-se a refluxo durante 2 horas e trinta minutos e arrefece-se depois fazendo borbulhar dióxido de carbono gasoso até que termine a precipitação do carbonato de bário. Elimina-se o precipitado mediante filtração e seca-se depois.

Obtém-se deste modo 0,9 g (63%) de [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espino-ciclo-hexano.

Ponto de fusão : 198 - 201°C

Poder rotatório : $\alpha_D = -69,9^\circ$ ($c = 4,81 \text{ g l}^{-1}$ MeOH)

UV (MeOH) : λ_{max} 290, 280, 220 nm

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : (ppm)

7,45 d(1H); 7,35 d(1H); 7,15 t(1H); 7,05 t(1H); 4,10 dd(1H);

3,35 dd(1H); 3,22 dd(1H); 2,4 a 1,8 compacto (10H)

EXEMPLO 4: [3-METOXICARBONIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA-(3S)]-1-ESPIRO-CICLO-HEPTANO.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo a ciclo-hexanona pela ciclo-heptanona obtêm-se a [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)-1-espiro-ciclo-heptano.

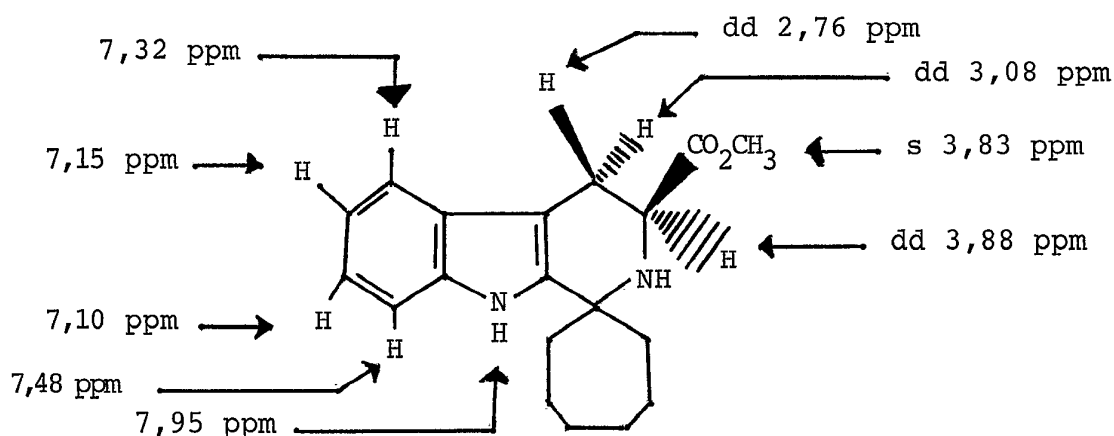
Ponto de fusão : 130 - 133°C

Poder rotatório : $\alpha_D = -55^\circ$ (c = 6,00 g l⁻¹ MeOH)

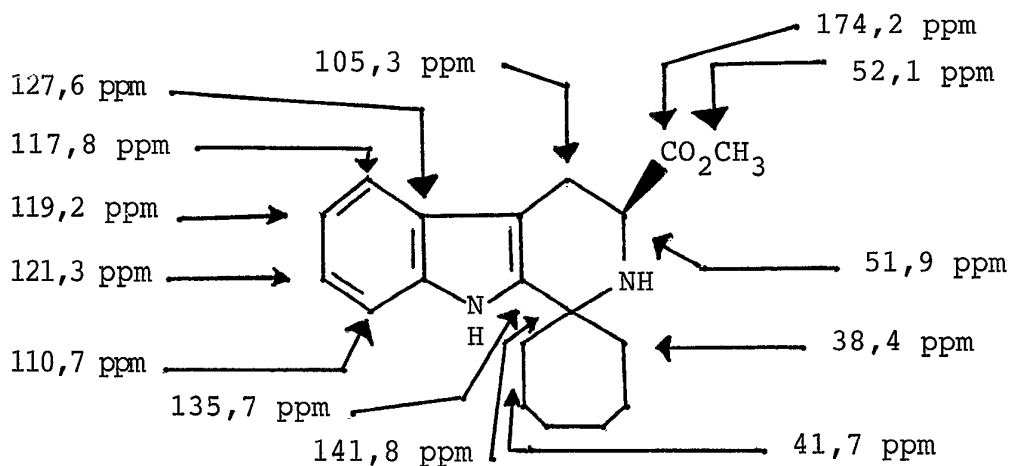
UV (MeOH) : λ_{max} 288, 280, 225 nm

IV (película CHCl₃) bandas a 3400, 1730 cm⁻¹

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃)



RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃)



Outros sinais (CH₂) a 30,0; 29,6; 26,2; 23,1 e 22,4 ppm

EXEMPLO 5: [3-(N-PROPILCARBAMOÍL)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ESPIRO-CICLOHEXANO

Em um tubo selado introduzem-se 2 g de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano e 30 ml de N-propilamina e aquece-se depois a suspensão a 60°C durante 45 horas.

Elimina-se a N-propilamina sob pressão reduzida e purifica-se depois o resíduo mediante cromatografia.

Obtém-se deste modo a [3-(N-propilcarbamoíl)-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano com um rendimento de 50%.

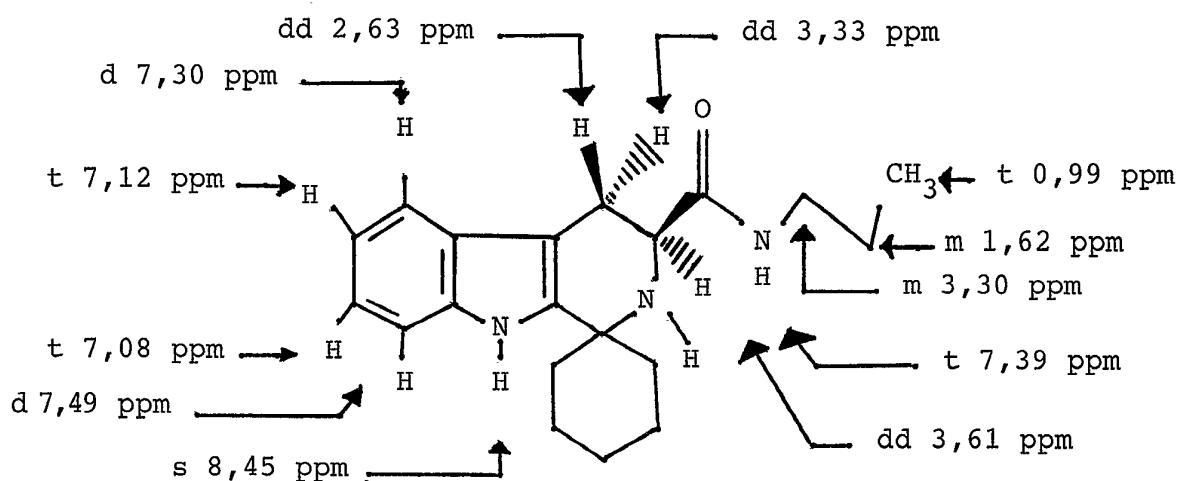
Ponto de fusão : 225 - 226°C

Poder rotatório : $\alpha_D = -101,3^\circ$ (c = 5,77 g l⁻¹ MeOH)

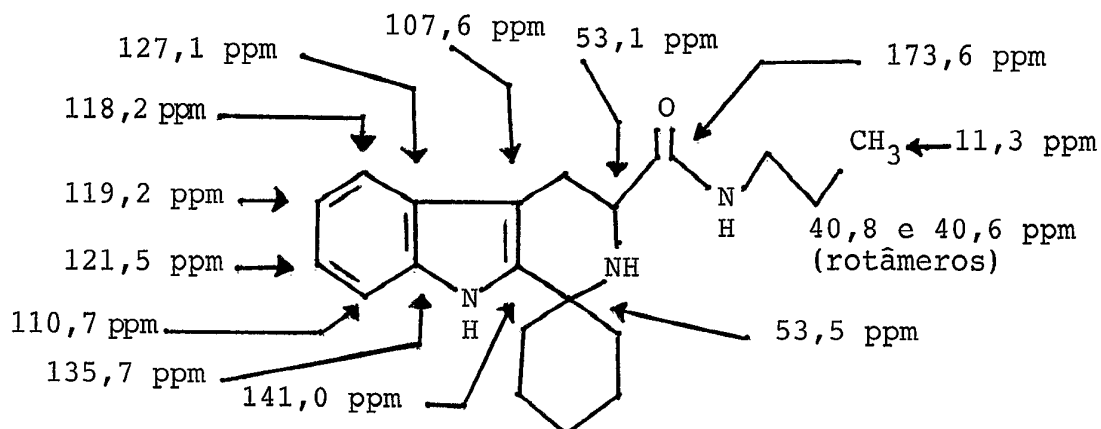
UV (MeOH) : λ_{max} 290, 283, 225 nm

IV (película CHCl₃) : bandas a 3200 (largo), 1650 cm⁻¹

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃)



RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃)



Outros sinais (CH_2) a 38,5; 34,3; 25,8; 25,4; 22,8; 21,6 e 21,2 ppm

EXEMPLO 6: [3-(N-CICLO-HEXIL-CARBAMOÍL)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ESPIRO-CICLO-HEXANO

Aquece-se a refluxo durante 20 horas uma suspensão sob atmosfera de ârgon de 2 g de [3-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano em 35 ml de ciclo-hexilamina.

