

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85.593

REQUERENTE: MERCK & CO, INC., norte-americana, industrial, em Rahway, New Jersey 07065-0906, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HEXA-HIDRO-
-ARILQUINOLIZINAS SUBSTITUIDAS"

INVENTORES: JOHN J. BALDWIN; JOEL R. HUFF; S. JANE
DE SOLMS; JOSEPH P. VACCA; J. MARK
WIGGINS; STEVEN D. YOUNG

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, em 28 de Agosto de 1986, sob o No. 901,485



MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de certas hexa-hidro-arilquinolizinas e seus sais farmacêuticamente aceitáveis que são anta-

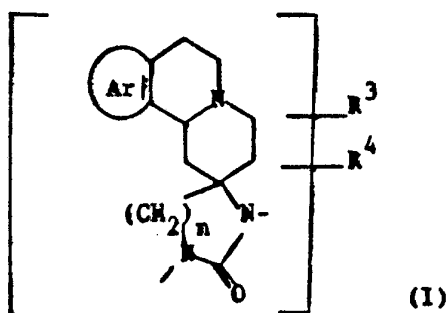
=====

MERCK & CO., INC.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HEXA-HIDRO-ARILQUINOLIZINAS
SUBSTITUIDAS"

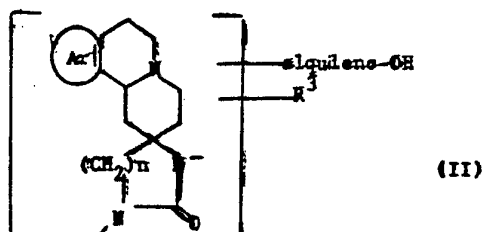
gonistas selectivos de receptores adrenérgicos α_2 periféricos. Os compostos são adaptados ao emprego no tratamento de certas desordens patológicas como seja hipertensão, diabetes, desordens envolvendo agregação de plaquetas e similares sem efeitos secundários atribuíveis a acção sobre o sistema nervoso central.

Estes compostos apresentam a fórmula geral (I)



em que Ar é um sistema de anel aromático; R^3 está ligado à ligação livre de um dos azotos e é, por exemplo, hidrogénio, alquilo inferior benzilo; R^4 está ligado à ligação livre do outro azoto e é, por exemplo, alquileno-OXR em que R é, por exemplo, alquilo inferior e X é $-CO-$, $-SO_2-$, $-P(O)(OR')_2-$, $-CSNH-$, $-CONH-$, ou $-C(NCN)-$; e n é 1 ou 2.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (II)



com um cloreto de ácido de fórmula (III)

RXCl

FUNDAMENTO DO INVENTO

Os receptores adrenérgicos α_2 periféricos estão associados a uma variedade de efeitos fisiológicos importantes. Os receptores adrenérgicos α_2 vasculares quando estimulados medeiam a vasoconstrição que dá origem à hipertensão. Os receptores adrenérgicos α_2 pancreáticos modulam a libertação de insulina. Os receptores adrenérgicos α_2 das plaquetas quando activados provocam a agregação de plaquetas. Outros receptores adrenérgicos α_2 afectam a motilidade gastrointestinal e o metabolismo das células gordas. As moléculas que antagonizam selectivamente estes receptores adrenérgicos α_2 periféricos oferecem uma nova abordagem ao tratamento de estados patológicos tais como hipertensão, diabetes, obesidade e perturbações que envolvam a agregação de plaquetas e a motilidade gastrointestinal.

Os receptores adrenérgicos α_2 estão também situados no sistema nervoso central e medeiam uma variedade de outros efeitos fisiológicos tais como estimulação respiratória, actividade psicomotora, aumento da insónia e redução do apetite.

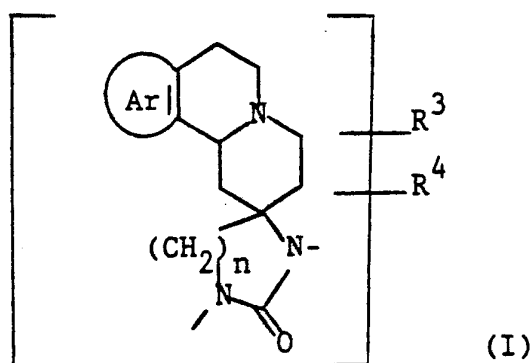
Têm sido divulgados vários compostos que afectam a actividade dos receptores adrenérgicos α_2 . Assim, por exemplo, certas benzoquinolizinas foram divulgadas nos pedidos de patente UK 1235573, 2106909 e 2136804 como possuindo actividade antogonística dos receptores adrenérgicos α_2 . Geralmente, no entanto, a actividade antagonística apresentada pela maior parte dos compostos conhecidos não é selectiva, i.e. os compostos têm um efeito mediado na actividade antagonística α tanto central como periférica.

SUMÁRIO DO INVENTO

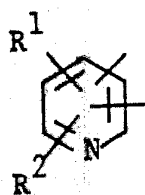
De acordo com o presente invento foi descoberto que certas hexa-hidroarilquinolizinas são antagonistas selectivos dos receptores adrenérgicos α_2 periféricos, i.e. têm actividade bloqueadora do receptores adrenérgicos α_2 mas são ainda caracterizados por não tenderem a penetrar a barreira sanguínea do cérebro. Assim, os novos compostos estão adaptados para serem empregues no tratamento de estados em que seja desejável antagonismo selectivo dos receptores adrenérgicos α_2 , como anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidade, inibidores da agregação de plaquetas, modificadores da motilidade gastrointestinal e similares. O invento também está relacionado com métodos de antagonização dos receptores adrenérgicos α_2 e com composições para a realização dos métodos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

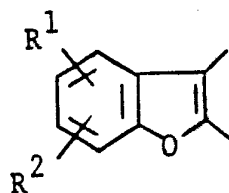
Este invento diz respeito a um composto de hexa-hidroquinolizina com a fórmula:



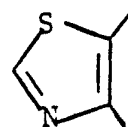
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que Ar é um sistema de anel aromático seleccionado entre



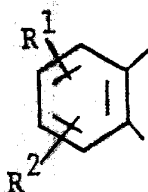
R¹, R²-piridino-



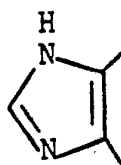
R¹, R²-benzofuro-



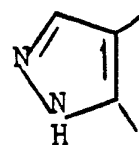
tiazolo-



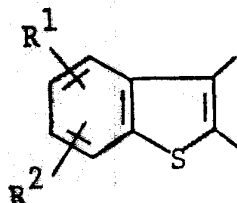
R¹, R²-benzo-



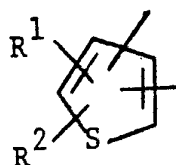
imidazo-



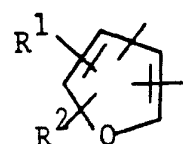
pirazolo



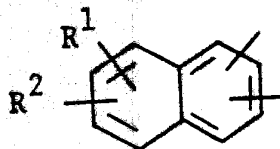
R¹, R²-benzotieno



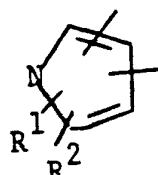
tieno-



furo-



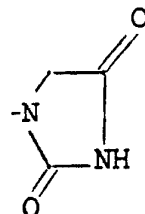
R¹, R²-nafto-



R¹, R²-pirrolo-

em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogênio, halo, hidroxilo, alcóxido C_1-3 , ou alquilo inferior, carboxilo ou em conjunto são metilenodroxí ou alquilenos C_3-4 ; e em que as ligações livres de Ar podem estar ligadas ao anel de quinolizina em qualquer configuração de Ar; R^3 está ligado à ligação livre de um dos azotos e é hidrogênio, alquilo inferior, benzilo ou R; R^4 está ligado à ligação livre do azoto e é -alquilenos-OXR,

-alquilenos-NR'XR, ou alquilenos



em que R é alquilo inferior, alcóxido C_1-C_3 , fenilo, halo-fenilo, alquil inferior-fenilo, alcóxi inferior-fenilo, benzilo, trifluorometilo, amino ou di(alquil inferior)-amino; R' é H ou alquilo inferior; e X é -CO-, -SO₂-, -P(O)(OR')₂, -CSNH-, -CONH- ou -C(NCN); e n é 1-2

Os compostos tem um anel de quinolizina reduzido e são portanto hexa-hidroquinolizinas. No entanto a expressão "octa-hidro" pode ser incluída na nomenclatura dos compostos em que n é 2; isto reflecte o anel de pirimidina reduzido.

Pela expressão "alquilo inferior" como aqui é empregue pretende-se significar de preferência um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo entre 1 e 6 átomos de carbono, inclusive. Pela expressão "alquilenos" pretende-se significar uma cadeia linear, ramificada ou cíclica com o teor em carbono designado ou com 2 a 6 átomos de carbono quando não for especificamente designado. Pela expressão "halo" pretende-se significar de preferência bromo,

cloro ou fluoro.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dentro da esfera deste invento incluem os sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis. Ácidos úteis para a preparação destes sais de adição ácida incluem, inter alia, ácidos inorgânicos, tais como os ácidos hidro-hálicos (e.g. ácidos clorídrico e bromídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico e sais orgânicos tais como ácido maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzóico, 2-acetoxibenzóico, salicílico, succínico, p-aminobenzóico, p-acetamidobenzóico, metanossulfônico ou etanodissulfônico, teofilina e 8-cloroteofilina.

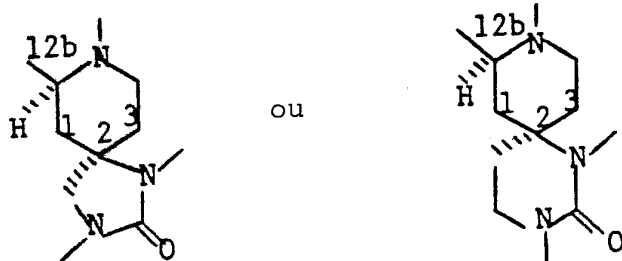
Numa execução preferida do presente invento, Ar é R^1 , R^2 -benzo[p]furo-, R^1, R^2 -benzo, R^1, R^2 -benzo[p]tieno ou R^1, R^2 -nafto, mais preferencialmente R^1, R^2 -benzo[p]furo ou R^1, R^2 -benzo, R^3 é hidrogénio e R^4 é 2-alcanossulfonamidoalquilo.

Numa execução mais preferida, Ar -é R^1, R^2 -benzo em que R^1 é 9-metoxi e R^2 é hidrogénio; R^3 é hidrogénio; e R^4 é 2-metanossulfonamidoetilo.

Na execução mais preferida, Ar é R^1, R^2 -benzofuro e R^1, R^2 e R^3 são hidrogénio e R^4 é 2-metanossulfonamidoetilo.

Os compostos do presente invento são sólidos. Os compostos que sejam bases não solúveis na maior parte dos solventes orgânicos inertes; os que sejam sais são solúveis em solventes polares.

Os novos compostos deste invento são aqui descritos como tendo uma configuração tal que um átomo hetero na espiro-4-imidazolidin-2-oná ou na espiro-4-[5,6-di-hidro-1H-pirimidin-2H-[3H]-ona) ligada ao carbono 2 do anel quinolizina e o hidrogénio em 12b do anel de quinolizina são trans,



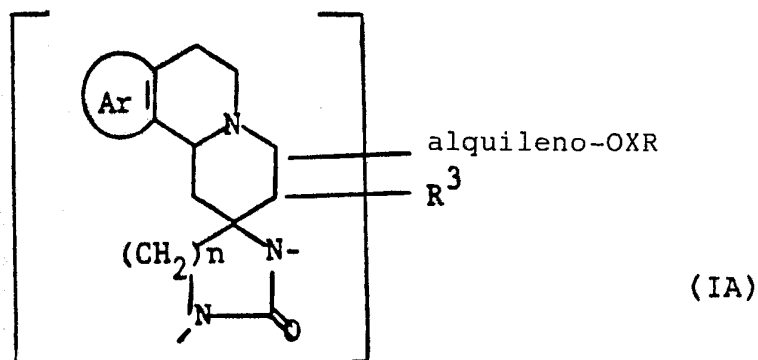
Se bem que a configuração trans seja isómero mais preferido para a actividade bloqueadora dos receptores adrenérgicos α_2 aqui detalhada, os isómeros cis são também activos e são considerados como estando dentro do âmbito do presente invento. Cada um destes isómeros configuracionais são racematos capazes de serem resolvidos nos enantiómeros dextro-rotatórios e levo-rotatórios. O presente invento inclui enantiómeros puros, racematos e misturas de isómeros e quando o composto é nomeado sem designação do isómero específico, mistura racémica ou mistura específica de isómeros, pretende-se que seja uma designação genérica que inclua todos os isómeros e misturas de isómeros, incluindo misturas em partes diferentes de enantiómeros ou outros isómeros.

Os compostos com a Fórmula I tanto como enantiômeros, como misturas de enantiômeros e ainda como sais de adição ácida são altamente eficazes na antagonização selectiva dos receptores adrenérgicos α_2 . Assim, os compostos e composições farmacêuticas do presente invento podem ser usados como antagonistas selectivos dos receptores adrenérgicos α_2 periféricos no tratamento de hipertensão, diabetes, agregação de plaquetas, obesidade e mau funcionamento da motilidade gastrointestinal.

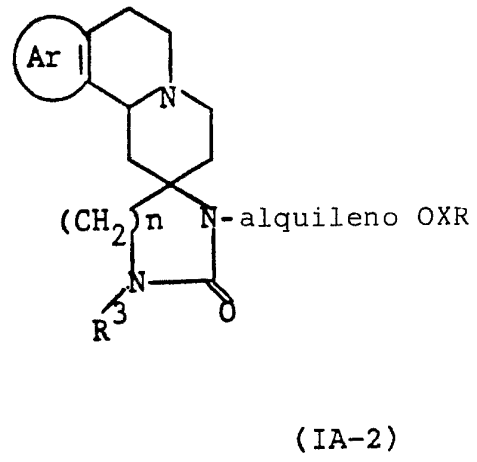
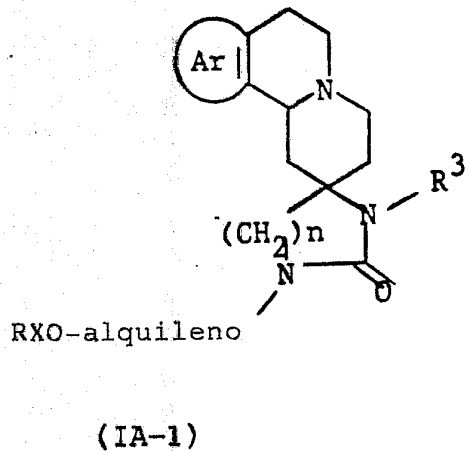
O presente invento também inclui um método de tratamento de estados patológicos atribuíveis a actividade de receptores adrenérgicos indesejável, o qual se caracteriza pela administração a individuos nesses estados de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto hexa-hidroarilquinolizina da Fórmula I ou um seu sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável ou composições contendo o referido composto.

O presente invento inclui ainda composições compreendendo num composto de hexa-hidroarilquinolizina da Fórmula Ou um seu sal, zózinho ou em combinação com a finalidade de realizar o método de tratamento de acordo com o presente invento.

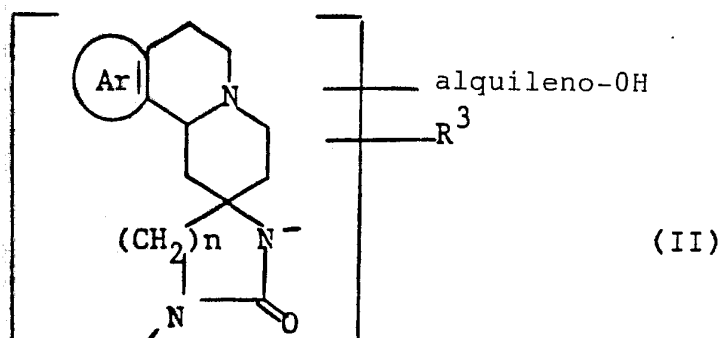
Compostos com a Fórmula I em que R^4 é -alquilenos OXR e representados pela fórmula:



podem ainda ser classificados como se segue:



Os compostos da Fórmula IA podem ser preparados pela reacção de um composto hidroxialquilo da Fórmula II:



com um cloreto ácido:



desde que quando R^3 for um grupo alquilo substituído no azoto 1', (azoto não ligado ao carbono espiro) e n for 1, então o grupo alquilo é introduzido por alquilação do correspondente composto IA em que R^3 é H.

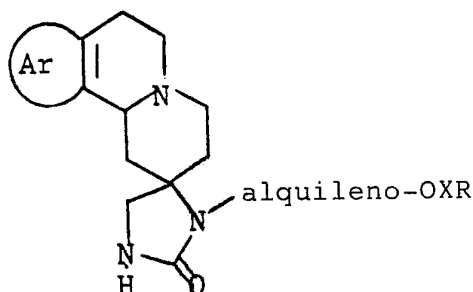
Ao realizar-se esta reacção, o composto hidroxialquilo da Fórmula II e um cloreto ácido adequado da Fórmula III são agitados conjuntamente num solvente inerte como seja acetonitrilo ou clorofórmio com uma base orgânica ou num solvente orgânico básico à temperatura ambiente durante tempo suficiente para a reacção se dar com formação do composto éster na mistura de reacção. No fim do período de reacção, o solvente é removido sob pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo é separado entre água e cloroformio para separar o composto éster e o sal formado entre o ácido clorídrico e a base ou solvente básico. A solução de clorofórmio é então seca e o solvente vaporizado a partir da solução seca para recuperar o composto éster da Fórmula IA.

Na reacção, o haleto ácido é empregue em excesso molar. Geralmente emprega-se cerca de 1-2 moles de $HXCl$ para cada mole do composto hidroxialquilo (II). O meio de reacção é de preferência cloreto de metileno com uma base orgânica como seja trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, colidina, picolina e similares que podem ligar o sub-produto do ácido clorídrico.

O reagente composto hidroxialquilo da Fórmula II pode ser obtido por um método aqui descrito mas mais detalhadamente descrito e reivindicado nos pedidos dependentes Série N^o 740 609, entregue em 3 de Junho de 1985 no nome de J.J. Baldwin et al. e Série N^o 848 262, entregue em 4 de Abril de 1986, no nome de J.J. Baldwin et al. que aqui são incluídos por referência.

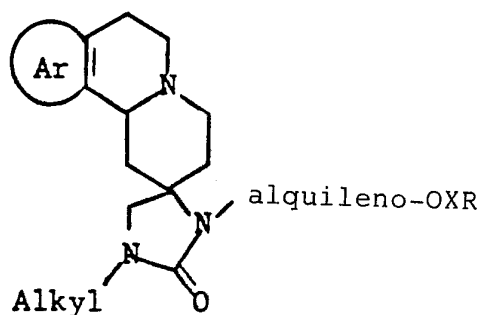
Os reagentes $RXCl$ são reagentes orgânicos já disponíveis ou podem ser facilmente formados a partir de reagentes químicos de rápida aquisição.

Na preparação dos compostos com a fórmula IA em que R^3 é um alquilo substituído no azoto 1' e n é 1, um composto em que R^3 é H e representado por



pode ser posto em contacto com (IA') um haleto de alquilo numa mistura em agitação forte orgânico solvente inerte e catálise de

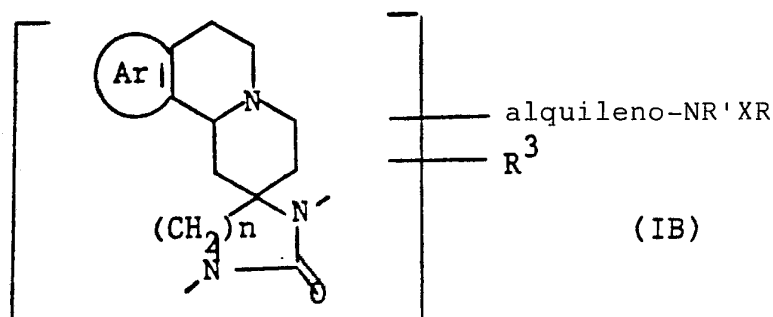
transferência de fases em base aquosa durante tempo suficiente para se dar a reacção com a formação de



(IA'')

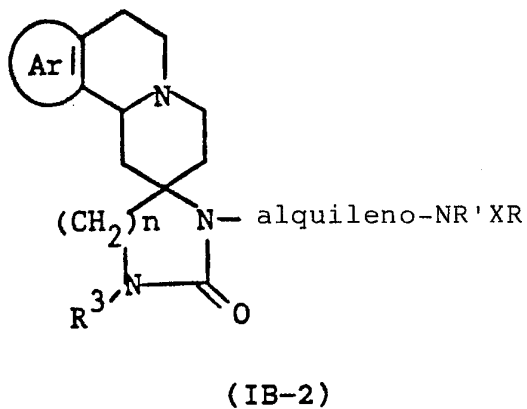
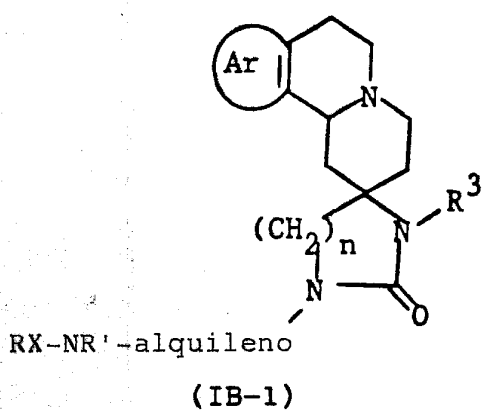
e o último recuperado a partir da mistura de reacção empregando processos convencionais.