Elimina-se a ciclo-hexilamina mediante destilação e purifica-se depois o resíduo mediante cromatografia.

Obtêm-se deste modo o [3-(N-ciclo-hexilcarbamoíl)-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano com um rendimento de 63%.

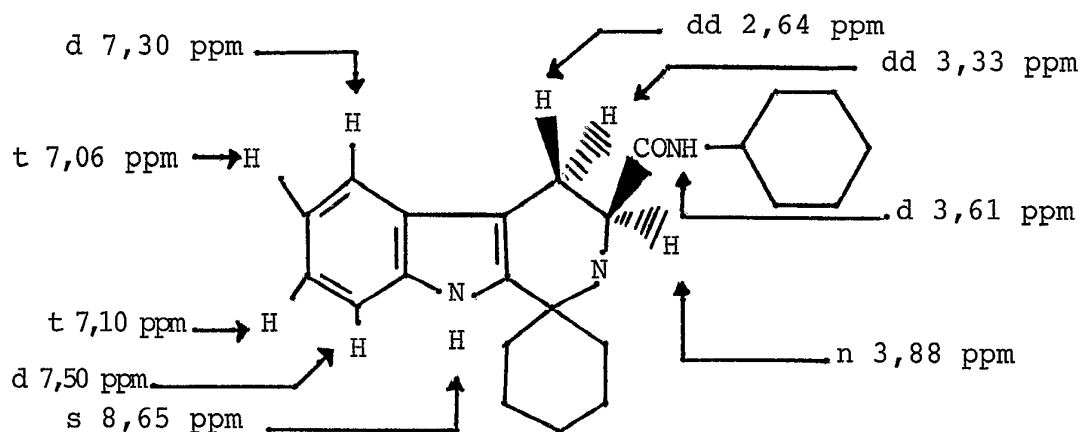
Ponto de fusão : 225 - 230°C

Poder rotatório : $\alpha_D = -60,8^\circ$ (c = 5,75 gl^{-1} MeOH)

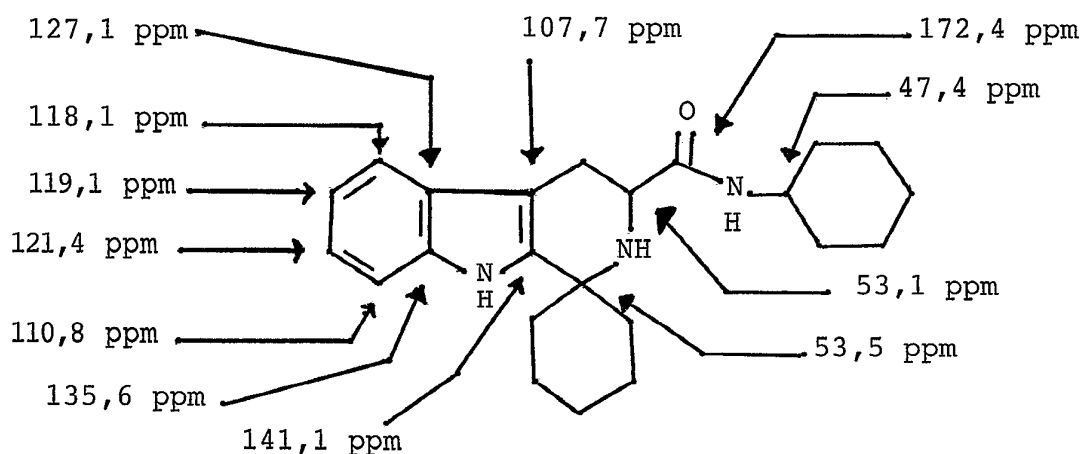
UV (MeOH) : λ_{max} 289, 280, 225 nm

IV (KBr) 3290, 1660, 1580 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3)



RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$)



Outros sinais (CH_2) a 38,5; 34,1; 33,0; 32,9; 25,8; 25,5; 24,5; 21,7; 21,2 ppm

EXEMPLO 7: [3-CARBAMOÍL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA (3S)]-1-ESPIRO-CICLO-HEXANO

Em um tubo selado dissolve-se 1 g de [3-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina]-1-espiron-ciclo-hexano em 12 ml de metanol e adicionam-se depois 3 ml de amoníaco líquido e mantém-se à temperatura ambiente durante 36 horas.

Deixa-se libertar o amoníaco e isola-se o composto formado mediante filtração que cristaliza lentamente.

Obtém-se assim 0,82 g (82%) de [3-carbamoil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina]-1-espiro-ciclo-hexano.

Poder rotatório : $\alpha_D = -117,6^\circ$ ($c = 4,02 \text{ gl}^{-1}$ DMSO)

Ponto de fusão base : $278 - 279^\circ\text{C}$.cloridrato : $188 - 189^\circ\text{C}$

UV : λ_{max} 295 e 220 nm

IV (pastilha KBr) : bandas a 3500, 3250, 1680, 1560 cm^{-1}

RMN ^1H (base) ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$) δ (ppm)

10,3 sl(1H); 7,4d (1H); 7,3 d(1H); 7,05 t(1H); 6,95 t(1H);

6,8 sl (1H); 4,6 sl(2H); 3,6 m(1H); 3,15 dd(1H); 2,6 dd(1H)

2,15 dt (1H); 1,9 - 1,3 compactos(9H)

EXEMPLO 8: [3-METOXICARBONIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ESPIRO-4'-[1-METIL-PIPERIDINA]

Dissolvem-se a quente 3,7 g (17 mmoles) de éster metílico de L(-)-triptofano, 3,85 g (34 mmoles) de N-metil-4-piperidina redestilada e 0,34 g de ácido tosílico (mono-hidrato) na quantidade suficiente de tolueno para se dissolver a refluxo, sob atmosfera de azoto em um aparelho de Dean Stark para eliminação da água que se forma durante a reacção.

Leva-se o meio reaccional a refluxo até ao desaparecimento dos compostos iniciais (cerca de 20 horas) e elimina-se depois o tolueno mediante destilação sob pressão reduzida. Retoma-se o resíduo obtido com clorofórmio e lava-se demoradamente com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno-carbonato de sódio para se eliminar ao máximo o excesso de N-metil-4-piperidinona.

Seca-se a solução clorofórmica, purifica-se o composto bruto mediante cromatografia em coluna de sílica (Eluente clorofórmio) metanol com gradiente de concentração).

Obtém-se deste modo 3,4 g (64%) de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina-(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil-pipe

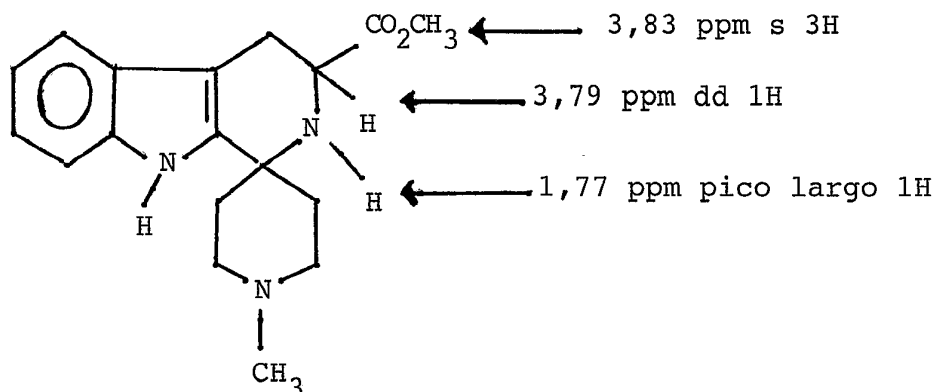
ridina] sob a forma de produto não cristalizado.

Poder rotatório : α_D (MeOH) : $-19,5^\circ$

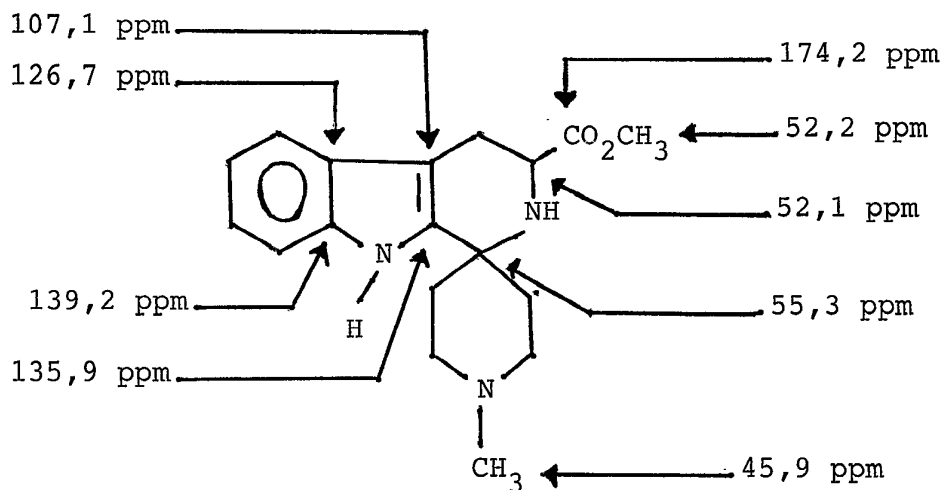
UV(MeOH) : λ_{max} a 220, 280, e 296 nm

IV (película CHCl_3) $\nu_{\text{C}} = 0$ a 1725 e 1740 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3)



RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3)



EXEMPLO 9: [3-CARBOXI-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ESPIRO-4'-[1-METIL-PIPERIDINA]

Adiciona-se 1 g (31,9 mmoles) de [3-metoxicarbonil]-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro -4'--[1-metil-piperidina] a uma mistura de 20 ml de água destilada e 2 ml de hidróxido de potássio a 38%.

Adiciona-se a quantidade de dioxano que permita obter a dissolução a quente e mantém-se o meio reaccional durante 10 horas a refluxo sob atmosfera de azoto. Concentra-se em seguida o meio reaccional até 2/3 e adicionam-se 100 mg de resina catiônica Amberlit 77. Elimina-se a resina mediante filtração e concentra-se o meio reaccional sob pressão reduzida.

Obtêm-se deste modo 0,7 g (67%) de [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil-piperidina].

UV (MeOH) : λ max a 220, 280 e 290 nm

IV (película) : banda larga a cerca de 1700 cm^{-1}

EXEMPLO 10: [3-METOXI-2-METIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA-(3S)]-1-ESPIRO-4'-[1-METIL-PIPERIDINA]

Dissolvem-se 98 mg (0,31 mmoles) de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil-piperidina] e 39 mg de cianoboro-hidreto de sódio, em uma mistura de 4 ml de formol a 40% e 0,5 ml de ácido acético. Decorrida uma hora de agitação à temperatura ambiente despeja-se o meio reaccional em uma solução aquosa a 10% de hidrogeno-carbonato de sódio e extrai-se com clorofórmio. Lavam-se as fases clorofórmicas com água, secam-se sobre sulfato de magnésio e secam-se depois sob pressão reduzida.

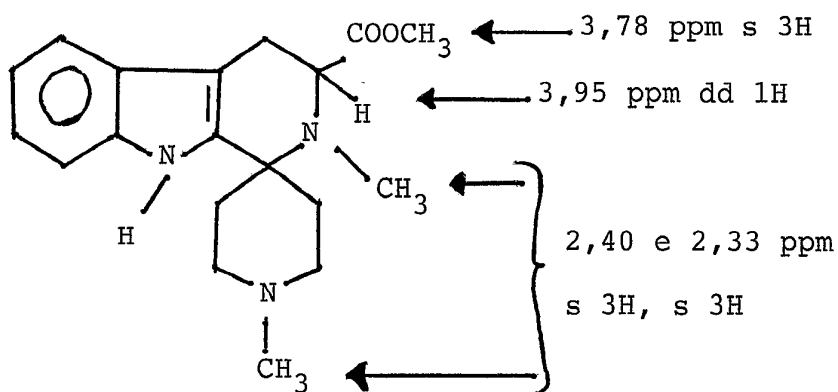
Obtêm-se deste modo 95 mg (93%) de [3-metoxycarbonil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina-(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil-piperidina] sob a forma de gomas.

Poder rotatório : α_D (MeOH) : -8°

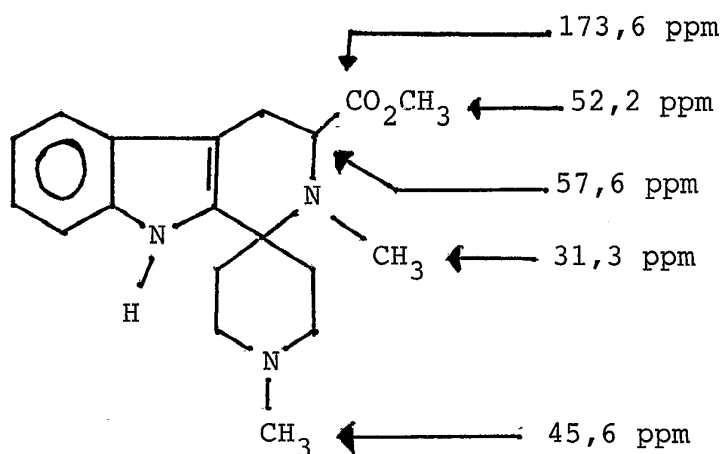
UV (MeOH) : λ max a 225, 280, 285 nm

IV (película CHCl_3) $\nu_{\text{C=O}}$ a 1720 e 1735 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3)



RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3)



EXEMPLO 11: [3-CARBOXI-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-
-ESPIRO-4'-PIPERIDINA

Aquece-se a refluxo durante 48 horas sob atmosfera de Ar gon, uma mistura de 2,5 g de triptofano e 1,8 g de cloridrato de 4-piperidinona em solução em uma mistura de 70 ml de dioxano, 40 ml de água e 5 ml de ácido sulfúrico a 97%.

Arrefece-se o meio reaccional e isola-se mediante filtração o produto formado que precipita lentamente.

Obtêm-se deste modo 2,3 g (62%) de cloridrato de [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espíro-4'-piperidina.

UV (MeOH) : λ max 295 e 222 nm

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm)

7,6 d(1H); 7,4 d(1H); 7,15 t(1H); 7,05 t(1H); 4,2 t(1H); 3,9 multiplete(2-3H); 3,5 multiplete(4H); 2,9 multiplete(3-4H)

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ (ppm)

171,6; 137,5; 130,0; 128,3; 123,5; 120,7; 119,2; 112,4; 105,7;
58,3; 54,5; 43,1; 42,0; 27,2; 25,9

EXEMPLO 12: [3-METOXICARBONIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINA-(3S)]-1-ESPIRO-4'-PIPERIDINA

Aquece-se a refluxo durante 29 horas em um aparelho de Dean Stark uma suspensão de 2,18 g de triptofanato de metilo e 1,55 g de cloridrato de hidrato de 4-piperidinona em 160 ml de benzeno.

Elimina-se o benzeno mediante destilação, dissolve-se o resíduo em metanol suficiente e faz-se borbulhar ácido clorídrico gasoso até à saturação.

Isola-se o produto que cristaliza lentamente mediante filtração.

Obtêm-se deste modo 2,15 g (58%) de dicloridrato de [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-4'-piperidina.

Ponto de fusão : 182 - 185°C

Poder rotatório : $\alpha_D = -46,8^\circ$ ($c = 2,71 \text{ g l}^{-1}$ $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ 3 - 1)

UV (MeOH) : λ_{max} 295 e 220 nm

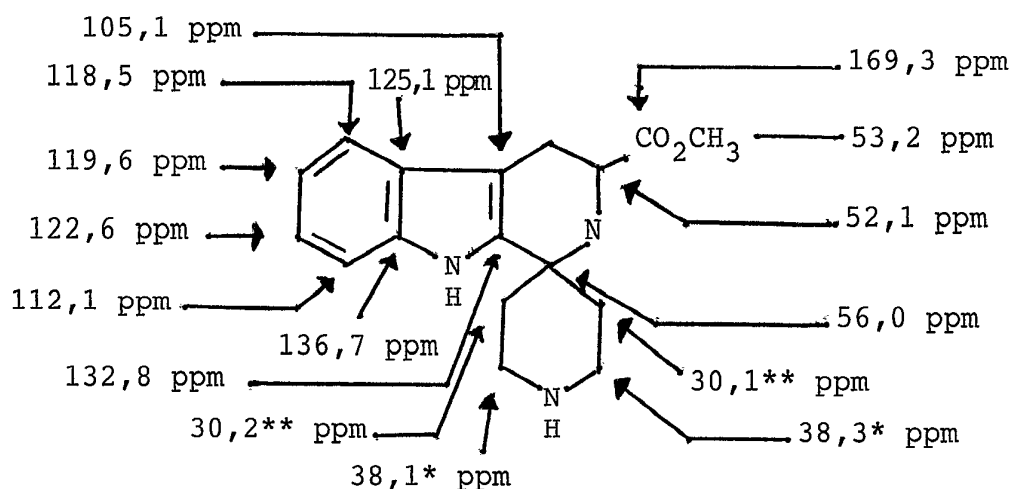
RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) δ (ppm) composto sob a forma de dicloridrato

11,5 s(1H); 9,8 s(1H); 9,4 s (1H); 7,5 d, $J = 7\text{Hz}$ (1H);

7,45 d, $J = 7\text{Hz}$ (1H); 7,15 t, $J = 7\text{Hz}$ (1H); 7,05 t $J = 7\text{Hz}$ (1H);

4,65 m (1H); 3,9 s (3H); 3,4 m (2H); 3,2 - 2,4 compostos 8H

RMN ^{13}C ($\text{DMSO } d_6$) δ (ppm) compostos sob a forma de dicloridrato.