Os compostos com a fórmula I em que R^4 é alquilenos- $NR'XR$ e representados pela fórmula:

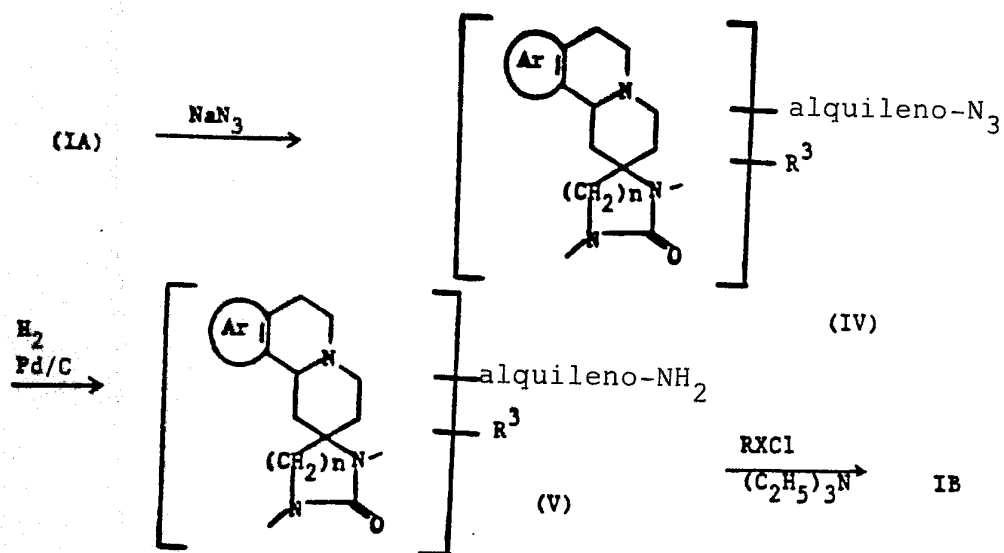


(IB)

podem ainda ser classificados como se segue:



Os compostos em que R' é H podem ser preparados por uma série de reacções em que o composto da Fórmula IA é um material de partida como se segue:



Ao efectuar-se o primeiro passo, adiciona-se azida de sódio a uma solução do composto éster (IA) num solvente inerte e a mistura é aquecida de preferência na gama de 90-100°C durante várias horas para se obter um composto azidoalquilo (IV) na mistura de reacção. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente, depois adicionada a água com gelo e o composto azido alquilo recuperado empregando processos convencionais.

No passo que se segue o intermediário azidoalquilo (IV) é cataliticamente hidrogenado para dar o composto aminoalquilo (V). A reacção é efectuada num sistema de hidrogenação a baixa pressão num solvente tipo álcool na presença de paládio em catalisador carbono. A reacção fica completa em várias horas com a formação do composto aminoalquilo. No fim deste periodo o catalisador é removido por filtração e o solvente evaporado para se obter o composto aminoalquilo como resíduo.

No passo seguinte, o composto aminoalquilo (V) é acilado com um cloreto ácido, $RXCl$ (III). A reacção é efectuada pela adição do cloreto ácido a uma solução de composto aminoalquilo e uma amina terciária num solvente inerte e $RXCl$ é-lhe adicionado aos poucos e com arrefecimento enquanto a temperatura é mantida a cerca de 0°C para produzir o composto aminoalquilo acilado (IB) na mistura de reacção. Depois de completada a adição, a mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e depois separada entre água e cloreto de metileno. A fase orgânica contendo o composto IB é separado, lavado, seco, o solvente depois evaporado empregando processos convencionais para recuperar o produto pretendido da Fórmula IB ou de R' é H.

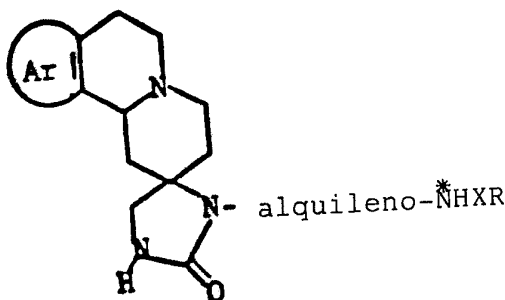
Como alternativa, os compostos da Fórmula IB podem ser preparados a partir de um composto da

Fórmula IA por reacção do referido composto com uma amida acética $RXNH_2$ deste modo substituindo directamente um grupo éster por um grupo amida na Fórmula IA. O processo pode ser efectuado pela adição de um éster de imidazolidinona adequado da fórmula IA e uma amida ácida $RXNH_2$ a uma pasta de hidreto de potássio num solvente inerte e agitando e aquecendo a mistura numa gama de temperatura de cerca de 70a 90°C para se obter amida da Fórmula IB. Este último pode então ser recuperado e purificado empregando processos convencionais.

O composto também pode ser obtido a partir de uma quinolizina-2-ona (VI) sem formação prévia de éster como subsequentemente descrito.

Quando R' é alquilo inferior, o produto assim obtido pode ser alquilado empregando processos convencionais. Uma vez que o azoto 1' é também susceptível de alquilação, é necessário evitar a utilização de um excesso de agente de alquilação.

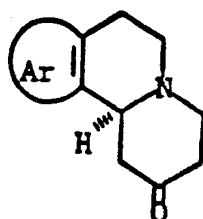
Os compostos de fórmula IB em que R^3 é um alquilo substituído no azoto 1' e n é 1, podem ser preparados por um método de alquilação alternativo do composto representado por



(IB')

No entanto, face ao hidrogénio no azoto amido, a alquilação é efectuada após protecção do azoto amido. Isto pode ser realizado formando um derivado de lítio de (IB') por reacção do mesmo com n-butil lítio no frio seguido de adição do éter de clorometilbensilo no frio e agitação conjunta para formar um derivado N'-benziloximetilo que após recuperação por processo convencionais pode ser alquilado por meios convencionais, como anteriormente descrito.

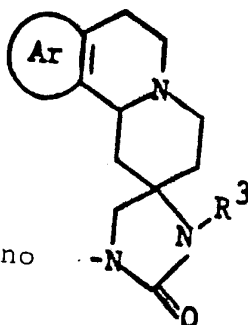
O material de partida (Fórmula II) pode ser preparado a partir de uma quinolizina-2-ona (VI):



(VI)

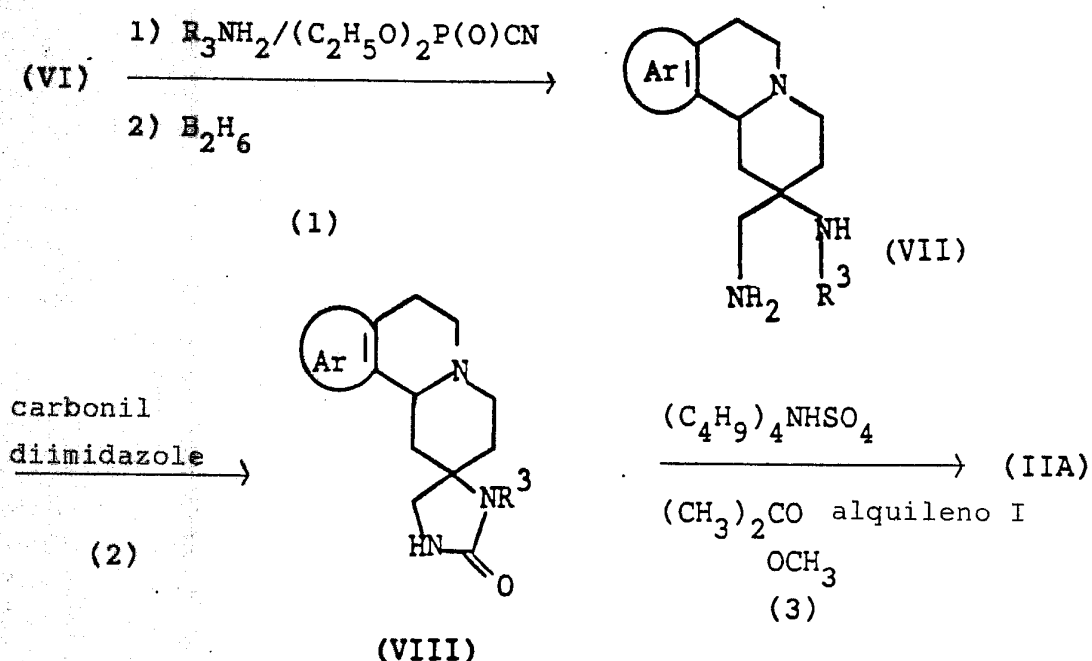
A sequência particular de reacções a ser seguida depende se o grupo hidroxialquilo está no azoto ligado ao carbono espiro ou no azoto mais afastado. A sequência também depende do anel ser um anel de imidazolidinona ou de diazinona.

(A) Quando o composto da Fórmula II for representado por:



(IIA)

ele pode ser preparado através da série de reacções que se segue:



Como primeiro passo na realização da sequência de reacções para a preparação do composto da Fórmula IIA, cianofosfonato dietílico é adicionado a uma solução de quinolizina-2-ona (VI) em solvente do tipo éter seco, como seja tetra-hidrofurano, previamente saturado a 0°C com alquilamina, a mistura é agitada durante pelo menos várias horas convenientemente durante a noite e o solvente é então vaporizado para se obter um intermediário aminonitrilo. Este último é dissolvido em tetra-hidrofurano e adiciona-se-lhe uma solução de borano LM em tetra-hidrofurano e a mistura resultante é aquecida à temperatura de refluxo durante 10 a 24

horas. A mistura de reacção é então arrefecida, adiciona-se metanol lentamente para parar a reacção, seguido de ácido clorídrico 6N e a mistura resultante foi sujeita a refluxo durante várias horas para obter o intermediário quinolizina (VII) substituído com 2-aminometilo e 2-alquilamino na mistura de reacção como o sal hidrocloreto. A quinolizina (VII) substituída pretendida pode ser recuperada por basificação da mistura de reacção com uma solução saturada de carbonato de sódio, extracção do produto com um solvente inerte tal como clorofórmio, purificação e separação dos enantiómeros por cromatografia em coluna de pressão média (empregando clorofórmio saturado com amónia como eluente).

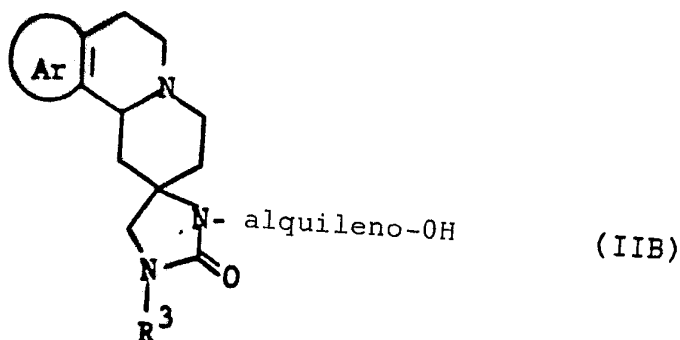
No segundo passo, adiciona-se 1,1'-carbonildiimidazolo a uma solução de quinolizina substituída com 2-aminometilo e 2-alquilamino num solvente orgânico inerte como seja tolueno e a mistura resultante é agitada entre a temperatura ambiente e 50°C durante várias horas para se obter um composto quinolizino-imidazolidinona (VIII) na mistura de reacção. Este último pode então ser recuperado e purificado empregando processos convencionais.

No terceiro passo de hidroxialquilação do azeto prepara-se primeiro o reagente para tal alquilação. O reagente preferido, 2-metoxi-2-(w-iodoalcoxi)propano é facilmente preparado através da adição de w-iodoalcanol e uma gota de oxiclureto fosforoso a metoxipropeno frio (0°C), agitação durante cerca de uma hora, depois adição de uma base sólida, como seja carbonato de potássio, separação do líquido e concentração para se obter o reagente iodoalcoxipropano como resíduo.

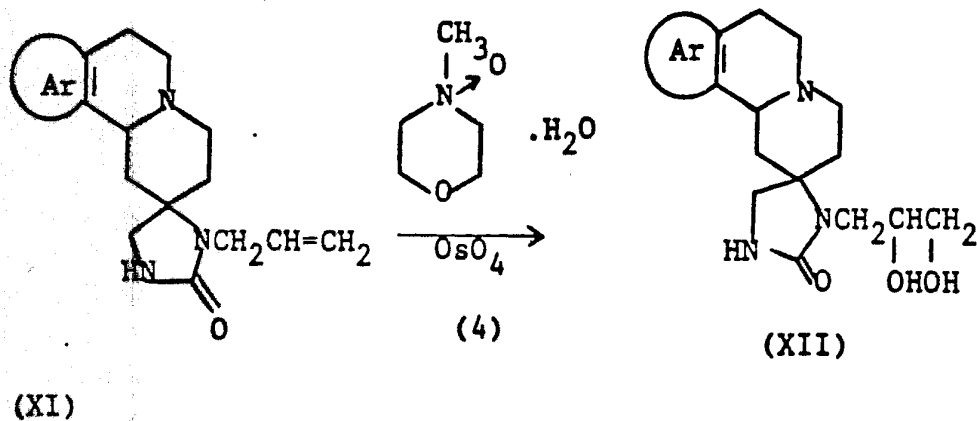
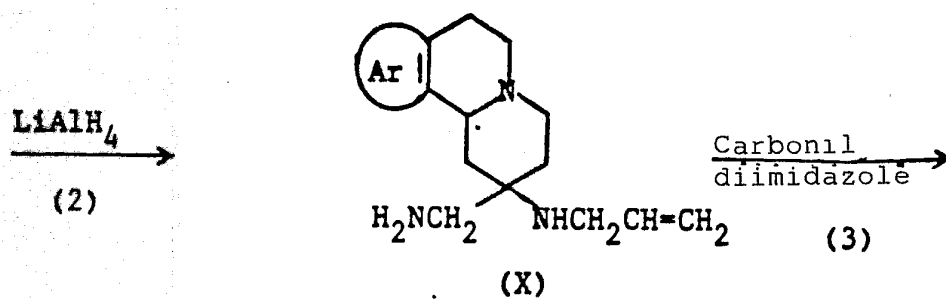
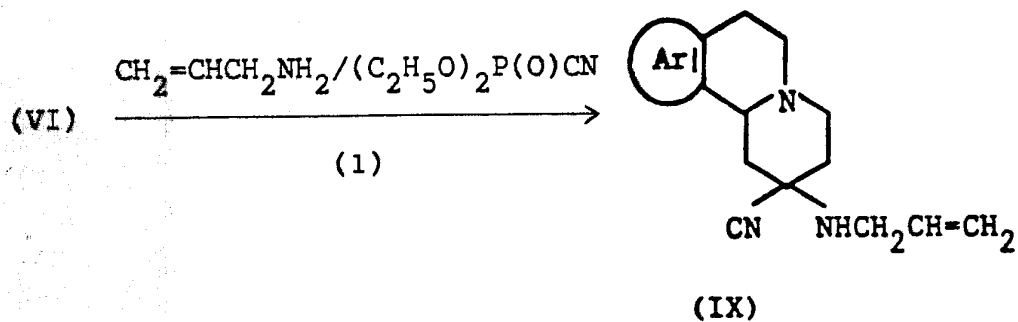
O reagente iodoalcoxipropano é adicionado com agitação vigorosa a uma solução do composto imidazolidinona (VIII) em tolueno ao qual foi previamente adicionado

hidrogenossulfato de tetrabutylamônio e hidróxido de sódio a 40 por cento. Após completada a adição a mistura de reacção é agitada durante 20 a 50 horas e a fase orgânica é então vertida e intimamente misturada com uma solução de ácido clorídrico a 5 por cento, em seguida a mistura é tornada básica. A fase orgânica é separada e o composto hidroxialquilo (IIA) pretendido recuperado empregando processos convencionais e purificado por cromatografia em gel de sílica e eluição com clorofórmio saturado com amônia.

(B) Quando o composto da Fórmula II é representado por (IIB)



onde R^3 é H, ele pode ser preparado através da série de reacções que se segue:



Como primeiro passo na realização da sequência de reacções para a preparação dos compostos da Fórmula IIB quando R^3 for H e m for 2, um excesso molar de cerca de duas vezes de alilamina e depois um excesso molar de cerca de duas vezes de cianofosfato de dietilo são adicionados a uma solução de um composto quinolizina-2-ona (VI) em tetra-hidrofurano. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante várias horas para completar a reacção e depois concentrada para recuperar um resíduo que é purificado convenientemente por cromatografia de baixa pressão, de preferência em gel de sílica usando clorofórmio saturado com amônia ou metanol/acetato de etilo como eluente, para recuperar o intermediário (IX) 2-ciano-2-(2-profenilamino)quinolizina.

No segundo passo, uma solução do intermediário IX quinolizina em tetra-hidrofurano é adicionado a uma solução arrefecida até 0°C de hidreto de lítio e alumínio em éter e a mistura resultante é agitada durante 1 a 2 horas. No fim deste período, a reacção é parada com água e o composto intermediário (X) 2-aminometil-2-(2-profenilamina)quinolizina recuperado por processos convencionais.

No terceiro passo, 1,1'-carbonildiidiazolo é adicionado a uma solução do intermediário 2-aminometil-2-(2-profenilamino)quinolizina num solvente inerte como seja cloreto de metileno e a mistura é deixada reagir à temperatura ambiente durante várias horas após o que o produto é recuperado da mistura de reacção por lavagem, secagem da solução orgânica e vaporização do solvente para obter o intermediário (XI) imidazolidinona como resíduo.

No quarto passo, uma solução 0,4M de tetr-óxido de ósnio $\times 0,05$ moles para cada mole de (XI) é adicionada gota a gota a uma solução em tetra-hidrofurano do intermediário (XI) e 4-metilmorfolino-4-óxido mono-hidratado

(duas moles para cada mole de intermediário) e a mistura resultante foi agitada durante 16 a 20 horas para se obter o intermediário (XII) 3-(2,3-di-hidroxi-propil)imidazolidinona na mistura de reacção que pode então ser recuperado empregando processos convencionais.

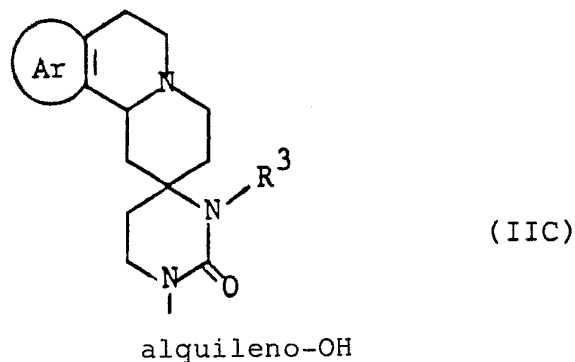
No passo seguinte, uma solução aquosa de periodato de sódio é adicionada gota a gota a uma solução arrefecida para O^oC de 3-(2,3-di-hidroxi-propil)imidazolidin-2-ona (XII) e 20 por cento do hidróxido de sódio em etanol a 90 por cento (3 moles de periodato de sódio para cada mole de XII) e a mistura resultante foi agitada durante várias horas a O^oC para se obter na mistura de reacção o intermediário aldeído (XIII). O solvente é removido por vaporização e o resíduo separado entre água e clorofórmio, a fase orgânica separada e seca e o solvente vaporizado para reaperar o intermediário aldeído (XIII) que é imediatamente dissolvido em etanol absoluto para usar na passo de redução.

Na redução, adiciona-se um excesso molar elevado de boro-hidreto de sódio à solução etanólica do intermediário aldeído e a mistura é agitada durante cerca de 16 a 24 horas. No fim deste período o solvente é vaporizado e o resíduo recuperado num solvente orgânico. Lava-se a solução resultante e seca-se, o solvente é vaporizado para se obter o composto pretendido 2-hidroxietilo da Fórmula IIB onde R^3 é H.

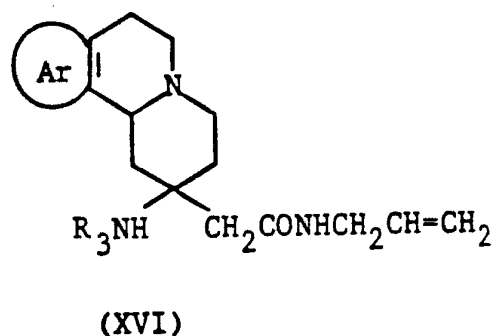
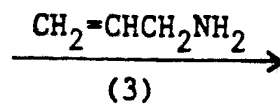
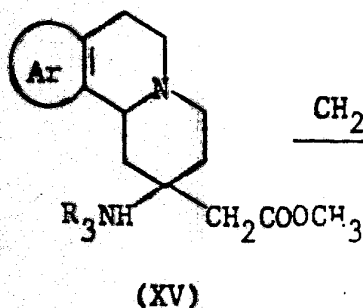
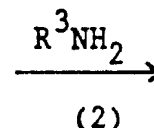
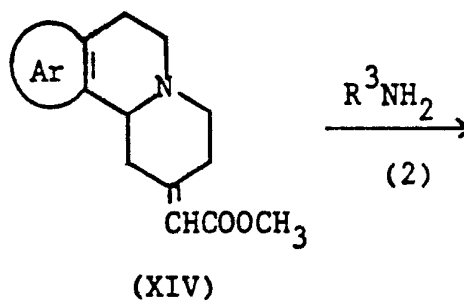
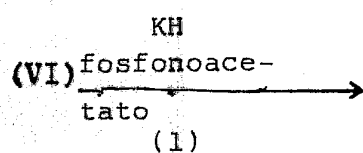
Quando no composto da Fórmula IIB, R^3 é H e a cadeia alquilenos é maior do que etileno, o composto pode ser preparado através de uma série de reacções semelhantes excepto alilamino ser substituída por $CH_2 = CH(CH_2)_{m+1}$

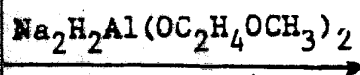
NH_2 onde n é 1 a 4.