EXEMPLO 13: [5-ACETOXI-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINA[4,5-b]-INDOL]-4-ESPIRO-1'-(3'-CICLOHEXENO)

Adiciona-se 1,96 g (10,37 mmoles) de 4-bromo-4-formil-ciclo-hexeno a uma solução de 0,833 g (5,2 mmoles) de triptamina em 50 ml de ácido acético e aquece-se depois o meio reaccional a 70°C sob atmosfera de azoto durante 15 horas.

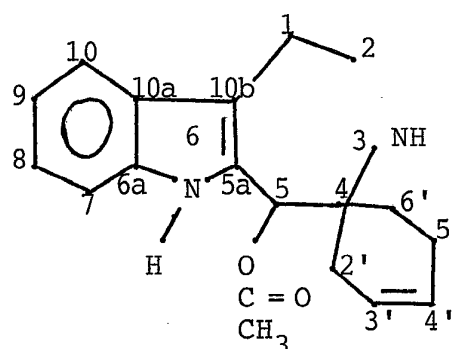
Após eliminação do ácido acético mediante destilação sob pressão reduzida, retoma-se o resíduo com 100 ml de cloreto de metileno. Lava-se a solução orgânica com 100 ml de uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e seca-se depois para se obter 2,52 g de produto bruto.

Purifica-se mediante cromatografia em coluna de sílica (eluente clorofórmio) para se obter 1,12 g (70%) de [5-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'-ciclo-hexeno) sob a forma de uma mistura de dois diastereoisômeros cuja proporção a 60/40 foi determinada por RMN.

UV (MeOH) : λ max a 220, 280, 290 nm

IV (KBr) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1725 cm^{-1} $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$: 1245, 1235 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CD_3OD) δ (ppm)



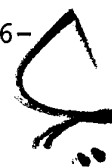
7,55	1H	d	J = 8Hz	C(10)H
7,35	1H	d	J = 8Hz	C(7)H
7,18	1H	t	J = 8Hz	C(8)H
7,1	1H	t	J = 8Hz	C(9)H
5,85 e 5,71	1H	s	(3:2)	C(5)H - H
5,83 - 5,73	1H	m		C(3')H ou C(4')H
5,66 - 5,5	1H	m		C(4')H ou C(3')H
3,33 - 3,14	2H	m		C(2) - HH'
3,14 - 2,96	2H	m		C(1) - HH'
2,33 - 1,63	6H	m		
2,1 e 2,0	3H	s	(3 : 2)	OCOCH ₃

RMN ¹³C 75 MHz (CD₃OD) δ (ppm)

171,3 (OCOCH₃) ; 135,0 (C 6a) ; 131,2 (C 5a) ; 127,6 (C 10a) ; 126,5 e 126,0 (C 3') ; 123,3 (C 4') ; 122,1 e 121,7 (C 8) ; 119,4 e 119,2 (C 9) ; 118,3 e 118,0 (C 10) ; 113,3 (C 10b) ; 111,3 (C 7) ; 75,1 e 71,9 (C 5) ; 55,0 (C 4) ; 41,9 e 41,8 (C 2) ; 36,0 e 33,6 (C 2') ; 31,7 e 31,4 ; 26,1 ; 22,7 ; 20,7 (OCOCH₃)

EXEMPLO 14: [5-METOXI-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO[4,5-b]INDOL]
-4-ESPIRO-1'-(3'-CICLO-HEXENO)

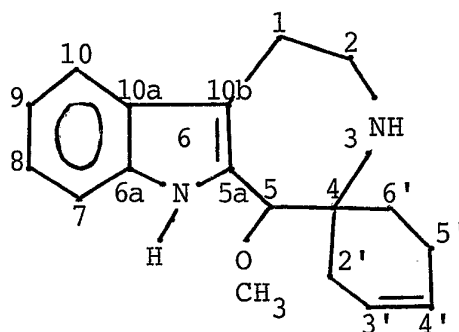
Um simples aquecimento em metanol a refluxo durante 1 hora permite a transformação do [5-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'ciclo-hexeno) no derivado 5-metoxilado.



UV (MeOH) : λ max a 220, 280, 290 nm

IV (película) 3380, 3010, 2920, 1460, 1450, 1090 e 900 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CD_3OD) δ (ppm)



8,20 e 8,15	1H	sl (3 : 2)	N(6)H
7,52	1H	d J = 8Hz	C(10)-H
7,34	1H	d J = 8Hz	C(7)-H
7,22 - 7,06	2H	m	C(8)-H + C(9)-H
5,76 - 5,47	2H	m	C(3')H + C(4')-H
4,18 e 4,00	1H	s (3 : 2)	C(5)-H
3,34 e 3,27	3H	s (3 : 2)	<u>OCH₃</u>
3,22 - 2,82	4H	m	C(1)-HH' + C(2)-HH'
2,75 - 2,48	1H	m	N (3) H
2,34 - 1,54	6H	m	

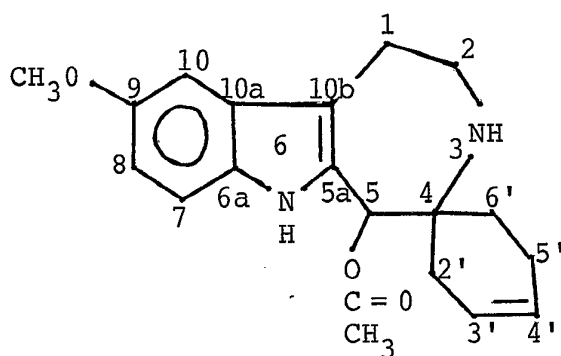
EXEMPLO 15: [9-METOXI-5-ACETOXI-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO-
-[4,5-b]INDOL]-4-ESPIRO-1'-(3'-CICLO-HEXENO)

Partindo da 5-metoxi-triptamina e procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6 obtém-se o (9-metoxi-5-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'-ciclo-hexeno) sob a forma de uma mistura de diastereoisômeros.

UV (MeOH) : λ max a 220, 280, 290 nm

IV (película) $\nu\text{C} = 0$: 1710 cm^{-1} $\nu\text{C} - 0 - \text{C}$: 1235, 1215 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ (ppm)



8,46	1H	sl	N(6)H
7,16	1H	d	C(7)-H
6,94	1H	s	C(10)-H
6,84	1H	d	C(8)-H
5,72	1H	s	C(5)-H
5,82 - 5,66	1H	m	C(3')-H ou C(4')H
5,60 - 5,49	1H	m	C(4')-H ou C(3')-H
3,85	3H	s	OCH ₃
3,29 - 3,16	2H	m	C(2)HH'
3,02 - 2,87	2H	m	C(1)HH'
2,67 - 2,52	1H	m	N(3)-H
2,33 - 1,64	6H	m	
2,07	3H	s	CH ₃ C O

EXEMPLO 16: [5-ACETOXI-3-METIL-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO-[4,5-b]INDOL]-4-ESPIRO-1'-(3'-CICLO-HEXENO)

Aquece-se uma solução de 0,2 g (1,15 mmoles) de N-metil-triptamina e 0,240 mg (1,27 mmoles) de 4-bromo-formil-ciclo-hexeno em 20 ml de ácido acético, durante 4 dias a 70°C sob atmosfera de azoto. Após eliminação do ácido acético mediante destilação sob pressão reduzida, retoma-se o resíduo com 50 ml de cloreto de metileno e lava-se com uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magné-

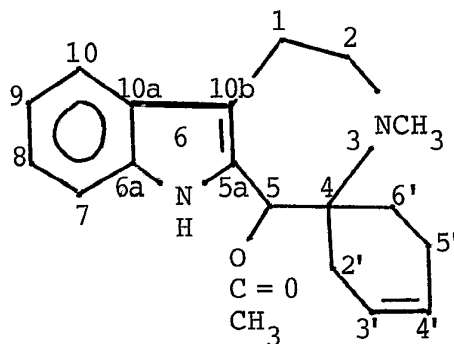
sio e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o produto bruto obtido mediante cromatografia sobre sílica (Eluente cloreto de metileno/metanol a 97%/3%).

Obtêm-se deste modo o [5-acetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol-4-espiro-1'-(3'-ciclo-hexeno) com um rendimento de 42% sob a forma de uma mistura de diastereoisômeros.

UV (MeOH) : λ max a 223, 285, 292 nm

IV (película) 3380, 3000, 2900, 1710, 1450, 1360, 1330, 1230, 1010, 950, 710 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ (ppm)



8,38 e 8,35	1H	s1		N(6)-H
7,53	1H	d	J = 8Hz	C(10)-H
7,27	1H	d	J = 8Hz	C(7)-H
7,19	1H	t	J = 8Hz	C(8)-H
7,10	1H	t	J = 8Hz	C(9)-H
5,97 e 5,95	1H	s (2 : 3)		C(5)-H
5,79 - 5,66	1H	m		C(3')-H ou C(4')-H
5,64 - 5,47	1H	m		C(4')-H ou C(3')-H
3,68 - 3,54	1H	m		C(2)-H
3,46 - 3,07	3H	m		C(2)-H' + C(1)-HH'
2,90 - 2,72	1H	m		
2,86 e 2,82	3H	s (3 : 2)		N - CH_3
2,45 - 1,80	5H	m		
2,08 e 2,06	3H	s (3 : 2)		OCCH_3 O

EXEMPLO 17: 9-METOXI-5-ACETOXI-4,4-DIMETIL-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO[4,5-b]INDOL

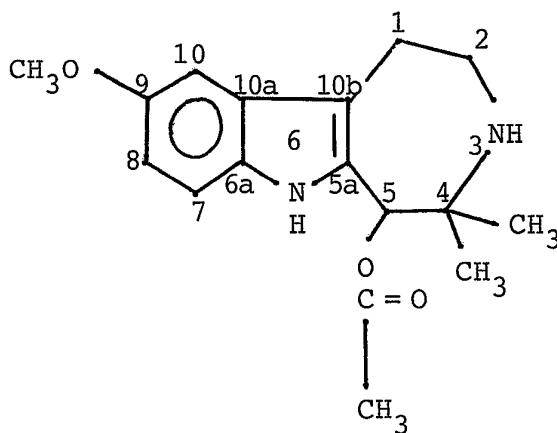
Aquece-se uma solução de 5,34 g de 5-metoxi-triptamina e 4,53 g de 2-bromo-2-formilpropano em 150 ml de ácido acético a 60°C sob atmosfera de azoto durante 2 horas. Elimina-se o ácido acético mediante destilação sob pressão reduzida e retoma-se o resíduo com cloreto de metileno e lava-se com uma solução aquosa de carbonato de sódio a 10%. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida.

Obtém-se deste modo o 9-metoxi-5-acetoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol com um rendimento de 66%.

UV (MeOH : λ max a 215, 285, 300 nm

IV(película) 3380, 2960, 2940, 2840, 1730 ($\nu_C = 0$), 1480, 1450, 1370, 1250 ($\nu_C - 0 - C$), 1020, 960 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ (ppm)



8,55	1H	sl	N(6)-H
7,16	1H	d	C(7)-H
6,94	1H	d	C(10)-H
6,82	1H	dd	C(8)-H
3,85	3H	s	$\text{CH}_3 - \text{O}$
3,27 - 3,17	2H	m	C(1)-HH'
2,96 - 2,85	2H	m	C(2)-HH'
2,18	1H	sl	N(3)-H
2,08	3H	s	$\text{CH}_3 - \text{C} - \text{O}$ O
1,20 e 1,24	2X3H	2Xs	- CH ₃ , - CH ₃

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl₃) δ (ppm)

171,1 (C = O), 154,0 (9), 132,6 (5a), 130,0 (6a), 128,3 (10a),
113,6 (10b), 112,5 (8), 111,9 (7), 100,2 (10), 77,6 (5), 55,8
(CH₃O), 53,9 (4), 42,6 (2), 28,8 (CH₃), 27,7 (1), 23,7 (CH₃),
21,0 ($\text{CH}_3 - \text{C}$)
||
O

EXEMPLO 18: 5-HIDROXI-4,4-DIMETIL-1,2,3,4,5,6-HEXA-HIDROAZEPINO
-[4,5-b]INDOL

ESTÁDIO 1: 5-acetoxi-4,4-dimetil-3-trifluoroacetil-
-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol

Aquece-se uma solução de 3,2 g de triptamina e 3 g de 2-bromo-2-formil-propano em 150 ml de ácido acético a 60°C sob atmosfera de azoto durante 15 horas. Elimina-se o ácido acético mediante destilação sob pressão reduzida, retoma-se o resíduo com cloreto de metileno e lava-se com uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio. Seca-se a solução orgânica e retoma-se o resíduo com 10 ml de piridina e 5 ml de anidrido trifluoroacético. Despeja-se o meio reaccional em água, extrai-se com cloreto de metile

no e leva-se depois até à secura.

Recristaliza-se o produto bruto em acetona.

Obtém-se deste modo o 5-acetoxi-4,4-dimetil-3-trifluoroacetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol com um rendimento de 34%.

ESTÁDIO 2: 5-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol

Agitam-se 2 g de 5-acetoxi-4,4-dimetil-3-trifluoroacetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol e 0,7 g de carbonato de potássio em 50 ml de metanol, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante 4 horas. Após filtração extrai-se o produto com cloreto de metileno e isola-se mediante secagem. O cloridrato de 5-hidroxi-4,4,-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol obtém-se mediante dissolução da base em acetona e adição de uma solução etérea de ácido clorídrico.

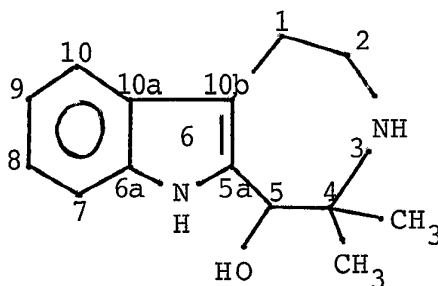
Rendimento : 95%

Análise da base:

UV (MeOH) : λ max a 220, 283, 290 nm

IV (película) 3380, 2960, 2900, 1450 cm^{-1}

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ (ppm)



8,56	1H	sl	N(6)-H
7,45	1H	d	C(10)-H
7,20	1H	d	C(7)-H
7,15 e 7,05	2H	t,t	C(9)-H e C(8)-H
4,10	1H	s	C(5)-H
3,10 - 2,70	6H	m	C(1)-HH', C(2)-HH', N(3)-H, OH
1,09	3H	s	CH ₃
1,01	3H	s	CH ₃

EXEMPLO 19: COMPRIMIDOS DOSEADOS COM 50 mg DE [3-METOXICARBONIL
-1,2,3,4-TETA-HIDRO- β -CARBOLINA(3S)]-1-ESPIRO-CICLO-HE
XANO

Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos.

[3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- - β -carbolina(3s)]-1-espiro-ciclo-hexano	50 g
Amido de trigo	15 g
Amido de milho	15 g
Lactose	50 g
Estearato de magnésio	1 g
Sílica	1 g
Hidroxipropil-celulose	2 g

ESTUDO FARMACOLÓGICO DOS DERIVADOS PREPARADOS PELO
PROCESSO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

EXEMPLO A: PESQUISA DA ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

O potencial anti-inflamatório dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foi pesquisado de acordo com um modelo de inflamação aguda provocada por injeção subcutânea de carragenina ao nível da pata posterior do rato de acordo com uma técnica inspirada em WINTER e Colab., "Proc. Soc.,

Exp. Biol. Med.", 111, 554 (1962) e WINEGAR e Colab., "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 166, 96 (1969).

Os ratos machos, Sprague Dawley de 200 e 300 g são distribuídos ao acaso em lotes de 10 e recebem as substâncias a testar mediante administração intra-peritoneal 30 a 60 minutos antes da injeção local ao nível da pata traseira esquerda de 0,1 ml de uma suspensão a 0,5% de carragenina em soro fisiológico estéril.

A pata traseira direita que serve de testemunha, recebe uma injeção de soro fisiológico.

Três horas depois da injeção da Carragenina, os animais são anestesiados de modo profundo com Narcorem R e mede-se o volume das duas patas traseiras mediante Pletismografia.

Os resultados são expressos em percentagem de variação de volume V%.

$$V\% = \frac{\text{volume da pata esquerda} - \text{volume da pata direita}}{\text{volume da pata direita}}$$

a actividade anti-inflamatória AAI% é definida por:

$$AAI\% = 100 - \left(\frac{V\% \text{ (tratado)}}{V\% \text{ (testemunha)}} \times 100 \right)$$

Compostos	Dose	AAI%
[3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro -β-carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano	50 mg/Kg	14 %
[3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro -β-carbolina(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil -piperidinal]	25 mg/Kg	14 %

EXEMPLO B: PESQUISA DA ACTIVIDADE ANALGÉSICA

O potencial analgésico destes compostos foi pesquisado de acordo com o teste dito "Acetic Acid Writhing" que se baseia

na contagem das câibras abdominais induzidas no murganho mediante injeção intra-peritoneal de ácido acético [GAIRIN e Colab. "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 245, 955 (1988)].

Os murganhos distribuídos ao acaso em lotes de 10 recebem os compostos a ensaiar por via intra-peritoneal 30 minutos antes da administração intra-peritoneal de 0,3 ml de ácido acético a 1%.

Conta-se o número de câibras entre o 5º e o 20º minuto depois da injeção de ácido acético.