(C) Quando o composto da Fórmula II é representado por :

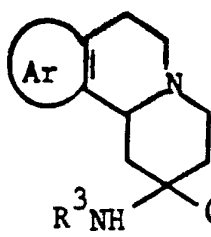


e alquilenno é etileno, ele pode ser preparado através da série de reacções que se segue:

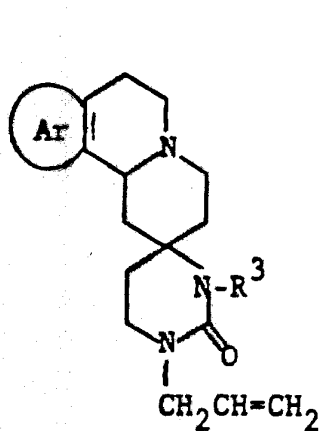




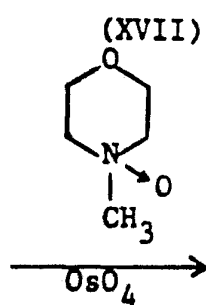
(4)



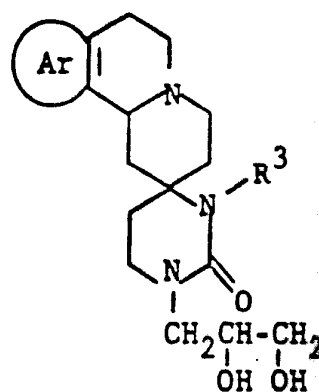
Carbonil
diimidazolo



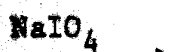
(XVIII)



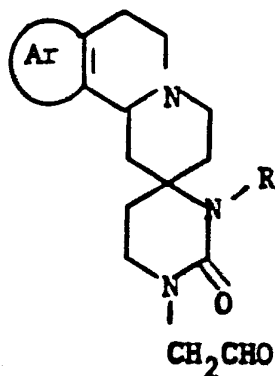
(6)



(XIX)



(7)



(XX)



(8)

(IIC)

Como primeiro passo para a realização da sequência de reacções para a preparação dos compostos da Fórmula IIC, uma solução de um composto quinolizina-2-ona da Fórmula VI em tetra-hidrofurano seco é adicionado a uma suspensão arrefecida para 0°C e em agitação de hidreto de potássio em tetra-hidrofurano em atmosfera de argon ao que se adicionou fosfonoacetato de trimetilo e agitou-se durante vários minutos para se obter uma mistura viscosa. Retira-se o banho de arrefecimento e a agitação continuou durante 18 a 20 horas para se obter um derivado carbometoximetilideno de quinolizina (XIV) na mistura de reacção. O produto pode ser recuperado a partir da mistura de reacção por diluição com água, extracção com acetato de etilo, secagem e vaporização do solvente. O intermediário carbometoximetilideno pode ser purificado por cromatografia em gel de sílica usando uma mistura acetato de etilo/hexano como eluente.

No segundo passo, uma solução do intermediário carbometoximetilideno (XIV) em etanol a -78°C e alquilamina são colocados num recipiente de pressão provido de meios de agitação e a mistura agitada à temperatura ambiente durante várias horas para se obter um intermediário 2-metilaminoquinolizina-2-ilacetato de metilo (XV) na mistura de reacção. O último pode então ser recuperado retirando a pressão e removendo o solvente in vacuo.

No terceiro passo, uma mistura do intermediário acetato (XV) e alilamina em etanol absoluto são aquecidos juntos à temperatura de refluxo durante vários dias para se obter um intermediário N-(2-profenil)aceamida (XVI) na mistura de reacção. O último pode ser recuperado por meios convencionais e purificado por cromatografia em coluna de pressão, de preferência, empregando clorofórmio saturado com amónia como eluente.

No quarto passo, uma solução do intermediário (XVI) N-(2-profenil)acetamida em tetra-hidrofurano é adicionado gota a gota a uma mistura em refluxo de hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio em tolueno e tetra-hidrofurano seco e o aquecimento continua durante várias horas para se obter um intermediário (XVII) 2-(profenilamino)etilo na mistura de reacção. No fim deste período a reacção é parada pela adição gota a gota de uma solução saturada de tartrato de potássio, o solvente é então removido e o resíduo separado entre água e clorofórmio e o intermediário pretendido da Fórmula XVII recuperado por processos convencionais.

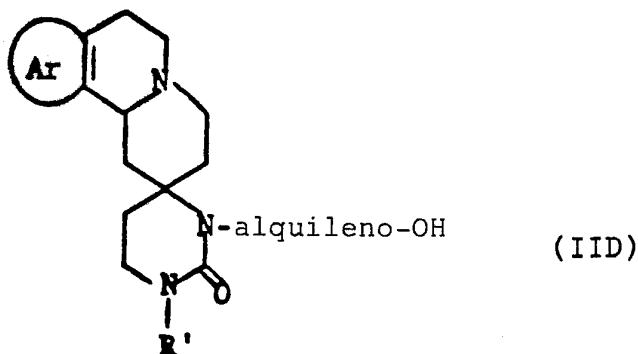
No quinto passo, o intermediário da Fórmula XVII reage com 1,1'-carbonildiimidazolo empregando condições semelhantes às previamente descritas para outras reacções de formação de anéis para se obter um intermediário pirimidino-2-ona substituído com alquilo tendo a Fórmula XVIII

No passo seguinte, o intermediário da Fórmula XVIII reage com 4-metilmorfolino-4-óxido e tetróxido de ósmio de modo semelhante ao descrito para a preparação do composto da Fórmula XII, para se obter um intermediário pirimidino-2-ona substituído com 2,3-di-hidroxipropilo da Fórmula XIX.

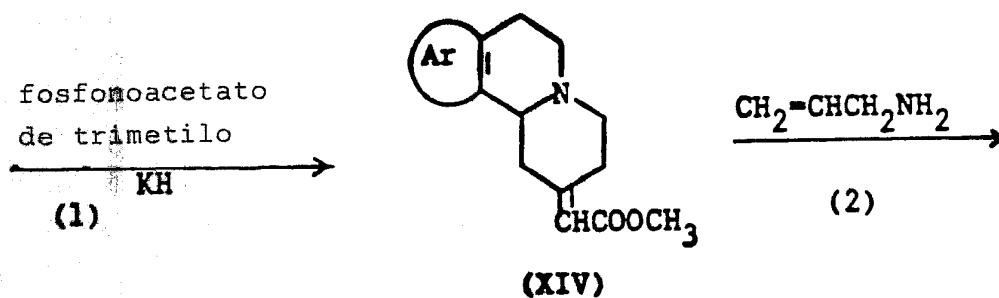
Nos dois últimos passos o intermediário 2,3-di-hidroxipropilo da Fórmula XIX reage com periodato de sódio de modo idêntico ao previamente descrito para se obter um composto aldeído XX na mistura de reacção que é recuperado e depois sem purificação é feito reagir com boro-hidreto de sódio de modo semelhante ao previamente descrito, para se obter o composto pretendido da Fórmula IIC. Este pode ser recuperado e purificado de um modo convencional.

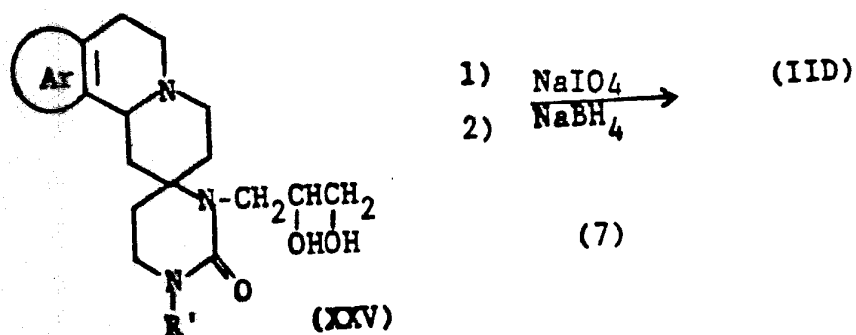
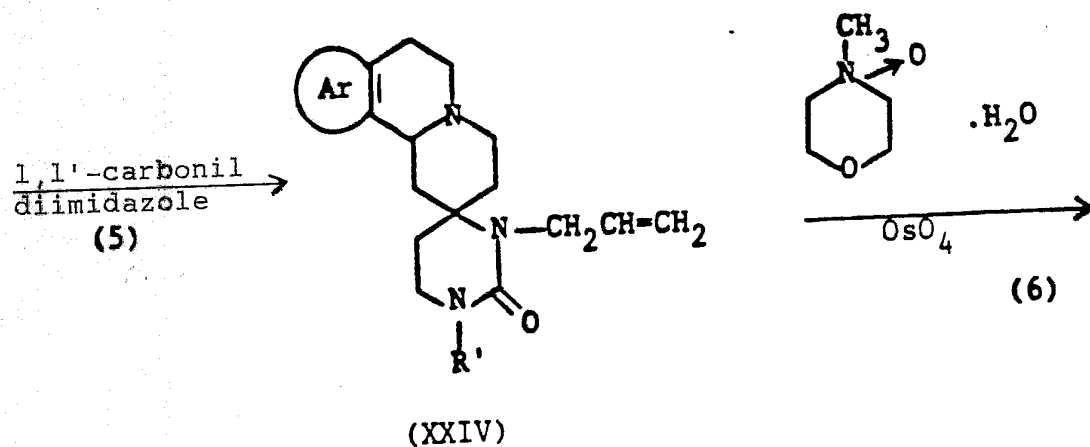
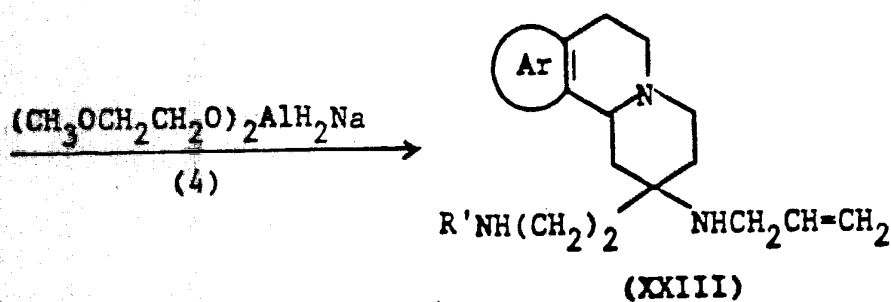
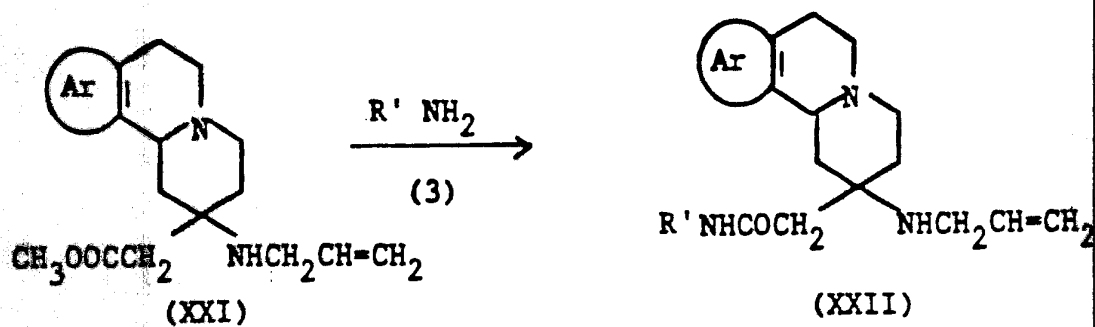
Quando no composto da Fórmula IIC a cadeia alquilenos é maior que etileno, o composto pode ser preparado por uma série de reacções semelhantes excepto alilamina ser substituída por $\text{CH}_2 = \text{CH}(\text{CH}_2)_{m+1} \text{NH}_2$ onde m é 1 a 4.

(D) Quando o composto da Fórmula II é representado por:



em que R' é alquilo inferior e alquilenos é etileno, ele pode ser preparado através da seguinte série de reacções:





Como primeiro passo na realização da sequência de reacções para a preparação dos compostos da Fórmula IID, o composto quinolizín-2-ona da Fórmula VI é feito reagir com fosfonoacetato de trimetilo na presença de hidreto de potássio de acordo com o primeiro passo da preparação do composto da Fórmula IIC para se obter o intermediário carboximetilideno (XIV).

No segundo passo, o intermediário carboximetilideno (XIV) e alilamina reagem por refluxo de uma solução em etanol da mistura numa atmosfera inerte durante 15 a 20 horas para se obter um acetato de 2-profenilaminoquinolizín-2-ilo (XXI) na mistura de reacção. O produto pode ser recuperado por vaporização do solvente e purificação do resíduo por centrifugação empregando como eluente 1:1 de hexano/clorofórmio saturado com amónia.

No terceiro passo, o acetato de 2-profenilaminoquinolizín-2-ilo e metilamina seca podem reagir num recipiente de pressão arrefecido para -78°C , de modo idêntico ao descrito para o Passo 2 na preparação do composto da Fórmula IIC, para se obter um composto N-alquilacetamida da fórmula XXII, o qual pode então ser recuperado conforme previamente e purificado por cromatografia em coluna de pressão média, empregando como eluente clorofórmio saturado com amónia.

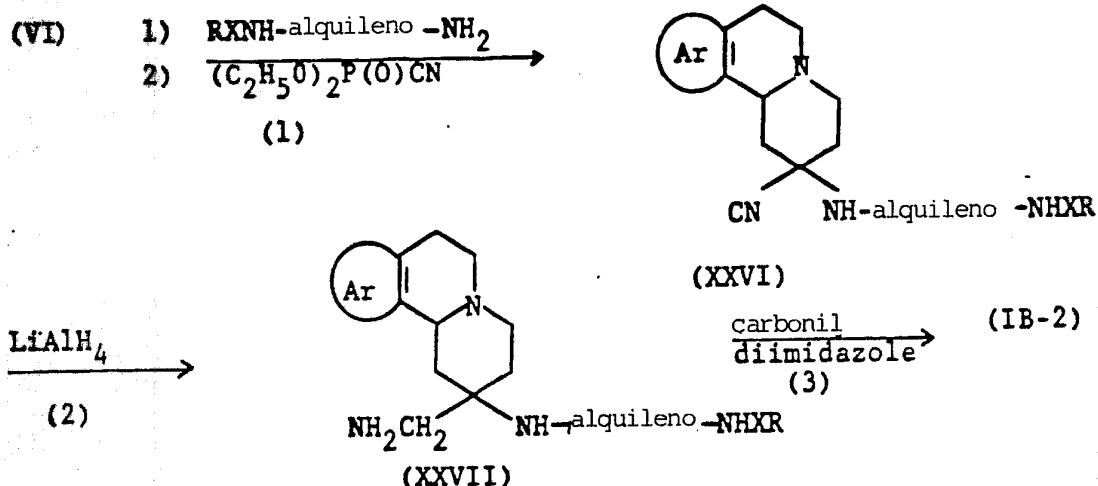
No quarto passo, o composto N-alquilacetamida da fórmula XXII reage com hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio de modo semelhante ao empregue no Passo 4 para a preparação do composto da fórmula IIC, para grupo N-alquilacetamida para um grupo alquilaminoetilo e para se obter o composto da fórmula XXIII.

No quinto passo, o composto da fórmula XXIII reage com 1,1'-carbonildiimidazolo como previamente descrito para se obter um composto (2-profenil)pirimidin-2-ona da fórmula XXIV que pode ser recuperado e purificado por centri-cromatografia.

No sexto passo, o composto (2-profenil)pirimidin-2-ona da fórmula XXIV e 4-metilmorfolino-4-óxido mono-hidratado em tetra-hidrofurano reagem com tetróxido de ósmio como anteriormente descrito para se obter um composto de 2,3-di-hidroxipropilo da fórmula XXV que após recuperação pode ser purificado por cromatografia "flash" em coluna empregando como eluente clorofórmio saturado com amônia.

No passo seguinte, o composto 2,3-di-hidroxipropilo da fórmula XXV reage com periodato de sódio em meio alcalino como previamente descrito no Passo 5 na preparação do composto IIB, para se obter um composto aldeído que reage imediatamente com um excesso largo de boro-hidreto de sódio de acordo com o descrito no Passo 6 da preparação do composto IIB para se obter o composto da fórmula IID.

Os compostos da Fórmula IB-2, onde $n=1$, podem ser obtidos mais directamente a partir de quinoxalin-2-ona (VI) sem formação do composto éster através da introdução do grupo amida antes da ciclização com a formação do anel de imidazolidinona ou de diazinona. Assim, a síntese pode ser efectuada através da seguinte sequência de reacções:



A sequência emprega passos muito semelhantes aos descritos para a preparação dos compostos IIA-IID e as condições são de um modo geral muito semelhantes. Neste método, no entanto, pode ser necessário preparar primeiro várias aminas, $\text{RXNH-alquileno-NH}_2$, que são a fonte do substituinte RXNH-alquileno- em IB. Esta amina pode ser preparada por reacção de RXCl com alquilenodiamina acetilada ni frio e na presença de uma base terciária como seja trietilamina e similares para se obter um intermediário $\text{RXNH-alquileno-NHCOCH}_3$ que pode então ser aquecido com uma solução de ácido clorídrico para se obter o composto $\text{RXNH-alquileno-NH}_2$ como hidrocloreto. Este é convertido na base livre e é então empregue na sequência de reacções seguinte.

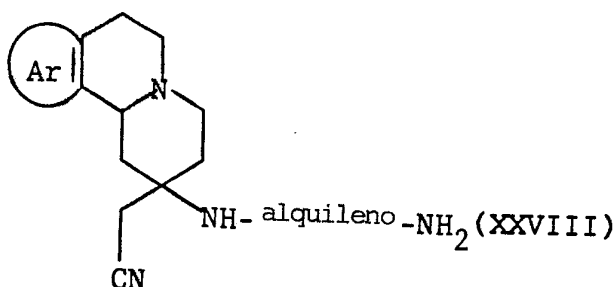
No primeiro passo, o composto amina é adicionado a uma solução de quinolizin-2-ona (VI) em tetra-

-hidrofurano metanólico. Depois adiciona-se o cianofosfonato de dietilo e o componente é deixado reagir permanecendo à temperatura ambiente durante várias horas para se obter o intermediário Composto XXVI. Este último pode ser recuperado e purificado empregando processos convencionais.

No segundo passo, o intermediário Composto XXVI é submetido a um passo de redução semelhante ao previamente descrito na preparação do Composto VII. Na redução, uma solução do Composto XXVI num solvente inerte tipo éter pode ser posto em contacto com um agente redutor como sódio hidreto de alumínio e lítio a temperaturas de cerca de 0°C e a mistura é deixada a reagir entre 1 e várias horas para se obter o intermediário Composto XXVII que pode então ser recuperado e purificado empregando processos convencionais.

Compostos da fórmula IB-2, onde N = 2 podem ser preparados através de uma sequência de reacções semelhante mas substituindo cianofosfato de dietilo por cianometilfosfonato de dietilo e empregando uma sequência de passos semelhante.

O processo pode ser modificado empregando uma alquilinediamina se não substituída no primeiro passo para se obter

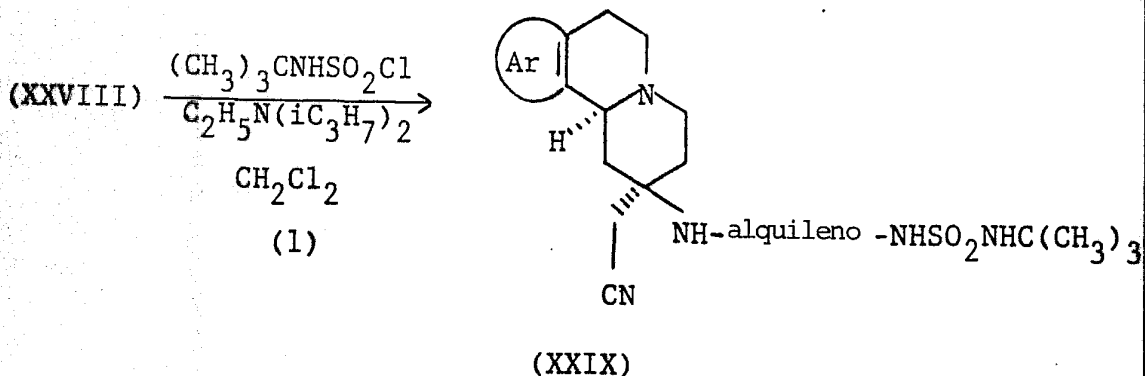


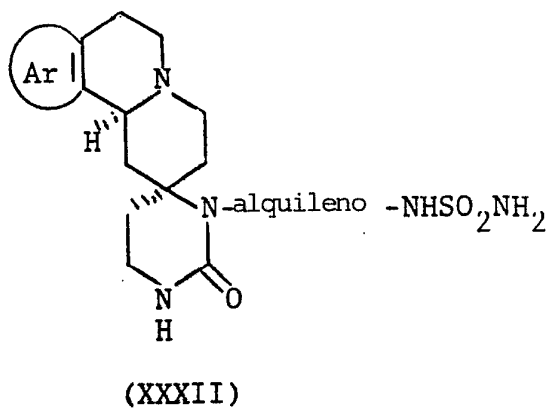
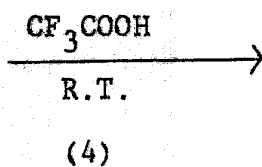
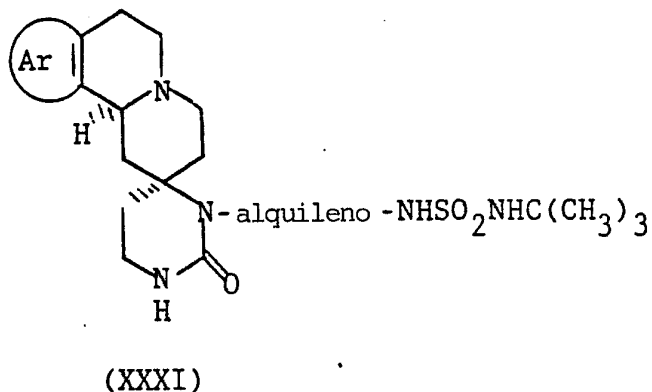
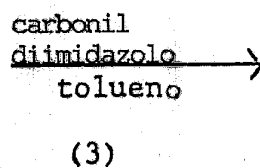
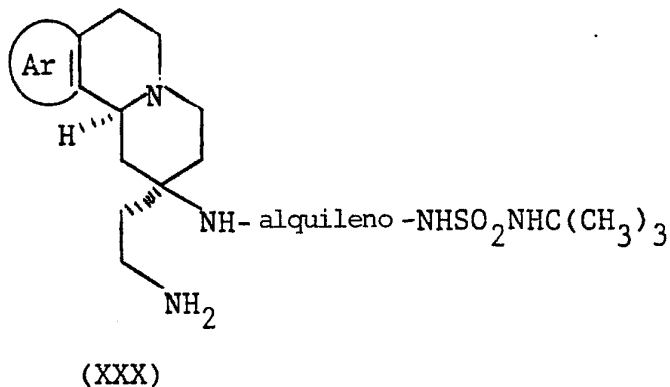
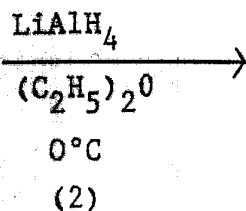
e depois introdução do grupo alquilsulfonilo ao grupo amino terminal.

Quando os compostos da Fórmula IB-2 a serem preparados são aqueles em que R é amino, prepara-se primeiro um composto da Fórmula XXVIII e depois segue-se com sequência de reações seguinte.

No primeiro passo atrás, uma solução de cloreto de butilsulfamilo terciário em cloreto de metileno adiciona-se em atmosfera inerte a uma solução arrefecida para 0°C do composto quinolizina adequado (XXVIII em cloreto de metileno e diisopropiletilamina e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite para se obter o Composto XXIX. Este foi recuperado usando processos convencionais e é de preferência purificado por cromatografia em gel de sílica.