Compostos	Número de câibras por minuto (entre o 5º e o 20º minuto)
- testemunha	23 ± 14
- [3-metoxicarbonil-1,2,3,4- -tetra-hidro- β -carbolina- -(3S)]-1-espiro-ciclo-hexa no 50 mg/Kg	1 ± 1

Os compostos da literatura mais próximos estruturalmente dos compostos testados não fazem prova de uma tal actividade analgésica.

EXEMPLO C: PESQUISA DA ACTIVIDADE ANSIOLÍTICA

O potencial ansiolítico destes compostos foi pesquisado de acordo com o ensaio "elevated plus maze".

Este ensaio permite estudar o comportamento do rato, tratado ou não, em uma situação de escolha entre um espaço fechado tranquilizador ("braço fechado") e um espaço aberto gerador de ansiedade ("braço aberto").

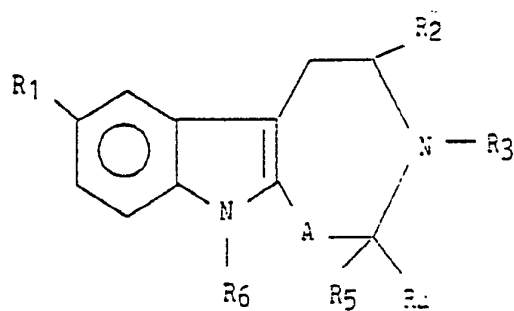
O ensaio consiste em contar o número de entradas em cada braço do labirinto durante 5 minutos e medir o tempo passado no "braço aberto".

Os ratos são distribuídos ao acaso em lotes de 8 e recebem os compostos a testar mediante administração intra-peritoneal 60 minutos antes do início do ensaio.

Compostos	DOSE	nb total de entradas	% de entradas no braço aberto	% do tempo passado no braço aberto
- testemunha		14 $\pm$ 2	28 % $\pm$ 5 %	22 % $\pm$ 5 %
- [3-metoxycarbonil- -1,2,3,4-tetra-hidro- - β -carbolina(3S)]-1- -espiro-ciclo-hexano	50 mg/Kg IP	18 $\pm$ 2	42 % $\pm$ 4 %	40 % $\pm$ 6 %
- [3-metoxycarbonil- -1,2,3,4-tetra-hidro- - β -carbolina-(3S)]-1- -espiro-4'-[1-metil- -piperidina	100 mg/Kg IP	18 $\pm$ 1	44 % $\pm$ 3 %	41 % $\pm$ 4 %

REIVINDICAÇÕES

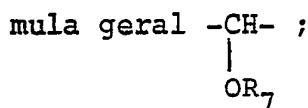
1.- Processo para a preparação de indol substituído de fórmula geral



(I)

na qual

- A representa uma ligação σ ou um grupo de fó



- R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo hidroxí, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou dois átomos de halogéneo ou grupos oxo, hidroxí ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;
- R_2 representa um grupo carboxi, alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo fenilo por sua vez eventualmente substituído, um grupo feniloxicarbonilo eventualmente substituído, carbamoilo eventualmente substituído no átomo de azoto por um ou mais grupos alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada ou cicloalquilo com 4 a 7 átomos de carbono e, no caso em que A representa um grupo de fórmula geral $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OR}_7 \end{array}$, R_2 pode representar igualmente um átomo de hidrogénio;
- R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um gru-



po alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo, ou grupos oxo, alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, fenilo eventualmente substituído;

- R_4 e R_5 considerados em conjunto formam um sistema cíclico mono- ou bicíclico saturado ou não, compreendendo 5 a 12 vértices podendo comportar no esqueleto cíclico 0 a 3 heteroátomos escolhidos entre oxigénio, azoto e enxofre podendo eventualmente ser substituídos por um ou mais grupos oxo, alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono ramificado ou não, fenilo eventualmente substituído, fenilcarbonilo eventualmente substituído, fenilalquilo com 7 a 9 átomos de carbono eventualmente substituído, fluoreno eventualmente substituído com, no caso em que R_4 e R_5 formam um sistema bicíclico, a possibilidade de um dos ciclos ser um núcleo aromático eventualmente substituído e, no caso em que A representa um grupo de fórmula geral -CH- , R_4 e R_5 podem igualmente representar, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidro-



gênio ou um grupo fenilo eventualmente substituído, alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono ramificado ou não eventualmente substituído por 1 ou vários grupos oxo, fenilo eventualmente substituído, com a condição de que, quando A representa uma ligação ϕ com

$R_1=R_2=R_6=H$ e $R_2=COOH$ então R_4 e R_5 não podem representar em conjunto um radical ciclopentilo ou um ciclohexilo e quando A representa um grupo de fórmula geral $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OR_7 \end{array}$ na qual R_7 represen

ta um átomo de hidrogênio ou um grupo

$\begin{array}{c} O \\ || \\ CH_3C- \end{array}$, então R_4 e R_5 não devem representar, cada um, um átomo de hidrogênio;

- R_6 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou mais grupos oxo, fenilo eventualmente substituído;
- R_7 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou mais grupos oxo, átomos de halogênio, radicais alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,



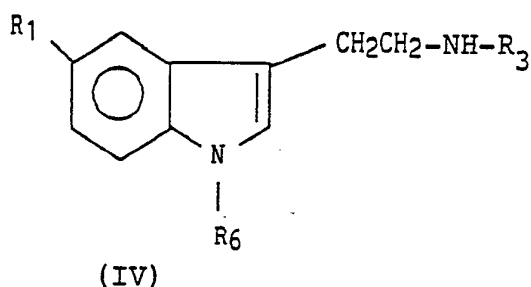
cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído,

(o termo substituído associado às expressões fenilo, fenilalquilo, fenilcarbonilo significa que os núcleos aromáticos podem ser substituídos por um ou mais grupos alquilo com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí, nitro, trifluorometilo ou halogêneo).

assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e dos seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou, no caso em que o símbolo R_2 representa um grupo carboxi, dos seus sais de adição com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

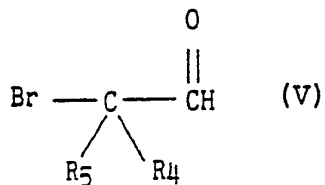
caracterizado pelo facto de:

- quer se fazer reagir uma triptamina substituída de fórmula geral



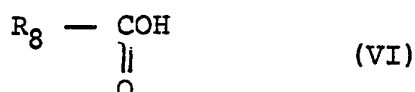
na qual

R_1 , R_3 e R_6 têm os significados definidos antes, com um aldeído de fórmula geral

na qual

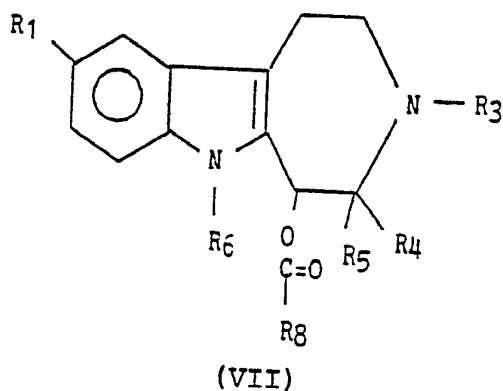
R_5 e R_4 têm os significados definidos antes, mediante aquecimento em um ácido orgânico de fórmula geral



na qual

R_8 representa um grupo metilo, etilo ou trifluorometilo,

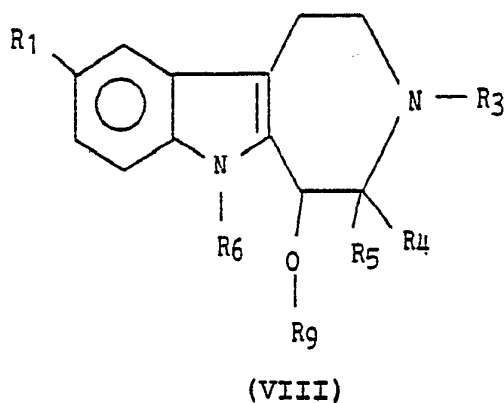
para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol de fórmula geral



na qual

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_9 têm os significados definidos antes,

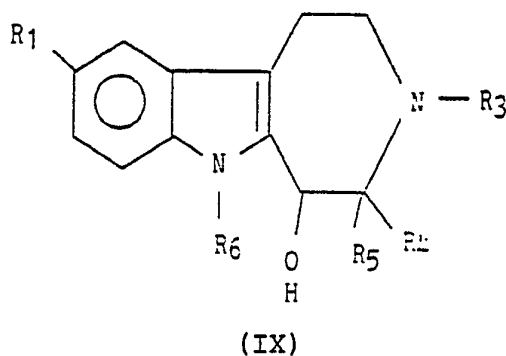
que se pode, quer aquecer na presença de um álcool de fórmula geral R_9OH , na qual R_9 representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não ou um grupo aralquilo, para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol de fórmula geral



na qual

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_9 têm os significados definidos antes,

quer aquecer em metanol na presença de 10 equivalentes de carbonato de potássio para se obter o 1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol de fórmula geral