No segundo passo, o intermediário Composto XXIX é sujeito a uma redução, de preferência empregando hidreto de alumínio e lítio em solução do tipo éter a cerca de 0°C como atrás descrito para se obter o composto XXX que é então recuperado de modo convencional.



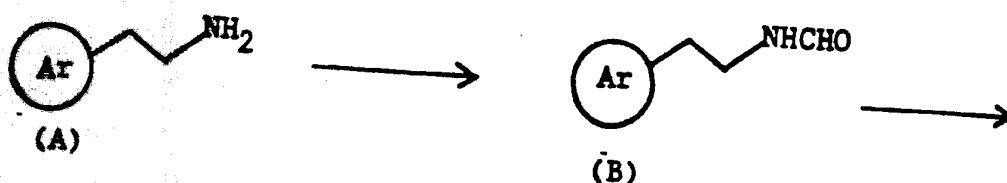


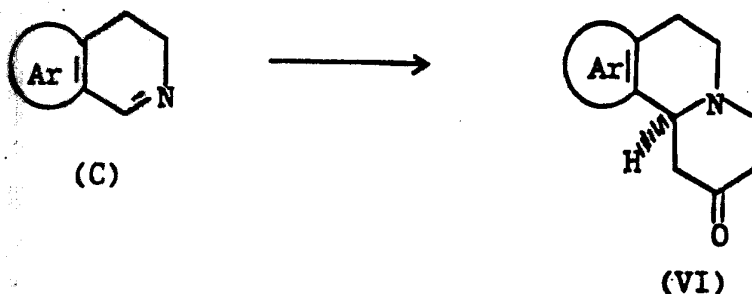
O terceiro passo de ciclização é efectuado de modo semelhante no atrás descrito com o Composto XXVII para se obter o Composto XXXI.

O grupo butilo terciário pode ser removido de acordo com o passo (4) misturando intimamente o Composto XXXI e ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante várias horas para se obter o Composto XXXII na mistura de reacção. Este último pode ser recuperado primeiro por diluição da mistura de reacção com um solvente inerte como seja clorofórmio, tornando a mistura básica e depois isolamente segundo processos convencionais.

Todos os métodos anteriores para a preparação da hexa-hidroquinolizina pretendida podem ser efectuados num enantiómero resolvido assim como numa mistura racémica. Quando se pretende um enantiómero específico, é preferível resolver a quinolizina-2-ona (VI) de partida em vez do produto ou intermediário. São agentes de resolução preferidos o ácido L-tartárico acilado como seja o ácido di-para-toluil-L-tartárico e o ácido di-para-toluil-D-tartárico.

O último material de partida na preparação dos compostos do presente invento é uma etilamina aromática adequada $ArCH_2CH_2NH_2$. Assim, quando o Ar for um grupo benzofuro, o material de partida será 3-(2-aminometil)benzofurano. A sequência de reacções é como se segue:





Ao efectuar-se o processo anterior, o composto aminometilo (A) é aquecido com formato de etilo a cerca de 60°C durante várias horas, a mistura de reacção é então vertida sobre ácido clorídrico diluido, a mistura resultante extraída com cloreto de metileno, o extracto purificado, seco e o solvente evaporado para se obter o composto formido (B). Este é adicionado a ácido forte ou agente desidratante como seja ácido polifosfórico, pentóxido fosforoso ou ácido metanossulfónico a 100°C e a mistura aquecida durante 1-2 horas para se obter um composto (C) di-hidropiridina condensado com Ar o qual pode ser recuperado por processos convencionais. O composto C pode então ser convertido na quinolinizin-2-ona(VI) pela adição de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, depois cloreto de zinco, aquecimento da mistura a 60°C durante 1-2 horas e depois recuperação por processos convencionais.

A característica de bloqueador selectivo dos receptores adrenérgicos α_2 foi descoberta e pode ser demonstrada por um teste in vitro com vasos diferentes de rato e num teste in vivo que mede o antagonismo de midríase induzida por clonidina.

Estudos in vitro com vasos diferentes de rato. O teste in vitro com vasos diferentes de rato é uma medida da afinidade para receptores adrenérgicos α_2 periféricos e é adaptado de resultados experimentais descritos por Drew, Eur. J. Pharmacol. 42, 123(1977); Doxy et al., Brit. J. Pharmacol. 60, 91(1977); e Lotti et al., Life Sci. 29 633 (1981). No teste vasos diferentes isolados de rato e estimulados por um campo são utilizados como modelo in vitro para determinar a potência e selectividade dos compostos contra os vários subtipos de receptores adrenérgicos α_2 . Os agonistas selectivos do receptor α_2 , como seja clonidina reduzem a amplitude das contracções neurogénicas no músculo lido periférico por redução da libertação estimulada de norepinefina através da activação dos receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos nas terminações nervosas noradrenérgicas. O efeito da clonidina é bloqueado por antagonistas selectivos dos receptores adrenérgicos α_2 como seja ioimbina. A actividade antagonista dos compostos do presente invento é comparada contra a actividade apresentada por ioimbina empregando (2R, 12 bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro- $\begin{smallmatrix} \diagup 1, \\ 3,4,6,7,12b\text{-hexa-hidrobenczo} \end{smallmatrix}$ $\begin{smallmatrix} \diagdown b \\ \diagup \end{smallmatrix}$ furo $\begin{smallmatrix} \diagdown 2,3\text{-a} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ quinolizina $\begin{smallmatrix} \diagdown 7 \\ \diagup \end{smallmatrix}$ -2,4'-imidazolín-2'-ona (Composto A arilquinolizina) como um composto representativo e usando o seguinte processo:

Os vasos diferentes de ratos pesando 250-350 gramas foram libertos de tecido conjuntivo e de tecido adiposo e suspensos entre dois eléctrodos de platina num banho para órgãos sob uma tensão de 0,5 gramas. O banho para órgãos continha solução de Tyrode onde se borbulhou 5% de CO_2 e 95% de O_2 e foi estimulado com pulsos de ondas a 0,1Hz, 0,3 msec de duração e voltagem supra-máxima (30-50V). Registraram-se as respostas contrácteis. A droga agonista de α_2 (clonidina) foi adicionada cumulativamente ao banho e determinados os valores de EC_{50} por análise de regressão. Após remoção com lavagem, deixou-se o antagonista pelo menos 20 mi-

nutos em contacto com os tecidos e o EC_{50} do agonista na presença do antagonista foi idênticamente determinado. A concentração do composto em questão necessário para duplicar o EC_{50} do agonista (pA_2) foi calculado a partir de análise de regressão de representações gráficas de Schild [Arunlakshana e Schild, 1959] usando pelo menos três concentrações dos antagonistas e pelo menos quatro tecidos para cada concentração. A computação do valor de pA_2 foi efectuada usando a fórmula: $pA_2 = pA_x + \log (x-1)$, onde pA_x é o logaritmo negativo da concentração molar do antagonista e x é a razão de doses dos valores de EC_{50} para o agonista antes e depois da adição do antagonista. Os resultados estão apresentados na Tabela A.

ANTAGONISMO DE MIDRIASE INDUZIDA DO CLONIDINA

A administração de clonidina a ratos produz midríase por um mecanismo adrenérgico α_2 no sistema nervoso central conforme divulgado por Koss *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 307, 45-(1979); Koss *et al.*, Invest. Ophthalm. 15, 566 (1976); e Berridge *et al.*, Brit. J. Pharmacol. 78, 507 (1983). O antagonismo de acção midriasiaca da clonidina foi usado como teste *in vivo* para examinar a capacidade dos compostos para penetrarem no sistema nervoso central e antagonizar os receptores adrenérgicos α_2 no rato. A actividade antagonística dos compostos do presente invento como representados por (2R, 12bs) -3'-(2-metanossulfonamidoetil)espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]-furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona foi comparada com icimbina usando o seguinte processo:

Ratos macho adultos Sprague-Dawley (250-450g) foram anestesiados com hidrato de cloral (120-160 mg/kg i.p.) e canulou-se uma veia femoral para administração da droga. A temperatura do corpo foi mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. O olho foi iluminado usando uma luz com filtros verdes para dar maior contraste no sentido de ajudar a visualização da íris. Mediu-se o diâmetro da pupila usando um microscópio de dissecação contendo um micrómetro ocular com uma resolução de 0,1 mm.

Os ratos foram pretratados com o composto imidazolidin-2-ona ou com icimбина 5 minutos antes da administração intravenosa de doses crescentes de clonidina. Deixou-se passar cinco minutos entre doses sucessivas de clonidina e determinou-se o diâmetro da pupila imediatamente antes da injeção da dose seguinte de clonidina. A dose de clonidina necessária para provocar 50% do aumento máximo do diâmetro da pupila foi determinado para cada rato, usando uma análise de regressão linear logarítmica. Os valores médios geométricos de ED_{50} (Fleming et al., 1972) foram calculados para cada grupo de tratamento ($N = 4/\text{grupo}$). A potência dos antagonistas foi expressa em valores de ED_{2x} , i.e. a dose calculada de antagonista necessária para provocar uma duplicação no valor de ED_{50} para clonidina. Estes resultados também se podem ver na Tabela A.

TABELA A

<u>Composto</u>	<u>Vaso deferente (pA₂) vs Clo- nidina</u>	<u>Antagonismo de Mi- driase induzida por clonidina</u>
Arilquinolizina		
Composto A*	8.52	18.0
Ioimbina	7.65	0.136

* (2R, 12bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)espiro- $\square$ 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro $\square$ b/furo $\square$ 2,3-a/quinolizin-2,4'-imidazolidin-2'-ona

O composto A arilquinolizina tem sete vezes mais actividade para os receptores adrenérgicos α_2 do que a ioimbina como se pode ver pelos resultados dos vasos deferentes mas é 132 vezes menos potente na indução de uma resposta mediada pelos receptores adrenérgicos α_2 centrais (resultados de midríase). Assim, os compostos do presente invento são antagonistas periféricos altamente selectivos e o presente composto activo (2R, 12bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)espiro- $\square$ 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro $\square$ b/furo $\square$ 2,3-a/quinolizin-2,4'-imidazolidin-2'-ona é cerca de 900 vezes mais selectiva para a periferia do que a ioimbina, um antagonista clássico dos receptores adrenérgicos α_2 .

O processo do presente invento compreende a administração a individuos, com um estado patológico atribuível a actividade indesejável do receptor adrenérgico, de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto arilquinolizina ou um seu sal de adição ácida farmacologicamente aceitável. Em geral, a dose diária pode ser u-

na quantidade que dê entre cerca de 0,01 e 20 mg/kg/dia, de preferência na gama de 0,1 e 10 mg/kg/dia considerando ao mesmo tempo a saúde, peso e idade do paciente e outros factores que influenciem resposta a uma droga assim como a droga particular a ser empregue. Ainda, uma vez que a droga é útil em vários estados patológicos, a dose está também dependente da doença particular que se pretende aliviar. A droga pode ser administrada oralmente ou parenteralmente ou por outros meios e numa unidade única ou numa série de pequenas unidades dadas durante o período de um dia em composições detalhadamente descritas a seguir.

As composições farmacêuticas do presente invento compreendem um composto hexa-hidroarilquinolizina da Fórmula I ou um seu sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável numa mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável. Os produtos ópticamente activos assim como misturas racémicas ou outras podem ser preparadas de modo adequado a administração oral e parenteral. O veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação pretendida para administração, e.g. oral ou parenteral. Em composições para administração oral podem ser empregues quaisquer meios farmacêuticos habituais. Assim, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, alcóois, agentes aromatizantes, preservativos, corantes e similares; para preparação oral sólida tal como, por exemplo, pós, cápsulas e comprimidos veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e similares. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em qualquer um dos casos empregam-se obviamente veículos farmacêuticos sólidos. Caso se pretenda, os comprimidos podem ser revesti

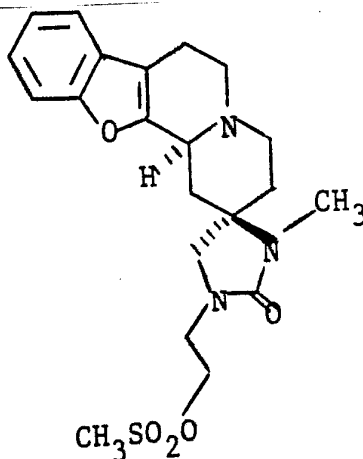
dos com açúcar ou com revestimento entérico por técnicas convencionais. Para administração parenteral, o veículo compreenderá geralmente água estéril, se bem que outros ingredientes possam ser incluídos, para fins tais como, por exemplo, para auxiliar a solubilidade ou para preservação. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis, em qualquer um dos casos podem ser empregues veículos líquidos, agentes suspensores e similares adequados.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas em forma unitária de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma unitária de dosagem conforme usada na especificação e reivindicação aqui apresentadas refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingredientes activo calculada para produzir o efeito terapêutico em associação com o veículo farmacêutico necessário. São exemplos de tais formas unitárias de dosagem os comprimidos, cápsulas, pílulas, saquetas de pó, bolachas, colherada de chá, colherada de sopa e similares e seus múltiplos segregados. A quantidade de ingrediente activo por unidade de dosagem será entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg. De preferência a quantidade de ingrediente activo será entre cerca de 5 e cerca de 100 mg.

Os exemplos que se seguem ilustram o invento mas não devem ser encarados como seus limitantes.

EXEMPLO 1

(2RS, 12bSR)-1'-(2-Metanossulfoniloxietil)-3'-metil-espiro
[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-
-2,4'-imidazolidin-2'-ona



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-2-aminometil-2-metilami-
no-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina

Num balão de 1000 ml colocou-se 7 gramas (29 mmoles) de 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2-ona em 500 mililitros de tetra-hidrofurano seco que tinha sido previamente saturado com metilamina seca a 0°C. A esta mistura adicionou-se 10,44 gramas (64 mmoles) de cianofosfonato dietílico. Após agitação durante 18 horas, o solvente foi removido e o aminonitrilo bruto resultante foi dissolvido em 300 ml de tetra-hidrofurano seco e tratado com 145 ml de borano 1M em THF. Esta mistura foi sujeita a refluxo durante 18 horas, arrefecida e parada a reação através de adição lenta de metanol até parar a ebulição, após o que se adicionou 400 ml de HCl 6N e a mistura de reac-

ção foi sujeita a refluxo durante mais 2 horas. Após arrefecimento, o solvente foi removido e o resíduo tornado básico pela adição de 400 ml de solução saturada de Na_2CO_3 . Isto foi extraído com 5x100 ml de CHCl_3 . Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado. A cromatografia de pressão média em coluna num gel de sílica (clorofórmio saturado com amónia) deu 0,552 g (7%) de (2SR, 12bSR)-2-aminometil-2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina como um óleo amarelo, seguido de 4,9 g do produto pretendido (62%) (2RS 12bSR)-2-aminometil-2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina, também como um óleo amarelo.

São preparados de modo idêntico os enantiómeros (2R, 12bS)- e (2S, 12bR) começando com as quinolizina-2-onas enantioméricas.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-metil-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo-[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

São colocados num balão de 400 ml 4,4 g (15,8 mmols) de (2RS, 12bSR)-2-aminometil-2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina do Passo A em 200 ml de tolueno. A isto adicionou-se 5g (32 mmols) de 1,1'-carbonildiimidazolo e a reacção foi agitada durante 5 horas, após o que se lavou o tolueno com 3x50ml de H_2O , 50 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado para se obter um sólido amarelo. Este material foi dissolvido em acetato de etilo quente, descorado, filtrado e tratado com HCl etanólico para dar 3,53 g (72%) de (2RS, 12bSR)-3'-metil-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo-[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona na forma de sal hidrocloreto cristalino bran-

co que foi recristalizado a partir de metanol/acetato de etilo: pf 220°C (dec).

Idênticamente são preparados os enantiômeros (2R, 12bS) e (2S, 12bR) da 3'-metilimidazolidin-2'-ona começando com as diaminas enantiômericas descritas no Passo A acima.

Passo C: Preparação de 2-metoxi-2-(2-iodoetoxi)propano

A 6 mls de metoxi propeno frio (0°C) adicionou-se 3 mls de 2-iodoetanol e 1 gota de oxiclreto fosforoso (POCl_3). A reacção foi agitada durante 1 hora e depois adicionado carbonato de potássio sólido. Após 10 minutos o líquido foi decantado e concentrado para se obter o produto como um óleo.

Passo D: Preparação de (2RS,12,bSR)-1'-(2-hidroxietil-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizin-2,4'-imidazolidin-2'-ona HCl, 0,25 H_2O

A uma solução da 3'-metilimidazolidin-2'-ona (0,04 g, 0,16 mmoles) do Passo B do Exemplo I em 20 ml de tolueno adicionou-se hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,082 g, 0,24 mmoles), 20 mls de solução de hidróxido de sódio a 40% e com agitação vigorosa, 2-metoxi-2-(2-iodoetoxi)propano (0,053 g, 0,209 mmoles). Isto foi agitado durante 45 horas e depois a fase de tolueno foi vertida sobre 20 mls de solução de HCl a 5%, agitado durante 15 minutos e depois tornado básico. A fase de tolueno foi separada e lavada com 3x30 ml de água, 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio, seca (a_2SO_4), filtrada e concentrada para se obter um óleo que foi cromatografado (silica, $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$ sa-

turado para recuperar o produto como sal de HCl, (0,25 H₂O; p.f. 172-176°C).

Passo E: Preparação de (2 RS, 12 bSR)-1'-(2-metanossulfonilo-oxietil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma mistura de 0,073 gramas (0,21 mmoles) de (2,RS, 12 SR)-1'-(2-hidroxietil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona e 0,08 gramas (0,108 ml, 0,63 mmoles) de diisopropiletilamina em 20 mililitros de cloreto de metileno foi arrefecido para 0°C. A esta solução adicionou-se gota a gota 0,07 gramas (0,048 ml, 0,63 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo em 5 mlitros de cloreto de metileno. Uma análise de cromatografia em camada fina (TLC) (clorofórmio saturado com amônia como eluente) após completada a adição mostrou que a reação estava incompleta. Adicionaram-se mais 3 equivalentes de diisopropiletilamina e cloreto de metanossulfonilo do mesmo modo para completar a formação do composto éster. A mistura de reação foi então vertida sobre 50 mililitros de água e a porção orgânica foi separada da porção aquosa e lavada com três porções de 50 mililitros de água, duas porções de 50 mililitros de solução saturada de carbonato de sódio e depois seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi então removido da solução seca para se obter (2 RS, 12bSR)-1'-(2-metanossulfoniloexietil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona como óleo amarelo com um rendimento quantitativo substancial.

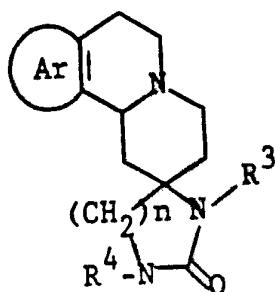
EXEMPLO IA

Empregando o processo essencialmente como descrito nos passos A e B do Exemplo I mas substituindo 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo- $\left[\begin{smallmatrix} b \\ \text{furo} \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 2,3-a \\ \text{quinolizin} \end{smallmatrix} \right]$ -2-ona por uma quinolizin-2-ona da Fórmula VI com vários substituintes Ar e metilamina por uma amina da fórmula R^3NH_2 preparam-se as espiro-imidazolidin-2-onas da fórmula VIII em que o Ar é como designado na Tabela I.

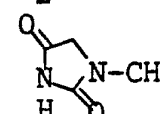
Depois empregando substancialmente o mesmo processo descrito no Passo C do Exemplo I mas 2-iodoetanol por outros alcanóis W-iodo preparam-se os seguintes 2-metoxi-2-(w-iodoalcoxi)propanos: 2-metoxi-2-(3-iodopropoxi)propano; 2-metoxi-2-(1-iodo-2-propoxi)propano; 2-metoxi-2-(5-iodopentiloxi)propano e 2-metoxi-2-(2-iodociclopentiloxi)propano.

A partir daqui em operações separadas, 2-metoxi-2-(w-iodoalcoxi)propano reage com uma espiro-imidazolidin-2-ona como descrito no Passo D do Exemplo I para se obter 2-hidroxietil-imidazolin-2-onas da fórmula II A que reage então com $RXC1$ em lugar de cloreto de metanossulfonilo como descrito no Passo E do Exemplo I para se obter os compostos da fórmula IA-1, enumerados na Tabela I.

Tabela F

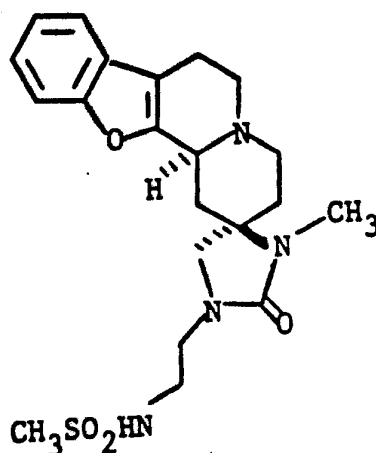


Ar	R ³	R ⁴ (RXOalquilenos)	n
10-clorobenzo- /b/furo-	CH ₃ -	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	1
tieno	H-	C ₂ H ₅ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
furo	C ₂ H ₅ -	(n-C ₃ H ₇ O) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxi- benzo/b/furo	C ₃ H ₇ -	(C ₆ H ₅ O) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetil- benzo/b/furo-	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCOOCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	CH ₃ -	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	CH ₃ -	H ₂ NSO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ NCOOCH ₂ CH ₂ -	"

benzo/ <u>b</u> /tieno	CH ₃ -	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	1
10-metilbenzo / <u>b</u> /tieno	CH ₃ -	n-C ₃ H ₇ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo / <u>b</u> /tieno	H-	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo / <u>b</u> /furo	H-	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCOOCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo- / <u>b</u> /furo	PhCH ₂ -	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
11-metoxibenzo / <u>b</u> /furo	H-	H ₂ NSO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
tiazolo	CH ₃ -	C ₂ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
pirazolo	CH ₃ -	C ₂ H ₅ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/ <u>b</u> /furo	H-	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo	H-	H ₂ NSO ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ -	"
benzo/ <u>b</u> /furo	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ O(CH ₂) ₅ -	"
benzotieno	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ O 	"
9-metoxibenzo	H-	 -CH ₂ CH ₂ -	"

EXEMPLO II

(2RS, 12bSR)-1'-(2-Metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro-
-[1,3,4,6,7,12b'-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-
-2,4'-imidazolidin-2'-ona



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-1'-(2-azidoetil)-3'-
-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b'-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]
quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

A uma solução de 0,432 gramas (1,0 mmoles) de (2SR, 12bRS)-1'-(2-metanossulfoniloxietil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b'-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona, preparado como descrito no Exemplo I, em 50 mililitros de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,2 gramas de azida de sódio e a mistura é aquecida a 90-100°C durante 4 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente, depois adicionada a água com gelo e extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas são então combinadas lavadas com NaCl saturado e secas (Na₂SO₄). O

agente de secagem é filtrado e o solvente evaporado para se obter (2RS, 12bSR)-1'-(2-azidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-1'-(2-aminoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma solução de 0,38 gramas (1 milimole) de (2RS, 12bSR)-1'-(2-azidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona em 100 ml de etanol é hidrogenado num sistema de Parr na presença de 10 mole% de 5% Pd em carbono durante 4 horas. O catalisador foi então removido por filtração e o solvente removido por evaporação para se obter (2SR, 12bSR)-1'-(2-aminoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Passo C: Preparação de (2RS, 12bSR)-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma mistura de 0,354 gramas (1 mmol) de (2RS, 12bSR)-1'-(2-aminoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona e 1,5 mmoles de trietilamina em cloreto de metileno foi tratado com 0,17 gramas (1,5 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo a 0°C e deixado aquecer até à temperatura ambiente cerca de 2 horas. A mistura foi separada entre água e cloreto de metileno, a fase orgânica separada, lavada com cloreto de sódio saturado e seca (Na₂SO₄). O agente

de secagem foi filtrado e o solvente evaporado do filtrado para se obter (2RS, 12bSR)-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Empregando o processo essencialmente como descrito no Exemplo II, Passo C, mas substituindo a amina racêmica do Passo B por quantidades iguais das aminas substancialmente enantioméricamente puras produziram-se (2R, 12bS)-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona e (2S, 12bR)-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

EXEMPLO IIA

(2RS, 12bSR)-1'-(2-Metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7-,2b]-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

O composto do título, idêntico ao do Exemplo II, pode também ser preparado pelo seguinte método:

Lavou-se hidreto de potássio (0,077 gramas de uma dispersão a 25 por cento em óleo, 0,048 mmoles) duas vezes com hexano e suspendeu-se em 20 mililitros de 1:1 de tetra-hidrofurano/dimetilsulfoxido. À pasta resultante adicionou-se com agitação 0,068 gramas (0,72 mmoles) de metanossulfonamida e a agitação continuou durante 30 minutos. Nesta altura, adicionou-se 0,01 grama de 18-Coróa-6(1,4,7,10,13,16-hexaioxaciclooctadecano) à mistura seguido de 0,090

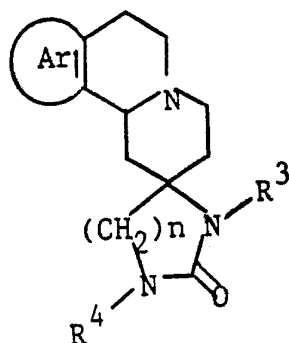
gramas (0,24 mmoles) de (2RS, 12bSR)-1'-(2-metanossulfonilo-
xietil)-3'-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo
[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona preparado como
descrito no Exemplo I e a mistura resultante aquecida e manti-
da a 80°C durante 5 horas para se obter o produto sulfonamida
pretendida na mistura de reacção. A mistura é arrefecida,
diluída com água e depois extraída com acetato de etilo e o
extracto purificado por centri-cromatografia empregando como
eluente clorofórmio saturado com amónia para se obter 0,028
gramas (27 por cento de rendimento) do produto (2RS, 12bSR)
-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b
-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-
-2'-ona pretendida. O produto foi posto a reagir com HCl pa-
ra se obter o sal hidrocloreto mono-hidratado, p.f. 176-
-178°C.

EXEMPLO IIB

Empregando o processo substancialmen-
te como descrito no Exemplo II, mas substituindo cloreto de
metanossulfonilo por $RXCl$ e o composto adequado da Fórmula
IA-1 onde $n=1$, podem ser produzidas as imidazolidin-2-onas
da fórmula IB-1 e descritas na Tabela II.

Como alternativa, empregando o pro-
cesso substancialmente como descrito no Exemplo IIA, mas
substituindo a metanossulfonamida por $RXNH_2$ e o composto a-
dequado da Fórmula IA-1 onde $n=1$, podem ser produzidas as
imidazolidin-2-onas da fórmula IB-1 descritas na Tabela II.

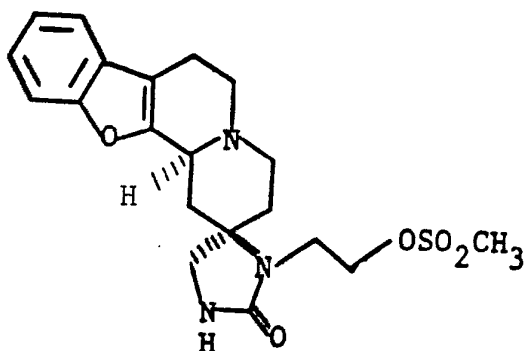
Tabela II



Ar	R ³	R ⁴ (RXNHalquileno)	n
10-clorobenzo /_b/furo-	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	1
tieno	H-	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
furo	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ NHCONHCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxiibenzo /_b/furo	n-C ₃ H ₇ -	NH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetilbenzo /_b/furo	CH ₃ -	N(CH ₃) ₂ CSNHCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	H-	NH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	C ₂ H ₅ -	CH ₃ OCONHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	i-C ₃ H ₇ -	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/_b/tieno	CH ₃ -	CF ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo/_b/ tieno	H-	(CH ₃ O) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo/_b/- furo	C ₂ H ₅ -	(NH ₂) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
tiazolo	n-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
pirazolo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/_b/furo	H-	CH ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo	H-	H ₂ NSO ₂ NHCH(CH ₃)CH ₂ -	"
benzo/_b/furo	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ NH(CH ₂) ₅ -	"
benzo/_b/tieno	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ NH 	"

EXEMPLO III

(2RS, 12SR)-3'-(2-Metanossulfoniloxietyl)-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin[2,4'-umida-
zolidin-2'-ona



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-2-ciano-2-(2-propenil-amino)-3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro/2,3-aquinolizina

A uma solução de 350 miligramas (1,45 milimoles) de (12bSR)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo/bfuro/2,3-aquinolizin-2-ona em 50 mililitros em tetra-hidrofurano é adicionado alilamina (3,02 mmoles) seguido de 370 miligramas (2,28 mmoles) de cianofosfonato de dietilo. Após 3 horas à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi concentrada e o residuo cromatografado para se obter (2RS, 12bSR)2ciano-2-(2-profenilamino)-2,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro/2,3-aquinolizino-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-2-aminometil-2-(2-profe-nilamino)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro/2,3-aquinoli-zina

Uma solução de 0,325 gramas (1,11 mmoles) de (2RS, 12bSR)-2-ciano-2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro-/2,3-aquinolizina em 7 mililitros de tetra-hidrofurano é adicionado a uma solução de 0,084 gramas (2,22 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 60 mililitros de éter que foi previamente arrefecido para 0°C. A mistura de reacção foi agitada durante 1,5 horas e depois

parada com água. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de celite e a almofada foi depois lavada com metanol e cloreto de metileno. O filtrado foi seco sobre sulfato de sódio, depois filtrado e concentrado para se obter (2RS, 12bSR)-2aminometil-2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizina.

Passo C: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2-profenil)-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizina-2,4'-imidazolidin-2'-ona

A uma solução de 0,231 gramas (0,778 mmoles) de (2RS, 12bSR)-2-aminometil-2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro (2,3-a)quinolizina em cloreto de metileno é adicionado 0,13 gramas (0,80 mmoles) e carbonildimidazolo. Deixa-se a mistura em repouso durante 3 horas à temperatura ambiente, depois lava-se com água, a fase orgânica é recuperada e seca, filtrada e concentrada para se obter (2RS, 12bSR)-3'-(2-profenil)-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo D: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2,3-di-hidroxipropil)-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma mistura de 0,226 gramas (0,7 mmoles) de (2RS, 12bSR)-3'-(2-profenil)-espiro(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona e 0,143 gramas (1,4 mmoles) de 4-metilmorfolino-4-óxido monohidrato é dissolvido em 125 mililitros de tetra-hidrofurano e à solução resultante é adicionado 6 gotas de uma solução 0,4M de tetróxido de ósmio em tetra-hidrofurano.

A reação é agitada durante 18 horas e depois é vertida sobre água e extraída com clorofórmio. A fase orgânica é seca, filtrada e concentrada para se obter (2RS, 12bSR)-3'-(2,3-di-hidroxi-propil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro-(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo E: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2-hidroxietil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma mistura de 44 miligramas (0,12 mmoles) de (2RS, 12bSR)-3'-(2,3-di-hidroxi-propil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona e 0,0 ml de NaOH a 20% é dissolvida em 5 mililitros de etanol a 95% e arrefecido até 0°C. A esta solução adiciona-se gota a gota, 7 mililitros (0,36 mmoles) de periodato de sódio em 0,5 mililitros de água. A reação é agitada durante 2 horas a 0°C, depois o solvente é removido e o resíduo é separado entre água/clorofórmio. As fases são separadas, as soluções orgânicas combinadas e secas (Na_2SO_4) e o solvente removido para se obter um aldeído bruto que é imediatamente dissolvido em 5 mililitros de etanol absoluto e à solução resultante adiciona-se um excesso alto (0,075 g) de boro-hidreto de sódio. A mistura de reação é agitada durante 18 horas, o solvente é removido e o resíduo é processado para se obter (2RS, 12bSR)-3'-(2-hidroxietil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzofuro(2,3-a)quinolizino)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

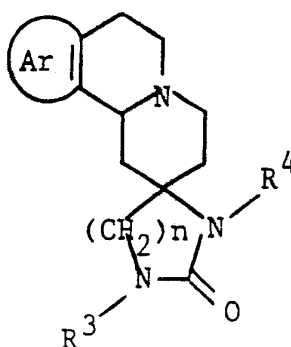
Passo F: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2-metanossulfonilo-
xietil)-espiro- $\square$ 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\square$ _bfuro $\square$ 2,3-
-a $\square$ quinolizina $\square$ -2,4'-imidazolidin-2'-ona

Num processo efectuado como descrito no Exemplo I, Passo E, 0,34 gramas (1 mmole) de (2RS, 12bSR)-3'-(2-hidroxietil)-3'-metil-espiro- $\square$ 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\square$ _bfuro $\square$ 2,3-a $\square$ quinolizina $\square$ -2,4'-imidazolidin-2'-ona e 0,13 gramas (1,1 mmole) de cloreto de metanossulfonilo reagem conjuntamente em piridina seca e depois recuperou-se da mistura de reacção (2RS, 12bSR)-3'-(2-metanossulfonilo-xietil)-espiro $\square$ 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\square$ _bfuro $\square$ 2,3-a $\square$ quinolizina $\square$ -2,4'-imidazolidin-2'-ona.

EXEMPLO IIIA

Noutras operações, empregando processos semelhantes aos descritos no Exemplo III mas empregando inicialmente uma quinolizina-2-ona da fórmula VI, uma alcenilamina adequada e o RXCl adequado no Passo F, podem ser preparados os compostos da fórmula IA-2 e enumerados na Tabela III.

TABELA III

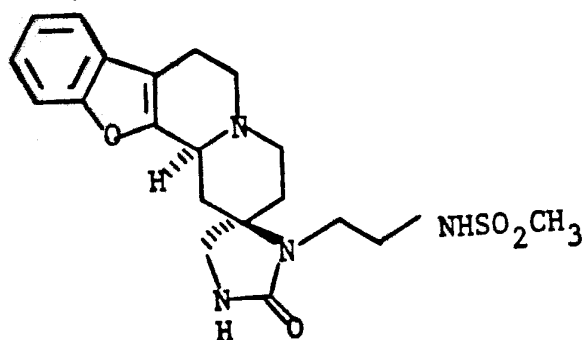


Ar	R ³	R ⁴	n
(RXOalquileno)			
10-clorobenzo			
/b/furo-	H-	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1
tieno	H-	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
furo	H-	C ₂ H ₅ NHCOOCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxibenzo			
/b/furo	H-	NH ₂ COOCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetilbenzo			
/b/furo	H-	N(CH ₃) ₂ CSOCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	H-	NH ₂ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	H-	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	H-	CF ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b/tieno	H-	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
10-metilbenzo-			
/b/tieno	H-	(CH ₃ O) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo-			
/b/tieno	H-	(NH ₂) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo-			
/b/furo	H-	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"

9-bromobenzo [b]furo ₂ -	H-	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	1
11-metoxibenzo [b]furo-	H-	C ₂ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
benzo[b]furo	H-	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	"
benzo[b]tieno	H-	CH ₃ SO ₂ O(CH ₂) ₅ -	"
9-metoxibenzo	H-	H ₂ NSO ₂ OCH(CH ₃)CH ₂	"
4,5-diclorotieno	H-	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	"

EXEMPLO IV

(2RS, 12bSR)-3'-(2-Metanossulfonamidoetil)-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobensofuro[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidasolidin-2'-ona



Nas reacções efectuadas de modo idêntico ao descrito no Exemplo II, Passos A, B e C, (2RS, 12bSR)-3'-(2-metanossulfoniloetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona reage com azida de sódio para se obter (2RS, 12bSR)-3'-(2-azidotetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona que é então hidrogenada sobre Pd/C para se obter (2RS, 12bSR)-3'-(2-aminoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona que reage então com cloreto de metanossulfonil na presença de trietilamina para se obter (2RS, 12SR)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

EXEMPLO IVA

(2R, 12bS)-3'-(2-Metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-g]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

O composto do título idêntico ao do Exemplo IV, também pode ser preparado pelo seguinte método:

Passo A: Preparação de 2-metanossulfonilaminoetilacetamida

11,86 gramas (104 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo foi adicionado a uma solução de 10,2 gramas (100 mmoles) de acetiletlenodiamina e 10,5 gramas (104 mmoles) de trietilamina cloreto de metileno frio (0°C) e a mistura foi agitada durante 3 horas. No fim deste tempo

a mistura foi concentrada para se obter um resíduo. Ao resíduo foi adicionado 500 mililitros de clorofórmio saturado com amônia, a mistura resultante foi filtrada para remover um subproduto indesejável e o filtrado foi concentrado para se obter 14,5 gramas (80 por cento de rendimento) de 2-metanossulfonilaminoetilacetamida.

Passo B: Preparação de 2-(aminoetil)metanossulfonamida

14,5 gramas (80,55 mmoles) de 2-metanossulfonilaminoetilacetamida foi aquecido em 200 mililitros de uma solução de ácido clorídrico 6N a 110°C durante três horas. No fim deste período, a mistura de reação foi concentrada para se obter um resíduo. Este foi dissolvido em 500 mililitros de metanol e à solução foi adicionada uma quantidade suficiente da resina básica Amberlite IRA 400 para tornar a solução básica. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado para se obter 11,1 gramas (98% de rendimento) do intermediário pretendido 2-(aminoetil)metanossulfonamida como um óleo viscoso.

Passo C: Preparação de (2R, 12bS)-2-ciano-(2-metanossulfonamidoetil)-amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

420 miligramas (3,04 mmoles) de 2-aminoetilmetanossulfonamida foi adicionado a uma solução de 350 miligramas (1,45 mmoles) de (12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-ona em 10 mililitros de metanol e 50 mililitros de tetra-hidrofurano. Em seguida, adicionou-se 370 miligramas (2,20 mmoles) de cianofosfonato de dietilo e a mistura resultante foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante três horas para formar o interme

diário (2R, 12bS)-2-ciano-2-(2-metanossulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo $\square_b$ furo- $\square_{2,3-a}$ quinolizina na mistura de reacção. A mistura foi concentrada e o resíduo cromatografado em gel de sílica empregando como eluente 10 por cento de metanol em acetato de etilo para se obter 453 miligramas de produto purificado. $\square_a$ = -412 (MeOH, C = 0,001).

Passo B: Preparação de (2R, 12bS)-2-aminometil-2-(2-metanossulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo $\square_b$ furo $\square_{2,3-a}$ quinolizina

Uma solução de 430 miligramas (1,11 mmoles) de (2R, 12bS)-2-ciano-2-(2-metanossulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo $\square_b$ furo- $\square_{2,3-a}$ quinolizina em 7 mililitros de tetra-hidrofurano foi adicionada a uma solução arrefecida para 0°C de 85 miligramas (2,22 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 60 mililitros de éter. A mistura resultante foi agitada durante 1,5 horas, depois parada com água, filtrada através de uma almofada de celite, a almofada lavada com metanol e cloreto de metileno. O filtrado foi seco sobre sulfato de sódio, depois filtrado e o filtrado concentrado para se obter o produto intermediário bruto que foi cromatografado em gel de sílica e eluído com 10 por cento metanol/clorofórmio saturado com amónia para se obter 315 miligramas do intermediário pretendido (2R, 12bS)-2-aminometil-2-(2-metanossulfonamidoetil/amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo $\square_b$ furo- $\square_{2,3-a}$ quinolizina. $\square_a$ = -6020 (MeOH, C = 0,001)

Passo E: Preparação de (2R, 12bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[f]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

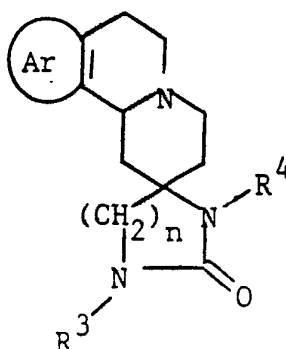
130 miligramas (980 mmoles de carbonildiimidazolo foi adicionado a uma solução de 305 miligramas (0,778 mmoles) de (2R, 12bS)-2-aminometil-2-(2-metanossulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[f]furo[2,3-a]quinolizina em 10 mililitros de cloreto de metileno. A mistura de reacção foi deixada em repouso durante 5 horas à temperatura ambiente para completar a reacção com a formação do produto (2R, 12bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[f]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona na mistura de reacção. O produto foi recuperado por lavagem da mistura com água, secagem da solução orgânica, filtração do agente de secagem e concentração para se obter um resíduo de produto bruto. Este último foi cromatografado em gel de sílica empregando 10 por cento de metanol/acetato de etilo como eluente para se obter 268 miligramas de produto purificado. O sal de hidrocloreto foi preparado e tinha um ponto de fusão de 290-292°C [α]_D = -42°C (MeOH, c = 0,001)

EXEMPLO IV-B

Noutras operações, empregando os compostos da Tabela I no Exemplo I como materiais de partida e um processo semelhante ao descrito no Exemplo II, Passo A, B e C, mas substituindo cloreto de metanossulfonilo por R-X-Cl no Passo C, preparam-se as imidazolidin-2-onas da fórmula IB-2 como se vê na Tabela IV.

Os compostos da Fórmula IB-2 na Tabela IV podem também ser preparados de acordo com os Exemplos IV A através da preparação de RXNaIquilenoNH_2 em vez da 2-aminoetilmetanosulfonamida preparada nos Passos A e B, seguindo-se a partir daí as reacções conforme descritas nos Passos C, D e E.

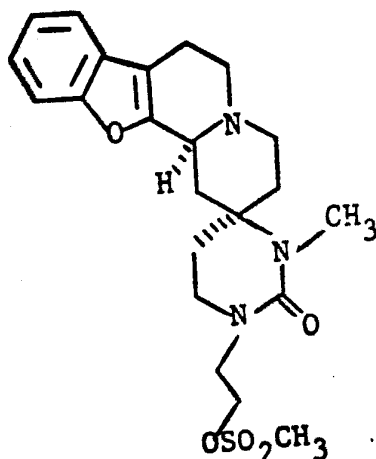
TABELA IV



Ar	R ³	R ⁴ (RXNalquileno)	n
10-clorobenzo			
/b7furo	H-	CH ₃ SO ₂ NCH ₂ CH ₂ -	1
tieno	H-	CH ₃ CONCH ₂ CH ₂ -	"
furo	H-	C ₂ H ₅ NHCONCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxibenzo			
/b7furo	H-	NH ₂ CONCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	H-	C ₂ H ₅ CONCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	H-	C ₂ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	H-	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo			
/b7tieno	H-	(CH ₃) ₂ NCSNHCH ₂ CH ₂ -	"
tiazolo	H-	NH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
pirazolo	H-	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b7tieno	H-	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
10-metilbenzo-			
-/b7tieno	H-	(CH ₃ O) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo			
/b7furo)	H-	(NH ₂) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b7furo	H-	CH ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b7tieno	H-	H ₂ NSO ₂ NH(CH ₂) ₅ -	"
9-metoxibenzo-	H-	CH ₃ SO ₂ NHCH(CH ₃)CH ₂ -	"
4,5-diclorotieno-	H-	CH ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	"

EXEMPLO V

(2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-Octa-hidro-3'-metil-1'-
-(metanossulfoniloetil)espiro)2H-benzofuro-[2,3-a]quinolizina-2,4'-(1'H,-pirimidin-2'(3'H)-ona



Passo A: Preparação de (E,Z)-2-Carbomethoximetilidino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobencofuro[2,3-a]quinolizina

A um balão de 200 mililitros de fundo redondo adicionou-se com agitação e arrefecimento com atmosfera de argon, 2,84 gramas de uma suspensão a 35% de hidreto de potássio em óleo mineral. O óleo foi removido com duas lavagens de uma mistura de hexanos e depois adicionou-se 15 mililitros de tetra-hidrofurano seco. A suspensão em agitação foi arrefecida até 0°C e adicionado trimetilfosfonoacetato (4,53 g), gota a gota. Após a mistura viscosa ter agitado durante 10 minutos adicionou-se com uma se-

ringa uma solução de 2,00 g de 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\left[\text{b} \right] \text{furo} \left[2,3\text{-a} \right]$ quinolizín-2-ona em 15 mililitros de tetra-hidrofurano seco e a mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com 200 ml de água e extraída com acetato de etilo (3x100 ml). Os extractos combinados de acetato de etilo foram lavados com água e solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados in vacuo. O produto bruto foi cromatografado em 150 gramas de gel de sílica com 25% de acetato de etilo em hexano como eluente. Este processo proporcionou 125 gramas do isómero E de eluição mais rápida e 1,12 gramas do isómero Z de eluição mais lenta. As bases livres foram convertidas nos seus sais de HCl pelo método habitual: isómero E; p.f. 218-219°C; isómero Z; p.f. 220-221°C.