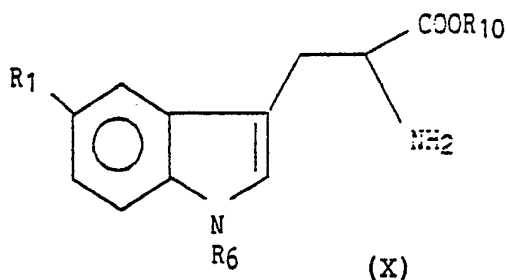




na qual

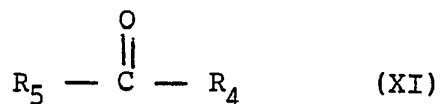
R_1 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer em se fazer reagir um triptofano substituído de fórmula geral



na qual

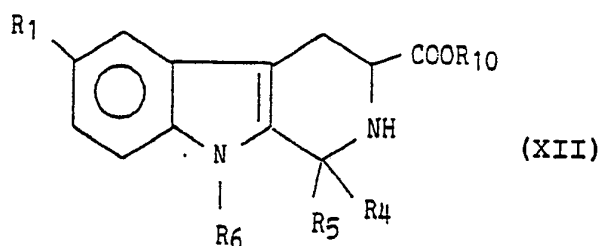
R_1 e R_6 têm os significados definidos antes; e R_{10} representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído, com uma cetona de fórmula geral



na qual

R_4 e R_5 têm os significados definidos antes, sob atmosfera de azoto quer em tolueno ou em benzeno a refluxo na presença de ácido tosílico, sendo a água formada quando da condensação eliminada com um aparelho extractor de água como por exemplo um Dean Stark, quer, em certos casos, a refluxo do metanol ou

da cetona, para se obter, após purificação, a β -carbolina de fórmula geral



na qual

R_1 , R_4 , R_5 , R_6 e R_{10} têm os significados definidos antes,

que se pode:

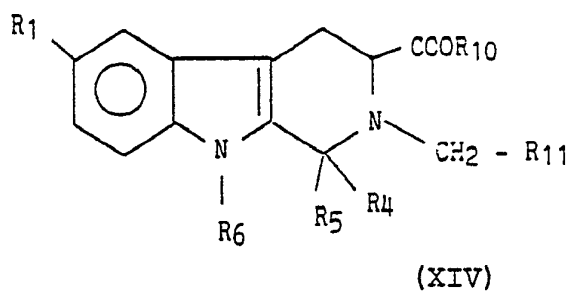
- quer fazer reagir em condições de aminação redutora com um aldeído de fórmula geral



na qual

R_{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos alcoxi ou arilo substituídos ou não, para se obter a β -carbolina de fórmula geral

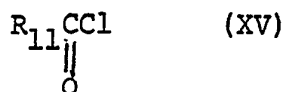
...



na qual

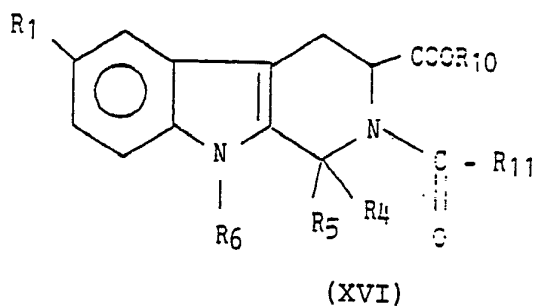
R_1 , R_{10} , R_{11} , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer fazer reagir com um cloreto de ácido, ou com o anidrido correspondente, de fórmula geral



na qual

R_{11} tem o significado definido antes,
para se obter a β -carbolina de fórmula geral

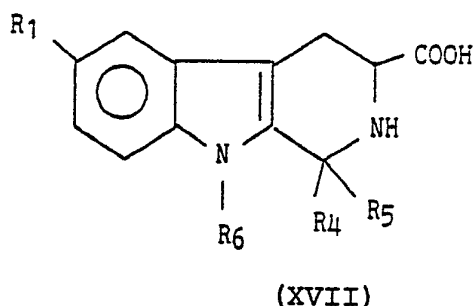


na qual

R_1 , R_{10} , R_{11} , R_6 , R_5 e R_4 têm os significados

definidos antes,

- quer fazer reagir, no caso em que o símbolo R_{10} representa um grupo metilo, com uma solução aquosa de hidróxido de bário para se obter os ácidos de fórmula geral



na qual

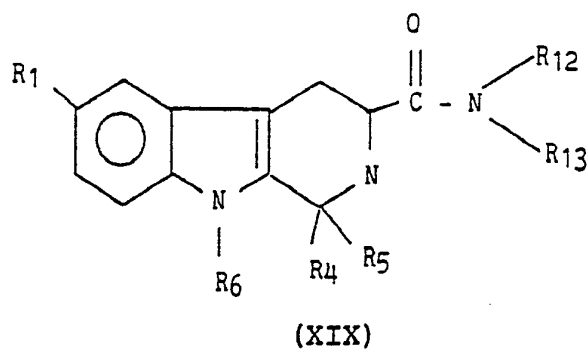
R_1 , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

- quer fazer reagir, no caso em que o símbolo R_{10} representa um grupo metilo, com uma amina de fórmula geral



na qual

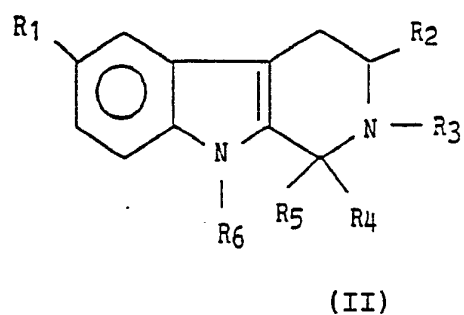
R_{12} e R_{13} , representam, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou grupos alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono de cadeia ramificada ou não ou cicloalquilo com 4 a 7 átomos de carbono, para se obter as amidas de fórmula geral



na qual

R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{12} e R_{13} têm os significados de finidos antes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

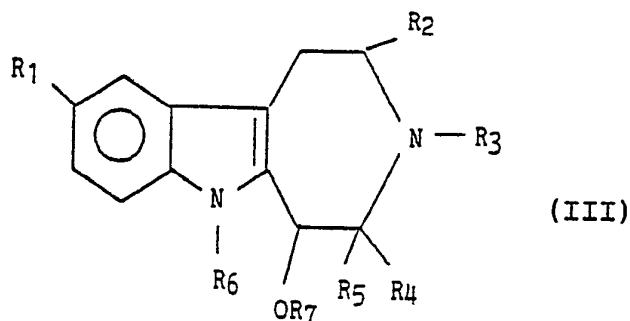
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e

dos seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou, no caso em que o símbolo R_2 representa um grupo carboxílico, dos seus sais de adição com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



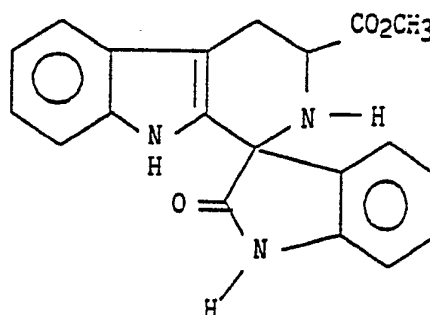
na qual

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_7 têm os significados definidos antes,

assim como dos seus isômeros, diastereoisômeros, enantiômeros e dos seus sais de adição com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, ou no caso em que o símbolo R_2 representa um grupo carboxílico, dos seus sais de adição

com uma base inorgânica ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor
respondentemente substituídos.

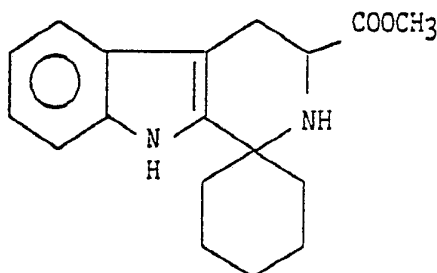
4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2,
para a preparação do [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -
-carbolina(3S)]-1-espiro-3'-[2-oxo-2,3-di-hidroindol], assim co-
mo dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido acei-
tável sob o ponto de vista farmacêutico,



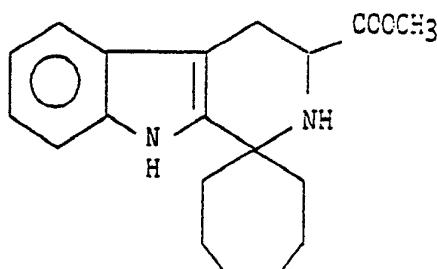
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
respondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2,
para a preparação do [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -
-carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano, assim como dos seus isôme-
ros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto
de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem

compostos iniciais correspondentemente substituídos,

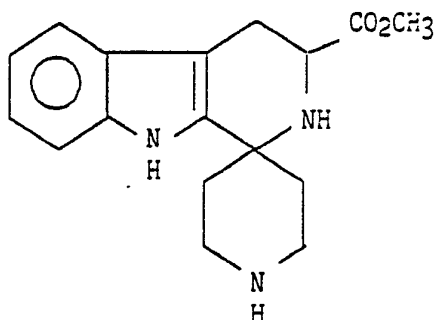


6.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação do [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espino-ciclopentano, assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

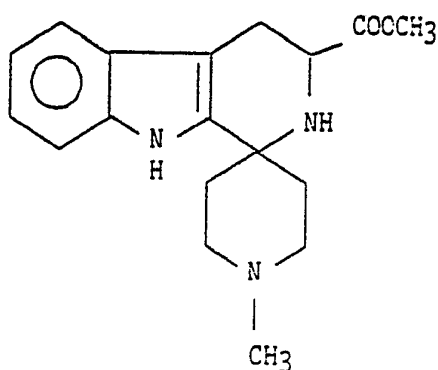


7.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espino-4'-piperidina, assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

...