Os enantiómeros (12bR) e (12bS) do composto do título foram preparados partindo dos enantiómeros da quinolizín-2-ona.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-N-metil(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\left[\text{b} \right] \text{furo} \left[2,3\text{-a} \right]$ quinolizín-2-il) acetato

3 Gramas (10 milimoles) de (E,Z)-2-carbometoximetilideno-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\left[\text{b} \right] \text{furo} \left[2,3\text{-a} \right]$ quinolizina em 20 mililitros de etanol foi colocado num balão de pressão e a solução arrefecida até -78°C com um banho de neve carbónica/acetona. Condensou-se no balão metilamina (20 ml) que foi então selado e deixado a agitar à temperatura ambiente durante 4 horas. Libertou-se a pressão e o solvente foi removido in vacuo para dar 2,7 g (85%) de (2RS, 12bSR)-N-metil(2-metil-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo $\left[\text{b} \right] \text{furo} \left[2,3\text{-a} \right]$ quinolizín-2-il)-acetato como um óleo

amarelo.

Os enantiômeros (12bR) e (12bS) dos compostos (2RS, 12bSR) do título foram preparados começando com os enantiômeros do composto carbometoximetilideno descrito no Passo B.

Passo C: Preparação de (2RS, 12bSR)-N-(2-profenil)-2-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida

Uma mistura de 2,6 gramas (8 mmoles) de (2RS, 12bSR)-metil-2-(2-metilamina-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetato, 50 ml de alilamina e 50 ml de etanol absoluto foram sujeitos a refluxo durante 3 dias. A reação foi arrefecida e o solvente removido in vacuo, para dar 1,8 gramas (63,7%) de (2RS, 12bSR)-N-(2-profenil)-2-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida na forma de óleo amarelo após cromatografia de pressão média em coluna usando como eluente amônia/clorofórmio saturado.

Passo D: Preparação de (2SR, 12bSR)-2-metilamino-2-(2-(2-profenilamino)etil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo III, Passo B, fez-se reagir 1,8 gramas (5 mmoles) de (2RS, 12bSR)-N-(2-profenil)-2-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida e 6 ml (20 mmoles) de hidreto de sódio de bis (2-metoxietoxi)alumínio para se obter 1,2 g (70,7%) de (2RS, 12bSR)-2-metilamino-2-(2-(2-profenilamino)etil)-

-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizina na forma de um óleo amarelo após cromatografia de pressão média em coluna (eluente amônia/clorofórmio saturado).

Passo E: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-(2-profenil)-3'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo III, Passo C, fez-se reagir, 1,2 gramas (3,5 mmoles) de (2SR, 12bSR)-2-metilamino-2-(2-(2-profenilamino)etil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizina e 1,14 gramas (7 mmoles) de 1,1'-carbomildimidazolo para se obter 0,8 gramas (63%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,6,7,12,5'-6'-octa-hidro-1'-(2-profenil)-3'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) na forma de sólido amarelo tipo cêra após purificação por cromatografia em coluna "flash", do qual foi feito o sal hidrocloreto di-hidrato, p.f. 174-176°C.

Passo F: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2,3-di-hidroxipropil/-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo III, Passo D, faz-se reagir uma mistura de 0,1 g (0,27 mmoles) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-(2-profenil)-3'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona), 0,073 g (0,54 mmoles) de 4-metilmorfolino-4-óxido mono-hidrato e 2 gotas de tetróxido de ósmio (solução 0,4 M em tetra-hidrofurano) para dar 0,06 g (55%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2,3-di-hidroxipropil/-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

propil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) na forma de sólido amarelo tipo cêra após purificação por cromatografia "flash" em coluna (clorofórmio saturado com amônia), do qual se fez o sal hidrocloreto di-hidrato p.f. 175-177°C (dec.).

Passo G: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-hidroxietil)espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Uma mistura de 0,125 g (0,31 mmoles) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2,3-di-hidroxipropil)-espiro(2H, benzofuro[2,3-a]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) e 0,125 mililitros de NaOH a 20% foram dissolvidos em 10 ml de etanol a 95% e arrefecidos até 0°C. A esta solução foi adicionado 0,2 gramas (0,93 mmoles) de periodato de sódio, gota a gota em 5 mililitros de H₂O. A reação foi deixada em agitação durante 2 horas a 0°C, removeu-se então o solvente e o resíduo foi separado entre água)clorofórmio. As fases foram separadas, o material orgânico seco (MgSO₄) e o solvente removido para dar o aldeído bruto que foi imediatamente dissolvido em 10 mililitros de etanol absoluto e tratado com um excesso largo (0,15 g) de bore-hidreto de sódio. Após agitação durante 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo processado para se obter 0,048 gramas (42%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-hidroxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) na forma de um sólido cristalino branco p.f. 174-176°C.

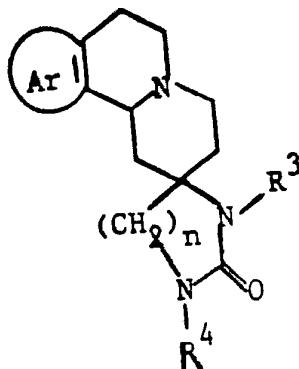
Passo H: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-metanossulfoxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Uma mistura de 0,036 gramas (0,09 mmol) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-hidroxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) e cloreto de metanossulfonilo (0,022 g, 0,015 mmoles) em piridina seca (10 ml) foram agitados durante 24 horas, após o que o solvente foi removido in vacuo e o resíduo separado entre água/clorofórmio. A fase orgânica foi separada lavada com água e seca sobre NaSO_4 e a solução seca foi concentrada e depois purificada por centri-cromatografia com 5% metanol/clorofórmio como eluente para se obter 0,033 gramas (82% de rendimento) do produto (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-metanossulfoniloxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona).

EXEMPLO V-A

Nas preparações efectuadas de modo idêntico mas substituindo 1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin-2-ona por uma quinolizin-2-ona adequada de Fórmula VI, e por substituição de uma R^3NH_2 adequada no Passo B e uma al celilamina adequada no Passo C e uma R-X-Cl adequada no Passo H, podem ser preparados os compostos da Tabela V que se segue.

TABELA V

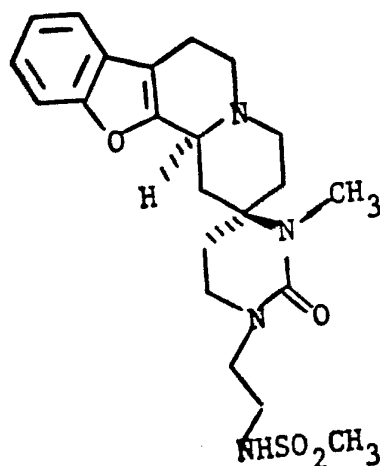


Ar	R ³	R ⁴ (RXOalquilenos)	n
10-clorobenzo-			
/-b/furo	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2
tieno	H-	C ₂ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
furo	C ₂ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ NHCOOCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxibenzo			
/-b/furo-	C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetilbenzo			
/-b/furo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	CH ₃ -	CF ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	CH ₃ -	NH ₂ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ NCSOCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/-b/-tieno	CH ₃ -	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
10-metilbenzo-			
/-b/tieno	CH ₃ -	(CH ₃ O) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo			
/-b/tieno	H-	(NH ₂) ₂ P(O)OCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo			
/-b/furo-	H-	NH ₂ COOCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo			
/-b/furo- ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"

11-metoxibenzo			
/b/furo	H-	$C_2H_5COOCH_2CH_2-$	2
tiazolo	CH_3-	$CF_3COOCH_2CH_2-$	"
pirazolo	CH_3-	$C_3H_7COOCH_2CH_2-$	"
benzo/b/furo-	CH_3-	$CH_3SO_2OCH_2CH_2CH_2-$	"
benzo/b/tieno-	H-	$CH_3SO_2OCH(CH_3)CH_2-$	"
9-metoxibenzo-	CH_3-	$H_2NSO_2O(CH_2)_5-$	"
4,5-diclorotieno-	CH_3-	$CH_3SO_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$	"

EXEMPLO VI

(2SR, 12bSR)-1,3,4,5',7,12b-Octa-3'-metil-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro)2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

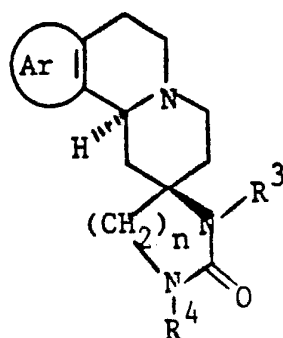


Nas reacções efectuadas essencialmente como descrito no Exemplo II, Passo A, B e C, (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-metanossulfoniloetil)-espiro(2H-benzofurano[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) obtida como descrito no Exemplo V reage com azida de sódio em N,N-dimetilformamida para se poder obter (2SR, 12bSR)-1'-(2-azidoetil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona que é então hidrogenada na presença do catalisador d em C para se obter (2SR, 12bSR)-1'-(2-aminoetil)-3'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona que reagiu então com cloreto de metanossulfonilo para se obter (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',7,12b-octa-hidro-3'-metil-1'-(2-metanossulfoniamidoetil)-espiro-(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H)pirimidin-2'-(3'H)-ona.

EXEMPLO VI A

Empregando processos substancialmente como descrito atrás mas substituindo (2SR, 12bSR)-1'-(2-aminoetil)-3'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona, pelos compostos amina da Fórmula V produzidos a partir dos ésteres de metanossulfonilo conforme obtido no Exemplo V e substituindo cloreto de metanossulfonilo pelo R-X-Cl adequado, podem ser preparados os compostos da Tabela VI que se segue.

TABELA VI

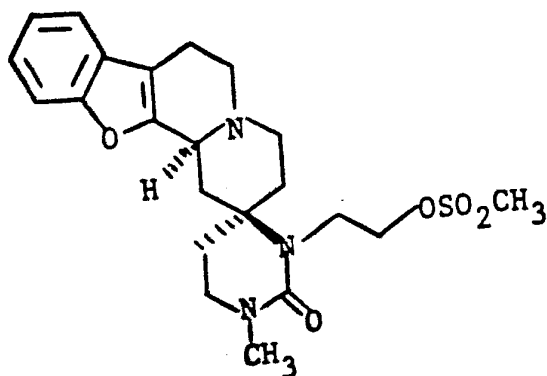


Ar	R ³	R ⁴ (RXNHalquileno)	n
10-clorobenzo /_b/furo- tieno- furo	CH ₃ - H- C ₂ H ₅ -	CH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ - C ₂ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ - n-C ₃ H ₇ NCONHCH ₂ CH ₂ -	2 " "
11-hidroxibenzo- /_b/furo	C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetilbenzo /_b/furo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	CH ₃ -	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	CH ₃ -	NH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ NCSNHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/_b/tieno	CH ₃ -	CF ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
10-metilbenzo /_b/tieno	CH ₃ -	(CH ₃ O) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo- /_b/tieno	H-	(NH ₂) ₂ P(O)NHCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo /_b/furo	H-	NH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	"

9-bromobenzo /b/furo	$C_6H_5CH_2-$	$CH_3CONHCH_2CH_2-$	2
11-metoxibenzo- /b/furo	H-	$C_2H_5CONHCH_2CH_2-$	"
tiazolo-	CH_3-	$CF_3CONHCH_2CH_2-$	"
pirazolo-	CH_3-	$C_3H_7CONHCH_2CH_2-$	"
benzo/b/furo-	CH_3-	$CH_3SO_2NHCH_2CH_2CH_2-$	"
benzo/b/tieno-	CH_3-	$CH_3SO_2NH(CH_2)_5-$	"
9-metoxibenzo-	CH_3-	$H_2NSO_2NHCH(CH_3)CH_2-$	"
4,5-diclorotieno	H-	$CF_3CONHCH_2CH(CH_3)CH_2-$	"

EXEMPLO VII

(2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-Octa-hidro-1'-metil-3'-
-(2-metanossulfoniloxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quino-
lino-2,4'-(1'H-pirimidin)-2'-(3'H)-ona



Passo A: Preparação de (2SR, 12bSR)Metil 2-(2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)acetato

Uma mistura de 0,148 gramas (0,5 mmoles) de (E,Z)-2-carbometoximetilideno-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina, 5 ml de alilamina e 5 ml de etanol absoluto foi sujeito a refluxo numa atmosfera de azoto durante 18 horas, após o que o solvente foi removido e o resíduo resultante purificado por centri-cromatografia (1:1 hexano/clorofórmio saturado com amônia) para se obter 0,063 gramas (36%) de (2SR, 12bSR)-metil-(2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)acetato na forma de óleo amarelo.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-N-metil-2-(2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)-acetamida

Uma mistura de 0,86 g (2,4 mmoles) de (2RS, 12bSR)-metil-2-(2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)acetato e metilamina seca reagiram empregando o processo essencialmente como descrito no Exemplo V, Passo B, para se obter (2RS, 12bSR)-N-metil-2-(2-(2-profenilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)acetamida (0,5 g, 58%) na forma de um óleo amarelo após purificação por cromatografia de pressão média em coluna (clorofórmio saturado com amônia).

Passo C: Preparação de (2RS, 12bSR)-2-(2-profenilamino)-2-(2-metilaminoetil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

Fez-se reagir uma mistura de 1,66 ml (5,6 mmoles) de hidreto sódico de bis (2-metoxi)alumínio 3,4 M e 0,5 g (1,4 mmoles) de (2RS, 12bSR)-2-(2-profenilamino)-2-(2-metilaminoetil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)acetamida empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo V, Passo D para dar 0,116 g (24%) de (2RS, 12bSR)-2-(2-profenilamino)-2-(2-metilaminoetil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina na forma de um óleo amarelo após purificação por centricromatografia (3% metanol/clorofórmio saturado com amônia).

Passo D: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2-profenil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona

Fez-se reagir uma mistura de 0,116 g (0,34 mmoles) de (2RS, 12bSR)-2-(2-profenilamino)-2-(2-metilaminoetil)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina e 0,11 g (0,68 mmoles) 1,1'-carbonildiimidazolo em 20 ml empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo V, Passo E para se obter 0,063 g (51%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2-profenil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) após purificação por centricromatografia (clorofórmio saturado com amônia), a partir do qual se faz o sal hidrocloreto di-hidrato, p.f.173-175°C (dec.).

Passo E: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2,3-di-hidroxipropil)-espiro-(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'(3'H)-ona)

Uma mistura de 0,1 g (0,27 mmoles) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2-profenil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'(3'H)-ona) e 0,73 g (0,54 mmoles) de 4-metilmorfolino-4-óxido mono-hidrato foram feitos dissolver em 25 ml de THF e a isto adicionou-se 2 gotas de uma solução 0,4M de tetróxido de ósmio em THF. A reacção foi agitada 18 horas após o que foi vertida sobre 50 ml de água e extraída com 3x25 ml de clorofórmio. A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e o solvente removido para dar 0,08 g (74,4%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2,3-di-hidroxi-propil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'(3'H)-ona após cromatografia "flash" em coluna (clorofórmio saturado com amónia), a partir do qual se faz o sal hidrocloreto di-hidrato, p.f. 175-178°C.

Passo F: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-hidroxietil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H)-pirimidin-2'(3'H)-ona

Fez-se reagir uma mistura de 0,05 g (0,12 mmoles) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-(2,3-di-hidroxipropil)-espiro (2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona, 0,079 g (0,36 mmoles) de periodato de sódio e 0,05 ml de NaOH a 20% seguido de um grande excesso de boro-hidreto de sódio empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo V Passo G para se obter 0,026 g (58,6%) de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-hidroxietil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'

(3'H)-ona) na forma de um sólido branco cristalino, p.f. 212-213°C.

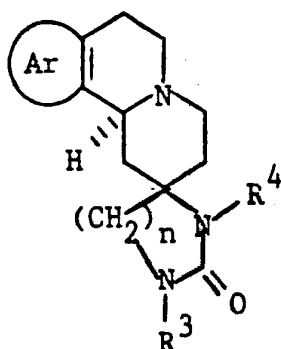
Passo G: Preparação de (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfoniloxietil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Seguindo essencialmente o mesmo processo descrito no Exemplo V, Passo H, fez-se reagir (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-hidroxietil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona e cloreto de metanossulfonilo em piridina seca para se obter (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-metil-3'-metanossulfoniloxietil)-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimidin)-2'-(3'H)-ona.

EXEMPLO VII-A

Em operações efectuadas de modo idêntico ao descrito atrás no Exemplo VII mas empregando o intermediário adequado da Fórmula V e alcenilamina, R^3NH_2 e R-X-Cl adequados, podem ser preparados os compostos da Tabela VII.

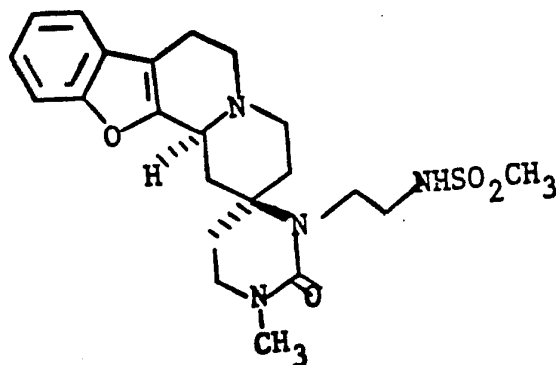
TABELA VII



Ar	R ³	R ⁴ (RXOalquilenos)	n
10-clorobenzo / <u>b</u> /furo	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2
tieno	H-	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
furo	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
11-hidroxibenzo- / <u>b</u> /furo	C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
10,11-dimetilbenzo- / <u>b</u> /furo	CH ₃ -	NH ₂ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
piridino	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ NCSOCH ₂ CH ₂ -	"
imidazo	CH ₃ -	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
benzo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/ <u>b</u> -tieno	CH ₃ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
10-metilbenzo- / <u>b</u> /tieno-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
9-metoxibenzo- / <u>b</u> /tieno-	H-	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo- / <u>b</u> /furo-	H-	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo- / <u>b</u> /furo-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
11-metoxibenzo- / <u>b</u> /furo-	H-	CF ₃ COOCH ₂ CH ₂ -	"
tiazolo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
pirazolo	CH ₃ -	C ₆ H ₅ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/ <u>b</u> /furo-	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"
benzo/ <u>b</u> /tieno-	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ O(CH ₂) ₅ -	"
9-metoxibenzo-	CH ₃ -	H ₂ NSO ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ -	"
4,5-diclorotieno	CH ₃ -	CF ₃ COOCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	"

EXEMPLO VIII

(2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-Octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1H'-pirimidin-2'-(3H')-ona)



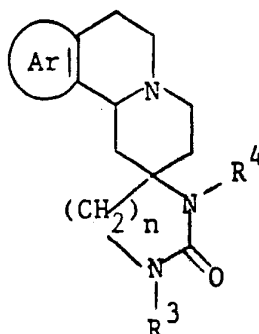
Em operações efectuadas substancialmente como descrito no Exemplo II, Passos A, B e C, fez-se reagir (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfoniloxietil)-1'-metil-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino)-2,4'-(1H'-pirimidino-2'-(3H)-ona) obtida como descrito no Exemplo VII com azida de sódio em dimetilformamida para se obter (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-azidoetil)-1'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-(1H'-pirimidin-2'-(3H)-ona) que é então hidrogenada na presença do catalisador Pd em C para se obter (2SR, 12bSR)-3'-(2-aminoetil)-1'-metil-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-(1H'-pirimidin-2'-(3H)ona) que reage então com cloreto de metanossulfonilo para se obter (2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-

-espiro(2H-benzofuro[2,3-a]quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidin-2'(3'H)-ona.

EXEMPLO VIII-A

Empregando processos essencialmente como descrito atrás mas substituindo a amina por aminas produzidas a partir de ésteres de metanossulfonilo conforme obtido no Exemplo VII e substituindo os R^3NH_2 e $RXC1$ adequados podem ser preparados os compostos da Tabela VIII que se segue

TABELA VIII

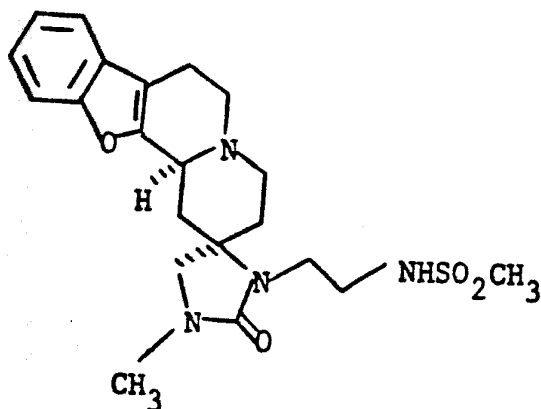


Ar	R^3	R^4 (RXOalquilenos)	n
10-clorobenzo- [b]furo	CH_3-	$CH_3SO_2NHCH_2CH_2-$	2
tieno	H-	$CF_3CONHCH_2CH_2-$	"
furo	C_2H_5-	$C_6H_5CONHCH_2CH_2-$	"
11-hidroxibenzo- [b]furo-	C_3H_7-	$C_6H_5SO_2NHCH_2CH_2-$	"
10,11-dimetilbenzo [b]furo-	CH_3-	$NH_2SO_2NHCH_2CH_2-$	"
piridino	CH_3-	$(CH_3)_2NCSNHCH_2CH_2-$	"
imidazo	CH_3-	$CF_3CONHCH_2CH_2-$	"
benzo	CH_3-	$C_6H_5CH_2CONHCH_2CH_2-$	"
benzo[b]-tieno	CH_3-	$C_6H_5CONHCH_2CH_2-$	"

10-metilbenzo- /b7tieno	CH ₃ -	C ₂ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ -	2
9-metoxibenzo- /b7tieno	H-	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
11-fluorobenzo- /b7furo-	H-	CF ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
9-bromobenzo- /b7furo-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH ₂ -	"
11-metoxibenzo- /b7furo-	H-	CF ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
tiazolo-	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ CH ₂ -	"
pirazolo-	CH ₃ -	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b7furo-	H-	CH ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"
benzo/b7tieno-	CH ₃ -	H ₂ NSO ₂ NH(CH ₂) ₅ -	"
9-metoxibenzo-	CH ₃ -	CH ₃ SO ₂ NHCH(CH ₃)CH ₂ -	"
4,5-diclorotieno	H-	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	"

EXEMPLO IX

(2RS, 12bSR)-3'-(2Metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-
-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo/b7furo/2,3-a/quinolizin-
-2,4'-imidazolidin-2'-ona-hidro-cloreto



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2-(N-benziloximetil) metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo-[2,3-a]quinolizino]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Adicionou-se 0,36 mililitros de uma solução 2,36M de n-butilítio (0,84 mmoles) a uma solução fria (0°C) de 320 miligramas (0,766 mmoles) de (2RS, 12bSR)-3'-(2-(metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo-[2,3-a]quinolizino]-2,4'-imidazolidin-2'-ona em 50 mililitros de tetra-hidrofurano. Após aproximadamente 10 minutos, adicionou-se 131 miligramas (0,843 mmoles) de éter de clorometilbenzilo e a reação foi agitada a 0°C durante cerca de 1 hora e à temperatura ambiente durante cerca de 18 horas para se obter um derivado N-benziloxi-metilo na mistura de reação. A mistura de reação foi então diluída com água, concentrada e lavada com cloreto de metileno. A solução de cloreto de metileno foi seca, filtrada e concentrada para se obter um resíduo que foi purificado por cromatografia em gel de sílica empregando 10% metanol/clorofórmio saturado com amônia como eluente para se obter 172 miligramas do produto intermediário (2RS, 12bSR)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo-[2,3-a]quinolizino]-2,4'-imidazolin-2'-ona.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)-3'-(2-(N-benziloximetil)metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

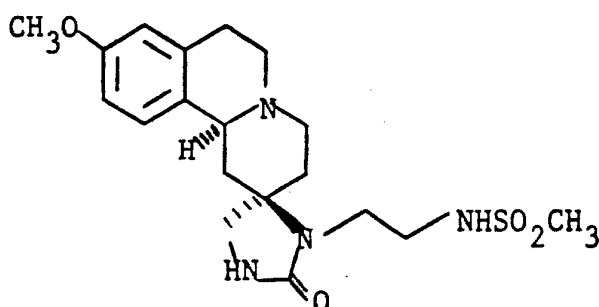
A uma solução de 170 miligramas (0,316 mmoles) de (2RS, 12bSR)-3'-(2-(N-benziloximetil)metanossulfonamidoetil)espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona em 50 mililitros de tolueno e 50 mililitros de solução de hidróxido de sódio a 40 por cento adicionou-se primeiro 140 miligramas (0,413 mmoles) de hidrogenossulfonato de tetra N-butilamônio e depois 70 miligramas (0,498 mmoles) de iodeto de metilo. A mistura de reacção resultante em duas fases foi agitada vigorosamente durante 20 horas. No fim deste periodo, a fase aquosa foi retirada e a fase orgânica foi diluída com 150 mililitros de acetato de etilo e lavada com três porções de 100 mililitros de água. A solução orgânica foi seca, filtrada e concentrada para se obter um resíduo que foi purificado por cromatografia em gel de sílica empregando 5 por cento de metanol/clorofórmio saturado com amônia como eluente para se obter 105 miligramas do produto intermediário (2RS, 12bSR)-3'-(2-N-benziloximetil)-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo C: Preparação de mono-hidrocloreto de (2RS, 12bSR)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona

3 Mililitros de ácido clorídrico 6N foi adicionado a uma solução de 105 miligramas (0,195 mmoles) de (2RS, 12bSR)-1'-metil-3'-(2-(N-benziloximetil)metanossulfonamidoetil)-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2-ona em 4 mililitros de dimetoxietano e levado a reagir à temperatura ambiente. Após aproximadamente três horas, a mistura de reação foi tornada básica e o produto extraído com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi seca, depois filtrada e concentrada para se obter um resíduo que foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando como eluente por cento(5) metanol/clorofórmio saturado com amônia para se obter 40 miligramas de (2RS, 12SR)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-1'-metil-espiro-[1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizina]-2,4'-imidazolidin-2'-ona, sal hidrocloreto, p.f. 240-243°C (dec.).

EXEMPLO X

(2RS, 12bSR)-9-Metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-9-metoxi-2-((2-metanossulfonamidoiletil)amino)-2-amino-metil-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[*a*]quinolizina

2,44 gramas (17,68 mmoles) de N-metanossulfeniletilenodiamina, 30 mililitros, de metanol, 3,27 gramas (14,14 mmoles) de (+/-) 9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[*a*]quinolizin-2-ona e 2,88 gramas (17,68 mmoles) de cianofosfonato de dietilo foram agitados em conjunto à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada in vacuo para dar um xarope que foi dissolvido em 300 mililitros de clorofórmio e lavado com 200 mililitros de água. A solução de clorofórmio foi então seca sobre sulfato sódico, filtrada e concentrada in vacuo para se obter um intermediário cianoamida na forma de resíduo. Este dissolveu-se em 50 mililitros de tetra-hidrofurano e adicionou-se gota a gota a uma solução bem agitada, arrefecida para 0°C, de 2,14 gramas (56,56 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 250 mililitros de éter ao longo de meia hora. A mistura foi agitada durante mais uma hora a 0°C e depois parada pelo método n,n,3n, (Um método descrito na página de 584 de Fieser & Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1967, para parar uma mistura de redução com hidreto de alumínio e lítio). A suspensão foi filtrada e os sais extraídos com clorofórmio saturado com amônia. As porções orgânicas foram combinadas, concentradas in vacuo e cromatografadas em 150 gramas de gel de sílica usando 5 por cento de metanol em clorofórmio saturado com amônia como eluente para se obter 2,39 gramas (44 por cento de rendimento) de (2RS, 12bSR)-9-metoxi-2-((2-metanossulfonamidoiletil)amino)-2-aminometil-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[*a*]quinolizina como uma mistura 9:1 de diastereómeros C-2.

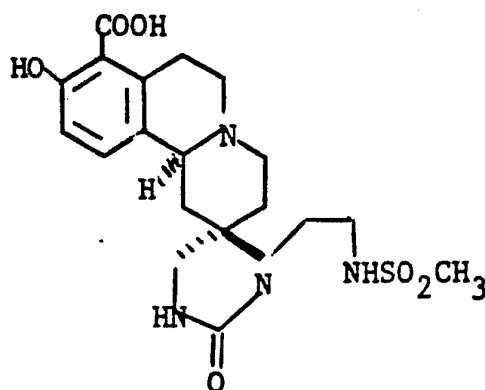
Passo B: Preparação de (2RS, 11b SR)-9-metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

2,39 gramas (6,25 mmoles) de (2RS, 11b SR)-9-metoxi-2-((2-metanossulfonamidoetil)amino)-2-amino-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina, 75 mililitros de cloreto de metileno e 1,17 gramas (7,81 mmoles) foi agitado em atmosfera de argon à temperatura ambiente durante 24 horas, depois diluiu-se com 200 mililitros de cloreto de metileno e lavado com duas porções de 100 mililitros de água e 100 mililitros de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca ($MgSO_4$) e o solvente vaporizado a partir da solução seca in vacuo para se obter um sólido acastanhado que foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando como eluente 4 por cento de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter 1,08 gramas de (2RS, 11bSR)-9-metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b)-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona na forma de base.

A base misturada com ácido clorídrico metanólico para se obter o sal hidrocloreto que quando recristalizado a partir de metanol/acetato de etilo tinha um ponto de fusão de 284-286°C (dec).

EXEMPLO XI

(2RS, 11bSR)-9-Hidroxi-8-carboxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[*a*]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona



Passo A: Preparação de (2RS, 11bSR)-9-hidroxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[*a*]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Uma solução de 0,79 gramas (1,93 mmoles) de (2RS, 11bSR)-9-metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[*a*]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona preparada como descrito no Exemplo X em 50 mililitros de cloreto de metileno foi arrefecido até 0°C numa atmosfera de argon e adicionou-se-lhe gota a gota 5,80 mililitros de uma solução 1,0M de tribrometo de boroj (1,45 g- 5,8 mmoles) em cloreto de metileno. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. No

fin deste tempo a reacção foi parada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas, a fase orgânica seca e a solução seca concentrada in vacuo. O produto bruto foi cromatografado em 75 g de gel de sílica usando com eluente 1:9 de metanol-clorofórmio. Obteve-se 226 mg de (2RS, 11b SR)-9-hidroxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizin)-2,4'-imidazolidin-2'-ona na forma de sólido branco. O sal de HCl tinha um ponto de fusão, maior 270°C.

Passo B: Preparação de (2RS, 11b SR)-9-dietilcarbamoiloxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizin)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

1,0 milimole de (2RS, 11bSR)-9-hidroxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizin)-2,4'-imidazolidin-2'-ona, 50 mililitros de cloreto de metileno, 1,5 milimoles de N,N-diisopropiletilamina e 1,1 milimole de cloreto de dietilcarbamoilo são agitados em conjunto à temperatura ambiente durante 24 horas e a mistura orgânica lavada com água, e solução saturada de cloreto de sódio, seca e concentrada invacuo para se obter um produto intermediário bruto. O produto bruto é cromatografado em gel de sílica usando como eluente metanol-amônia-clorofórmio para se obter o produto intermediário purificado (2RS, 11bSR)-9-dietilcarbamoiloxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizin)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

Passo C: Preparação de (2RS, 11bSR)-9-hidroxi-8-dietilaminocarbonil-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

Misturou-se 1,0 milimole de (2RS, 11bSR)-9-dietilaminocarbonil-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona, 25 mililitros de THF seco, 1,1 milimole de tetrametiletileno diamina e a solução resultante foi arrefecida para -78°C. A esta solução fria adicionou-se gota a gota, durante um período de 30 minutos, 3,3 mililitros de uma solução 1,0M de butilo secundário e lítio em pentano. Deixou-se então a mistura arrefecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 12 horas. Adicionou-se em seguida bicarbonato de sódio aquoso para parar a reacção e as fases separaram-se então. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio. As soluções orgânicas foram combinadas, secas e o solvente vaporizado in vacuo para se obter (2RS, 12bSR)-9-hidroxi-8-dietilaminocarbonil-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

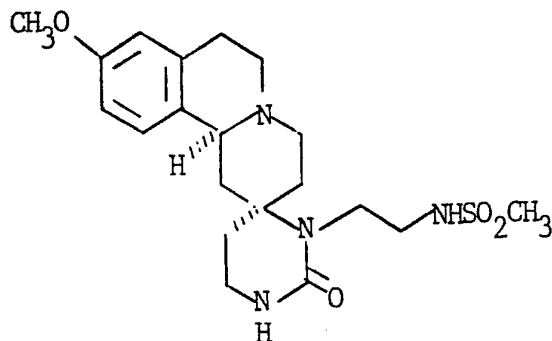
Passo D: Preparação de (2RS, 11bSR)-9-hidroxi-8-carboxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona

1,0 milimoles de (2RS, 11bSR)-9-hidroxi-8-dietilaminocarbonil-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-imidazolidin-2'-ona, 50 mililitros de metanol e 10,0 milimoles de hidróxido de lítio são aquecidos em conjunto com agitação à temperatura de re-

fluxo numa atmosfera de argon durante 24 horas. A solução é arrefecida até à temperatura ambiente e o metanol removido in vacuo. O resíduo é dissolvido em 10 mililitros de água e o pH ajustado a 7,5 por adição cuidadosa de HCl 1,0N. A mistura aquosa é extraída repetidamente com porções de 10 mililitros de clorofórmio. Os extractos de clorofórmio combinados são secos e concentrados in vacuo. O resíduo é cromatografado em gel de sílica usando como eluente metanol - clorofórmio para se obter (2R, 11bSR)-9-hidroxi-8-carboxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizin)-2,4'-imidazolidin-2'-ona.

EXEMPLO XII

(2R, 11bS)-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-benzo[a]quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)



Passo A: Resolução de 9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo
[a]quinolizina-2-ona

Uma solução de 55 gramas (238 mmoles) de 9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina-2-ona racêmica em 3 litros de acetato de etilo e uma solução de 96,2 gramas (238 mmoles) de ácido (-)di-paratoluoil-L-tartárico, mono-hidrato, em 3 litros de acetato de etilo foram misturados à temperatura ambiente e agitados durante a noite com formação de cristais primorosamente precipitados do sal tartrato. Estes foram colhidos num filtro e subsequentemente convertidos na base livre com solução aquosa de carbonato de sódio e clorofórmio. Obteve-se 28,7 gramas de cetona base livre tendo uma rotação específica = -63,62, $C = 0,0069$ g/ml. O processo de cristalização foi repetido mais três vezes para se obter cetona ópticamente pura tendo uma rotação específica de -1022, $C = 0,007$ g/ml em clorofórmio.

Passo B: Preparação de E,Z (11bS)-9-metoxi-2-cianometilidino-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina

20,8 gramas (129,71 mmoles) de uma suspensão a 25% p/f de hidreto de potássio em óleo mineral em atmosfera de árgon foi lavado duas vezes com hexano para remover o óleo mineral. O hidreto de potássio sem óleo foi suspenso em 800 ml de THF seco e a suspensão foi arrefecida até 0°C. A esta mistura, com agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de 22,98 gramas (129,7 mmoles) de cianometilfosfonato de dietilo em 100 mililitros de THF. Após completada a adição, a mistura foi agitada, mais 15 minutos; em seguida adicionou-se gota a gota

durante 45 minutos uma solução de 10,0 gramas (43,24 mmoles) de (-)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina-2-ona ópticamente pura em 200 mililitros de THF. O banho de arrefecimento foi aquecendo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção foi diluída com água e acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3 vezes) e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , depois filtrada para remover Na_2SO_4 e o solvente removido in vacuo para se obter um óleo caastanho. Este material foi cromatografado em 300 gramas de gel de sílica usando acetato de etilo como eluente. Obteve-se 10,77 gramas de E,Z(11bS)-9-metoxi-2-cianometilidino-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina.

Passo C: Preparação de (2R,11bS) 2-(2-aminoetilamino)-2-cianometil-9-metoxibenczo[a]quinolizina

10,77 gramas (42,35 mmoles) de E,Z(11bS)-9-metoxi-2-cianometilidino-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina, 30 mililitros de etanol absoluto e 60 mililitros (897,5 mmoles) de etilenodiamina foram agitados em conjunto numa atmosfera de árgon a 50°C durante 21 dias. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado em 400 gramas de gel de sílica usando como eluente 1:9 de metanol-clorofórmio saturado com amónia para se obter 9,28 gramas de (2R, 11bS)2-(2-aminoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina na forma de óleo viscoso.

Passo D: Preparação de (2R, 11bS)-2-(2-metanossulfonamido-etilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina

6,46 gramas (20,55 mmoles) de (2R, 11bS)-2-(2-aminoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina, 100 mililitros de cloro₂ fórmio, 100 mililitros de água, 8,50 gramas (61,64 mmoles) de carbonato de potássio e 7,15 gramas (41,09 mmoles) de anidrido metanossulfônico foram agitados vigorosamente durante uma hora em atmosfera de argon à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. A mistura foi seca, filtrada e depois sujeita a pressão reduzida para se obter 6,06 gramas de (2R, 11bS)-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina pura na forma de espuma.

Passo E: Preparação de (2R, 11bS)-2-(2-metanossulfobamidoetilamino)-2-(2-aminoetil)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina

Uma solução de 2,93 gramas (77, 20 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 350 mililitros de éter etílico foi arrefecido até 0°C e adicionou-se gota a gota ao longo de 30 minutos, uma solução de 6,06 gramas (15, 44 mmoles) de (2R, 11bS)-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina em 100 mililitros de THF. Deixou-se subir a temperatura do banho de arrefecimento e agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi arrefecida de novo até 0°C e depois parada pela adição de

200 mililitros de solução saturada de tartrato de sódio e potássio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. As soluções orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 e depois filtradas. Depois o filtrado foi sujeito a pressão reduzida para se obter 5,51 gramas de (2R, 11bS)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina.

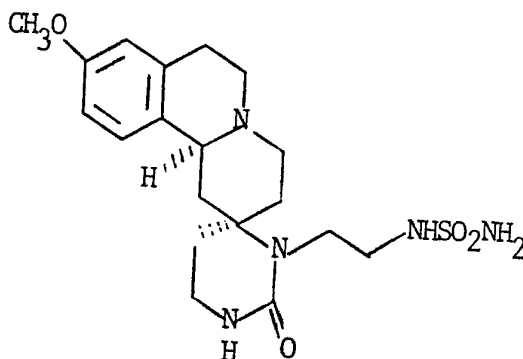
Passo F: Preparação de (2R, 11bS) 9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7, 11b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-benczo[a]quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

4,50 gramas (11,35 mmoles) de (2R, 11bS)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-(2-aminoetil)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenczo[a]quinolizina e 600 mililitros de cloreto de metileno contendo 6,02 mililitros (25,01 mmoles) de piridina seca foi arrefecido até 0°C e 6,02 mililitros (11, 91 mmoles) de uma solução 1,98M de fosgeno em tolueno adicionada gota a gota durante duas horas. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso e solução saturada de cloreto de sódio, seca e filtrada e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado em 80 gramas de gel de sílica usando como eluente 1:4 metanol/acetato de etilo para se obter 1 grama de (2R, 11bS)9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-benczo[a]quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona na forma de base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de 2-propanol e HCl concentrado. O sal de HCl tinha um ponto de fusão de 170-174°C

C com decomposição. A rotação específica para o sal de HCl era de $-32,22$, $C = 0,012$ g/ml, metanol.

EXEMPLO XIII

(2R, 11bS)9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-benzo[*a*]quinolizina-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)



Passo A: Preparação de (2R, 11bS)2-(2-tert-butylsulfamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxibenzo[*a*]quinolizina

4,57 gramas (14,53 mmoles) de (2R, 11bS) 2-(2-aminoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7, 11b-hexa-hidrobenzo[*a*]quinolizina (preparado como descrito no Exemplo XII, Passo C), 130 mililitros de cloreto de metileno e 2,78 mililitros (15,99 mmoles) de diisopropileta-

mina foram arrefecidos até 0°C e uma solução de 2,62 gramas (15,26 mmoles) de cloreto de tert-butilsulfamilo em 20 mililitros de cloreto de metileno foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção diluída com clorofórmio e lavada com uma solução aquosa de NaHCO₃ e cloreto de sódio saturado. A solução foi seca, filtrada e o solvente removido in vacuo para se obter 6,70 gramas de uma espuma. Este material foi cromatografado em 175 gramas de gel de sílica usando como eluente 2% de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter 4,57 gramas (2R, 11bS) 2-(2-tert-butilsulfamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina na forma de óleo incolor.

Passo B: Preparação de (2R, 11bS)2-(2-tert-butilsulfamidoetilamino)-2-(2-aminoetil)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina

200 mililitros de éter etílico seco e 1,63 gramas (42,83 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em atmosfera de azoto foi arrefecido até 0°C e uma solução de 3,21 gramas (7,14 mmoles) de (2R, 11bS)-2-(2-tert-butilsulfamidoetilamino)-2-cianometil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina em 40 mililitros de THF foi-lhe adicionado durante 30 minutos. Deixou-se subir a temperatura do banho de arrefecimento e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi de novo arrefecida até 0°C e a reacção parada pela adição de 100 mililitros de solução aquosa saturada de tartrato de potássio e sódio. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio. Combinaram-se as soluções orgânicas, secaram-

-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se in vacuo para se obter 3,15 gramas de (2R, 11bS)2-(2-tert-butilsulfamidoetilamino)-2-(2-aminoetil)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[*a*]quinolizina.

Passo C: (2R, 11bS)9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-(N'tert-butilsulfamidoetil-espiro-benzo[*a*]quinolizina-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

3,15 gramas (6,94 mmoles) de (2R, 11bS)2-(2-tert-butilsulfamidoetilamino)-2-(2-aminoetil)-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[*a*]quinolizina e 50 mililitros de tolueno seco foram aquecidos até 50°C e adicionado aos poucos com agitação forte 1,41 gramas (8,68 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazolo. Esta mistura foi mantida a 50°C em azoto durante três horas. A mistura de reacção arrefecida foi diluída com acetato de etilo e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, a solução foi seca sobre Na_2SO_4 , depois este último filtrado e o filtrado submetido a pressão reduzida para se obter 3,19 gramas de 9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-(N-tert-butilsulfamidoetil)-espiro-benzo[*a*]quinolizina-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Passo D: (2R, 11bS)-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-benzo- $\left[\begin{smallmatrix} a \\ a \end{smallmatrix} \right]$ quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona

2,99 gramas (6,23 mmoles) de (2R, 11bS)-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-(N'-tert-butilsulfamidoetil)-espiro-benzo- $\left[\begin{smallmatrix} a \\ a \end{smallmatrix} \right]$ quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona e 25 mililitros de ácido trifluoroacético foram agitados em conjunto à temperatura ambiente durante duas horas. Diluiu-se a mistura com 200 mililitros de clorofórmio e tornou-se básica com solução aquosa de carbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secagem (Na_2SO_4), filtração e remoção do solvente in vacuo seguido de cromatografia em 85 gramas de gel de sílica usando como eluente 1:9 de metanol-clorofórmio produziu 1,76 gramas de (2R, 11bS)-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-hexa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-benzo- $\left[\begin{smallmatrix} a \\ a \end{smallmatrix} \right]$ quinolizin-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) na forma de base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de metanol e HCl concentrado e tinha um ponto de fusão de 239-240°C. A rotação específica do sal de HCl era de -30,24°, $C = 0,0033\text{g/ml}$, MeOH.

EXEMPLO XIV

(2RS, 13bSR)-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidro-3'-(2-metanossulfo-
namidoetil)-espiro(naftaleno[2,1-a]quinolizin)-2,4'-(imi-
dazolidin-2'-ona)

Passo A: Preparação de 3,4-di-hidro-
benzo[*f*]isoquinolina

Uma solução de 18,15 gramas (91 mmol) de 2-formamidoiletil-1-naftaleno em 120 mililitros de clorofórmio foi adicionado gota a gota ao longo de uma hora a uma mistura em refluxo e bem agitada de 34 gramas de celite, 68 gramas (479 mmol) de pentóxido fosforoso e 360 mililitros de benzeno seco, a mistura foi mantida em refluxo durante 24 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e vertida sobre 1 litro de água. Esta mistura foi agitada durante 4 horas e foi então filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi lavado com 500 mililitros de clorofórmio e a fase aquosa foi tornada básica com hidróxido de amónio concentrado. Esta solução foi extraída com três porções de 250 mililitros de clorofórmio e os extractos de clorofórmio combinados foram secos sobre sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada, o filtrado submetido a pressão reduzida e o resíduo cromatografado em 100 gramas de gel de sílica usando acetato de etilo como eluente para se obter 56 gramas de 3,4-di-hidrobzeno[*f*]isoquinolina. O sal de HCl foi preparado a partir de ácido clorídrico etanólico e tinha um p.f. de 190-191°C.