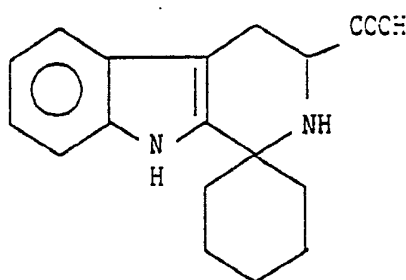


8.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina (3S)-1-espino-4'-[1'-metil-piperidina], assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

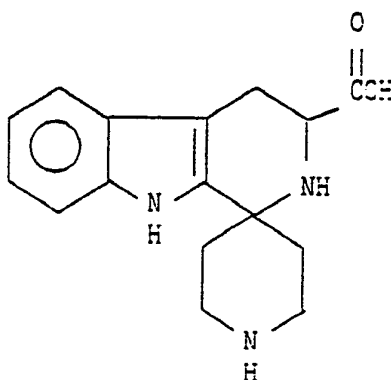


9.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação do [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina (3S)]-1-espino-4'-ciclohexano, assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido ou uma base aceitável sob o pon-

to de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

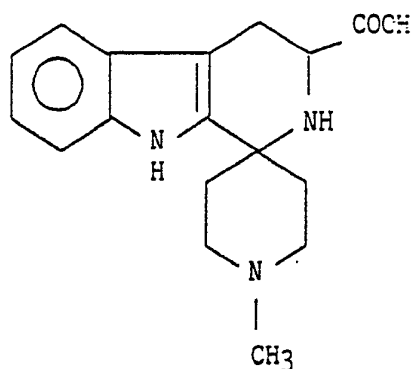


10.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-4'-piperidina, assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

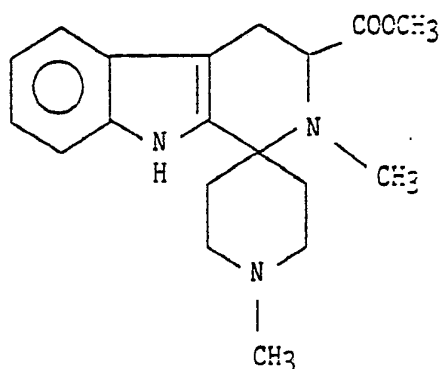


11.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-carboxi-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-4'-[1-metil-piperidina], assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido ou uma base

aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

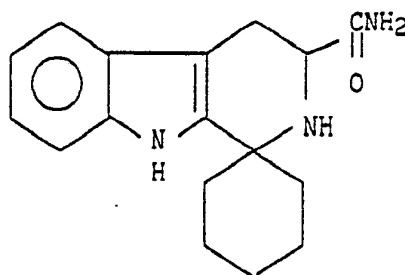


12.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-metoxycarbonil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espíro-4'-[1'-metil-piperidina], assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

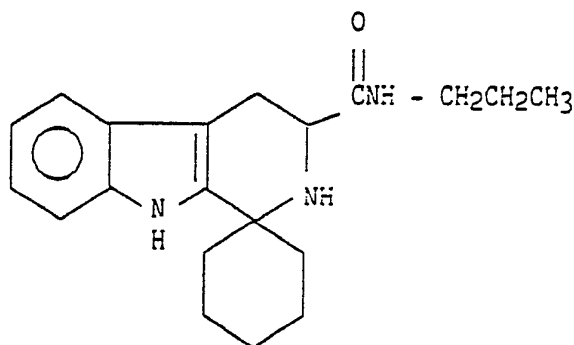


13.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação da [3-carbamóil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -car

bolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano, assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

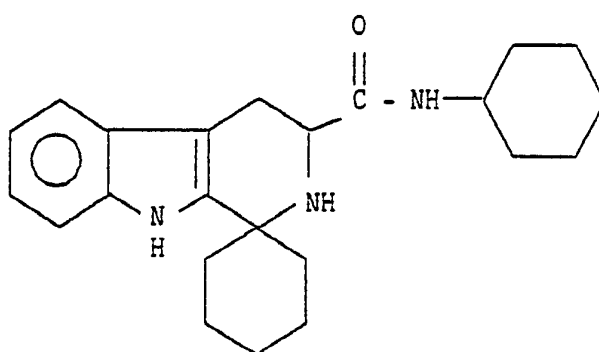


14.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação do [3-(N-propil-carbamóil)-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano, assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

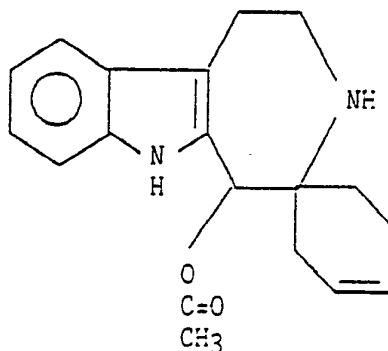


15.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, para a preparação do [3-(N-ciclo-hexil-carbamóil)-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina(3S)]-1-espiro-ciclo-hexano, assim como

dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

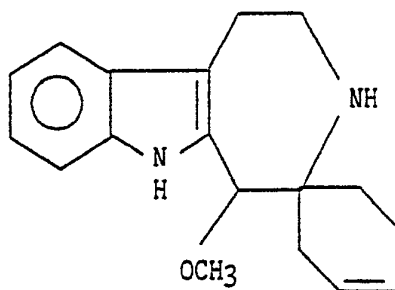


16.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 3, para a preparação da [5-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'ciclo-hexeno), assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

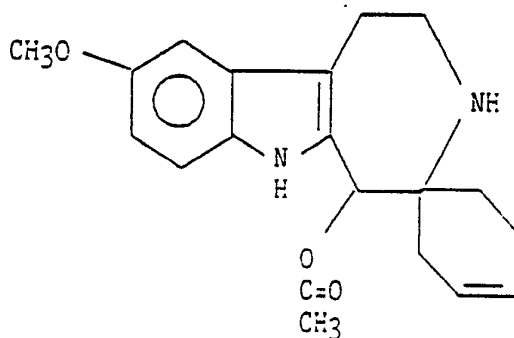


17.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e

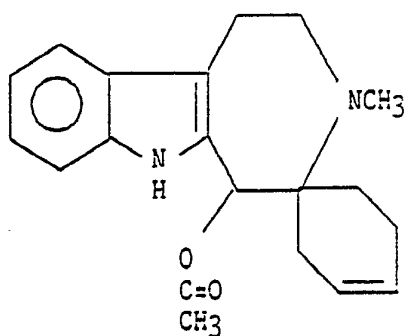
3, para a preparação do [5-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'-ciclo-hexeno), assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,



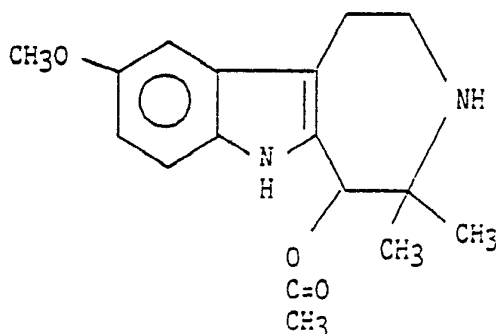
18.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 3, para a preparação do [5-acetoxi-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3'-ciclo-hexeno), assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,



19.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 3, para a preparação do [5-acetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol]-4-espiro-1'-(3-ciclo-hexeno), assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,

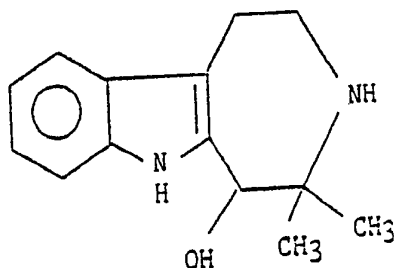


20.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 3, para a preparação do 5-acetoxi-9-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol, assim como dos seus isómeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,



5

21.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 3, para a preparação do 5-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroazepino[4,5-b]indol, assim como dos seus isômeros e dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos,



22.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva de um derivado de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo, com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, apresentando-se sob uma forma conveniente particularmente para o tratamento dos distúrbios do sistema nervoso central, da memória, da dor, da inflamação, dos acidentes vasculares cerebrais e das convulsões.

Agente Oficial