Passo B: Preparação de (13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno-2,1-a/quinolizin-2-ona

4,00 gramas (18,37 mmoles) de hidrocloreto de 3,4-di-hidrobenzo[g]isoquinolina e 55 ml (660 mmoles) de vinilmetilcetona foi agitado e aquecido à temperatura de refluxo durante 4 horas, depois arrefecido até à temperatura ambiente e filtrado. O bolo da filtração foi lavado com éter etílico e depois suspenso em clorofórmio. A solução foi tornada básica com carbonato de sódio aquoso e as fases foram separadas. A solução de clorofórmio foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) filtrada e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado em 90 gramas de gel de sílica usando como eluente 1:1 de acetato de etilo. Obteve-se 2,87 gramas de (13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno-2,1-a/quinolizin-2-ona na forma de um sólido branco cristalino.

Passo C: Preparação de (2RS, 13bSR)2-(2-metanossulfonamidoetil(-2-ciano-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno-2,1-a/quinolizina

A 1,01 gramas (7,60 mmoles) de (13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno-2,1-a/quinolizin-2-ona foi adicionado 80 mililitros de tetra-hidrofurano, uma solução de 1,31 gramas (9,50 mmoles) de metanossulfonamidoetilenodiamina em 30 mililitros de metanol e 1,44 mililitros (9,50 mmoles) de cianofosfonato de dietilo. Esta mistura foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e foi concentrada in vacuo. O resíduo foi separado entre água e clorofórmio. A fase de clorofórmio foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para dar 3,0 gramas de (2RS,

13bSR)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-ciano-1,3,4,6,7,
13b-hexa-hidronaftaleno[2,1-a]quinolizina.

**Passo D: Preparação de (2RS, 13bSR)2-(2-metanossulfonamido-
etilamino)-2-aminoetil-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno
[2,1-a]quinolizina**

A uma solução arrefecida até 0°C de 150 mililitros de éter etílico e 1,15 gramas (30,4 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio foi adicionada gota a gota durante 30 minutos uma solução de 32 gramas (7,60 mmoles) de (2RS, 13bSR)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-ciano-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidro-naftaleno[2,1-a]quinolizina em 30 mililitros de tetra-hidrofurano. Deixou-se subir a temperatura do banho de arrefecimento e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção foi de novo arrefecida até 0°C e a reacção parada por adição lenta de uma solução aquosa saturada de tartrato de sódio e potássio. Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio. As fases orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas e cromatografadas em 65 gramas de gel de sílica usando como eluente 1:4 de metanol:clorofórmio saturado com amónia. O solvente foi vaporizado a partir do eluato para se obter 0,64 gramas de (2RS, 13bSR)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-amino-etil-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno[2,1-a]quinolizina na forma de um óleo.

Passo E: (2RS, 13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(naftaleno-[2,1-a]quinolizin)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona

640 miligramas (1,59 mmoles) de (2RS, 13bSR)2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-2-aminometil-1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno-[2,1-a]quinolizina, 25 mililitros de tolueno e 384 miligramas (2,38 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazolo foram agitados e aquecidos a 50°C durante 24 horas em atmosfera de argon. A mistura de reação foi diluída com 300 mililitros de clorofórmio e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. A solução lavada foi seca (Na_2SO_4), filtrada, concentrada in vacuo e cromatografada em 50 gramas de gel de sílica usando como eluente 15:85 de metanol-acetato de etilo para se obter a partir do eluato 600 miligramas de (2RS, 13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(naftaleno-[2,1-a]quinolizin)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona) na forma de base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de ácido clorídrico etanólico e foi recristalizado a partir de metanol-acetato de etilo, p.f. 227-229°C com decomposição.

EXEMPLO XV

(2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossul-
fonamidoetil)-espiro(2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizini-
-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Passo A: Preparação de E,Z (12bS)-2-cianometilideno-1,3,4,
5,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina

124,33 mmoles de uma suspensão a 25% (p/p) de hidreto de potássio em óleo mineral foi lavado em atmosfera de argon com duas lavagens de hexano e o hidreto de potássio sem óleo foi então suspenso em 125 mililitros de tetra-hidrofurano seco, lavado e arrefecido até 0°C. Uma solução de 22,02 gramas (124,33 mmoles) de cianometilfosfonato dietílico em 60 mililitros de THF foi adicionado gota a gota durante 30 minutos. A mistura foi agitada mais de 30 minutos e adicionada gota a gota ao longo de 30 minutos, uma solução de 10,00 gramas (41,44 mmoles) de (12bS)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina-2-ona em 65 mililitros de THF. Deixou-se subir a temperatura do banho de arrefecimento e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se 200 mililitros de água para parar a reação e diluiu-se a mistura com acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase orgânica, lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente removido in vacuo para se obter 10,95 gramas de E,Z (12bS)-2-cianometilideno-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina na forma de um óleo.

Passo B: Preparação de (2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-amino-etilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

10,95 gramas (41,55 mmoles) de E,Z (12bS)-2-cianometilideno-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina, 60 mililitros (898 mmoles) de etilenodiamina foram agitados e aquecidos em atmosfera de argon a 40°C durante seus dias. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo cromatografado em 400 gramas de gel de sílica usando 5% de metanol de clorofórmio saturado com amônia como eluente. O eluato foi concentrado in vacuo para se obter 6,30 gramas de (2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-aminoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina na forma de um óleo.

Passo C: Preparação de (2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

6,30 gramas (19,42 mmoles) de (2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-aminoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina, 150 mililitros de clorofórmio, 150 mililitros de água, 5,26 gramas (38,84 mmoles) de carbonato de potássio em pó fino e 5,07 gramas (29,13 mmoles) de anidrido metanossulfônico foram fortemente agitados à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura foi diluída com clorofórmio e separadas as fases. A fase orgânica foi lavada com água (2x500 ml) e solução saturada de cloreto de sódio. A solução lavada foi seca, filtrada e o solvente removido in vacuo para se obter 7,80 gramas de

(2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina na forma de óleo.

Passo D: Preparação de (2R, 12bS)-2-(2-aminoetil)-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina

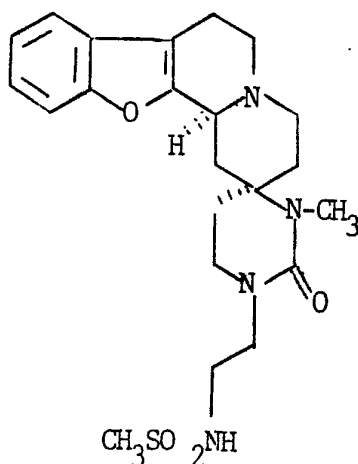
500 mililitros de éter etílico e 1,47 gramas de (38,84 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio foram agitados e arrefecidos até 0°C e adicionada gota a gota durante uma hora, uma solução de 7,80 gramas (19,4 mmoles) de (2R, 12bS)-2-cianometil-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina em 100 ml de tetra-hidrofurano. Após uma hora adicionou-se mais 1 grama de hidreto de lítio e alumínio e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi arrefecida de novo até 0°C e a reacção foi parada pela adição de 200 mililitros de solução aquosa saturada de tartrato de potássio e sódio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com clorofórmio. Combinaram-se as fases orgânicas, secaram-se (Na_2SO_4), filtraram-se e concentraram-se in vacuo para se obter 7,9 gramas de (2R, 12bS)-2-(2-aminoetil)-2-(2-metanossulfonamido-etilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizina na forma de espuma.

Passo E: Preparação de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(2H-benzo- [b] furo- [2,3-a] quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

7,90 gramas (19,42 mmoles) de (2R, 12bS) 2-(2-aminoetil)-2-(2-metanossulfonamidoetilamino)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo- [b] furo- [2,3-a] quinolizina, 100 mililitros de cloreto de metileno seco e 6,06 mililitros (75,00 mmoles) de pridina foram misturados e arrefecidos até 0°C adicionou-se gota a gota durante 15 minutos 20,3 ml (22,33 mmoles) de uma solução 1,10M de fosgeno em benzeno. Esta mistura foi agitada durante mais 30 minutos e depois separada entre bicarbonato de sódio aquoso a clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente removido in vacuo e cromatografado em 200 gramas de gel de sílica usando como eluente 3% de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter 0,95 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,6,7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(2H-benzo- [b] furo- [2,3-a] quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) como base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de 2-propanol e HCl metanólico, p.f. 160-167°C com decomposição.

EXEMPLO XVI

(2SR, 12bSR)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-(2-metano-
sulfonamidoetil)-3'-metil-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]
quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)N-(2-aminoetil)-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetato, 400 mililitros de etanol absoluto, 24,4 mililitros de (365 mmoles) de etilenodiamina e 1,44 mililitros (24,36 mmoles) de ácido acético glacial foram agitados em atmosfera de árgon e aquecidos a refluxo durante 8 horas, depois durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada in vacuo e o resíduo suspenso em clorofórmio e lavado com solução de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. A solução seca (Na₂SO₄), filtrada, concentrada in vacuo e cromatografada em 300 gramas de gel de sílica usando 1% de metanol em cloro fórmio saturado com amônia para se obter 2,70 gramas de (2RS, 12bSR)N-(2-aminoetil)-2(metilamino-1,3,4,6,7,12b-he-

xa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida.

Passo B: Preparação de (2RS, 12bSR)N-(2-metanossulfonamidoetil)-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida

2,30 gramas (6,45 mmoles) de (2RS, 12bSR)-N-(2-aminoetil)-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida, 100 ml de clorofórmio, 50 mililitros de água, 0,89 gramas (6,45 mmoles) de carbonato de potássio em pó fino, e 1,24 gramas (7,10 mmoles) de anidrido metanossulfônico foram agitados vigorosamente durante duas horas à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada, concentrada e cromatografada em 150 gramas de gel de sílica usando como eluente 2% de metanol em clorofórmio saturado com amônia. A partir do eluato obteve-se 1,33 gramas de (2RS, 12bSR)N-(2-metanossulfonamidoetil)-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)acetamida na forma de espuma.

Passo C: Preparação de (2RS, 12bSR)-2-(N-(2-metanossulfonamidoetil)-2-aminoetil)-2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina

50 mililitros de tetra-hidrofurano seco e 7,20 mililitros (4,54 mmoles) de uma solução 3,4M de Red-Al em tolueno foram aquecidos a refluxo numa atmosfera

de argon e adicionou-se-lhe gota a gota durante 15 minutos uma solução de 1,33 gramas (3,06 mmoles) de (2RS, 12bSR) N-(2-metanossulfonamidoetil)-(2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-il)-acetamida em 50 ml de THF. A mistura foi mantida em refluxo durante 2 horas, depois arrefecida, até à temperatura ambiente e a reacção parada por adição de solução aquosa saturada de tartrato de sódio e potássio. Esta mistura foi diluída com acetato de etilo e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada in vacuo para se obter 1,34 gramas de (2RS, 12bSR)2-(N(2-metanossulfonamidoetil)-2-aminoetil)-2-metilamino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina.

Passo D: Preparação de (2SR, 12bSR)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

1,20 gramas (2,85 mmoles) de (2RS, 12bSR)2-(N-(2-metanossulfonamidoetil)-(2-metil-amino-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina, 100 mililitros de cloreto de metileno seco e 4,0 mililitros (49,46 mmoles) de piridina foram agitados em conjunto, depois arrefecidos até 0°C e adicionou-se-lhe gota a gota durante 15 minutos, 3,49 ml (4,28 mmoles) de uma solução a 12% (p/p) de fosgeno em tolueno. Agitou-se a mistura de reacção a 0°C durante mais 30 minutos e depois parou-se a reacção pela adição de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. As fracções orgânicas foram combinadas e

secas sobre Na_2SO_4 . A solução seca foi filtrada, o solvente removido in vacuo e o resíduo cromatografado em 60 gramas de gel de sílica usando como eluente 1% de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter 306 mg de (2SR, 12bSR)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro-(2H-benzo[b]furo[2,3-g]quinolizina-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) como base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de ácido clorídrico etanólico e foi recristalizado a partir de acetato de etilo-metanol fervente, p.f. 210-215°C com decomposição.

EXEMPLO XVII

(2RS, 13bSR)1,3,4,5',6,6',7,13b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(2H-naftaleno[2,1-g]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

De modo idêntico ao descrito para o Exemplo XII, 4,24 gramas (16,87 mmoles) de (13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidro-naftaleno[2,1-g]quinolizina-2-ona foi convertido em 0,40 gramas de (2RS, 13bSR)1,3,4,5',6,6',7,13b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(2H-naftaleno[2,1-g]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona), hidrocloreto, p.f. 190°C.

EXEMPLO XVIII

(2RS, 13bSR)1,3,4,5',6,6',7,13b-octa-hidro-3'-(2-metanos-sulfonamidoetil)-espiro-(2H-naftaleno[2,1-a]quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

De modo idêntico ao descrito para o Exemplo XIII, 4,24 gramas (16,87 mmoles) de (13bSR)1,3,4,6,7,13b-hexa-hidronaftaleno[2,1-a]quinolizin-2-ona foi convertido em 1,30 gramas de (2RS, 13bSR)1,2,4,5',6,6',7,13b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-naftaleno[2,1-a]quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona na forma de base livre, p.f. 241°C com decomposição.

EXEMPLO XIX

(2RS, 12bSR)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[b]tieno[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

De modo idêntico ao descrito para o Exemplo XIII, 463 gramas (19,03 mmoles), de (12bSR)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[b]tieno[2,3-a]quinolizin-2-ona foi convertido em 0,23 gramas de (2RS, 12bSR) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benczo[b]tieno[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona, hidrocloreto, p.f. 235-237°C.

EXEMPLO XX

(2RS, 12bSR)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(2H-benzo**[b]**tieno**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona

De modo idêntico ao descrito no Exemplo XII 1,69 gramas (6,96 mmoles) de (12bSR)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-benzo**[b]**tieno**[2,3-a]**quinolizin)-2-ona foi convertido em 0,16 gramas de (2RS, 12bSR)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)espiro-(2H-benzo**[b]**tieno**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona), hidrocloreto, p.f. 171-174°C.

EXEMPLO XXI

(2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro(2H-benzo**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

De modo idêntico ao descrito para o Exemplo XIII, 2,10 gramas (8,7 mmoles) de (12bS)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobzeno**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin-2-ona foi convertido em 1,25 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona, hidrocloreto, p.f. 193-195°C com decomposição.

EXEMPLO XXII

(2R, 12bS)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Passo A: Preparação de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

De modo idêntico ao descrito para o Exemplo XIII, 6,20 gramas (25,70 mmoles) de (12bS)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina-2-ona foi convertido em 5,5 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Passo B: Preparação de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-N-benziloximetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

1,35 mililitros (2,37 mmoles) de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano foi adicionado em atmosfera de azoto a uma solução em agitação e arrefecida para 0°C de 1,13 gramas (2,31 mmoles) de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimi-

dia-2'-(3'H)-ona em 50 mililitros de tetra-hidrofurano seco. Após agitação, durante 10 minutos, adicionou-se gota a gota, durante 3 minutos, 0,576 gramas (3,68 mmoles) de éter clorometilbenzílico em 5 mililitros de tetra-hidrofurano seco. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora a 0°C seguido de 1 hora a 25°C e depois foi para a reacção pela adição de gelo. O tetra-hidrofurano foi removido in vacuo e o resíduo aquoso foi extraído com cloreto de metileno. As fracções orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente 3% de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter a partir do eluato 0,80 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-N-benziloximetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) como base livre.

Passo C: Preparação de (2R, 12bSR) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-N'-tertbutil-N-benziloximetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

0,336 gramas (0,551 mmoles) de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-N-benziloximetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) e 10 mililitros de THF seco foi arrefecido até 0°C e adicionou-se-lhe 0,330 mililitros (0,826 mmoles) de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano. Após 15 minutos de agitação adicionou-se 0,145 gramas (1,38 mmoles) de iodometano. Deixou-se então subir a temperatura do banho de gelo e agitou-

-se a mistura durante a noite. Parou-se a reacção pela adição de gelo. O THF foi removido in vacuo e o resíduo aquoso foi extraído com cloreto de metileno. As fracções orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, seco (Na_2SO_4), filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente em clorofórmio de metanol para se obter a partir do eluato 0,168 gramas de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-N'-tert-butil-N-benziloximetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*g*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona como base livre.

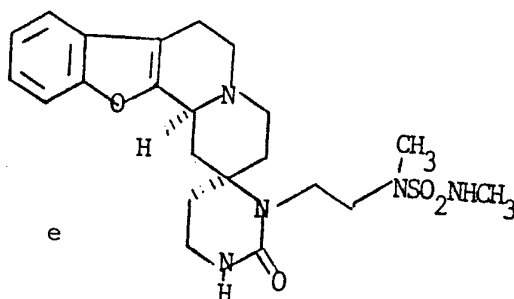
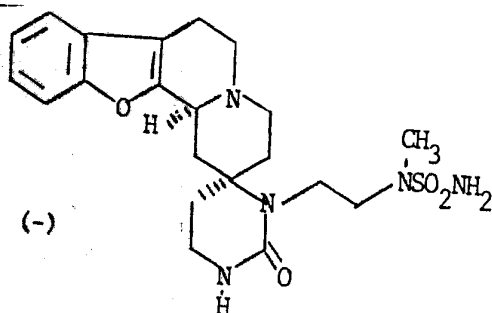
Passo D: Preparação de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*g*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona)

0,168 gramas (0,269 mmoles) de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-N'-tert-butil-(N-benziloxi-metil)-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*g*]quinolizina)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona), 9 mililitros de etilenoglicol éter dimetilo e 6 mililitros de HCl 6N, após agitação durante 18 horas a 25°C verteu-se a mistura sobre gelo. A solução aquosa foi tornada básica com hidróxido de amónio concentrado e extraída com cloreto de metileno. Combinaram-se as fracções orgânicas, lavaram-se com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se (Na_2SO_4), filtraram-se e concentraram-se in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente 4% de metanol em clorofórmio saturado com anónia para se obter a partir do eluato como resíduo, 0,0844 gramas de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-

-hidro-3'-(N'-metil-2-sulfamidoetil)espiro-(2H-benzo**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona como base livre. O sal de HCl foi preparado a partir de HCl etanólico e cloreto de metileno. O sal de HCl tinha um ponto de fusão de 175-178°C com decomposição. A rotação específica para o sal de HCl foi de -28,3°, C = 0,00090 g/ml, metanol.

EXEMPLO XXIII

(2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona e (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N',N-dimetil)-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo**[b]**furo**[2,3-a]**quinolizin)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)ona



Passo A: Preparação de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) e (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-N'-tert-butil-N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

Uma solução de 1,24 gramas (2,53 mmol) de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-2-sulfamidoetil-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) em 70 mililitros de tetra-hidrofurano seco em atmosfera de azoto foi arrefecido até 0°C e adicionado 1,67 mililitros (4,18 mmoles) de uma solução de 2,5M de N-butil-lítio em hexano com agitação sumutânea. Após completada a adição e mais 10 minutos de agitação, adicionou-se 0,718 gramas (5,06 mmoles) de iodoetano, deixou-se subir a temperatura do banho de gelo e agitou-se a mistura durante 4 horas. Em seguida adicionou-se mais 0,718 gramas (5,06 mmoles) de iodoetano e a agitação continuou durante 18 horas a 25°C. Parou-se a reacção pela adição de gelo. O tetra-hidrofurano foi removido in vacuo e o resíduo aquoso foi extraído com cloreto de metileno. Combinaram-se as fracções orgânicas, lavaram-se com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se (Na₂SO₄), filtraram-se e concentraram-se in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente clorofórmio saturado com amónia para recuperar a partir do eluato 0,25 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-metil-N'-tert-butil-2-sulfamidoetil-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona) e 0,60 gramas de (2R, 12bS) 1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N,N-dimetil-N'-tert-butil-(2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizín)-2,4'-(1'H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

H-ona), ambos como bases livres.

Passo B: Preparação de (2R, 12bS)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo- $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{furo} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{2,3-a} \end{smallmatrix}$ quinolizina)-2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)ona)

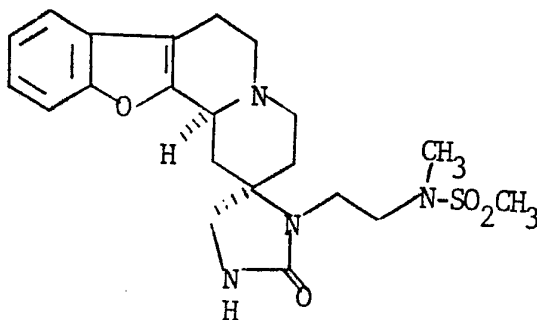
Uma solução de 0,250 gramas (0,459 mmoles) de (2R, 12bS)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N'-tert-butil-N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo- $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{furo} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{2,3-a} \end{smallmatrix}$ quinolizina)-2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)ona) e 8 mililitros de ácido trifluoroacético foram agitados em conjunto em atmosfera de azoto durante 18 horas a 25°C. A mistura de reacção foi então convertida sobre gelo e a solução aquosa tornada básica com hidróxido de amónia concentrado. A solução básica foi extraída com cloreto de metileno. As fracções orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente 5% de metanol em clorofórmio saturado com amónia para se obter no eluato 0,212 gramas de (2R, 12bS)-1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N-metil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo- $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{furo} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{2,3-a} \end{smallmatrix}$ quinolizina)-2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)ona) como base livre. O sal de HCl foi preparado pondo em contacto a base com HCl etanólico em cloreto de metileno. O sal de HCl tinha p.f. de 241-243°C. A rotação específica para o sal de HCl era de -43,3°, $c = 0,00090$ g/ml., metanol.

Passo G: Preparação de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N',N-dimetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin)-2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)-ona)

0,500 gramas (0,966 mmoles) de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N',N-dimetil-N'-tert-butil)-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin)2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)ona e 10 mililitros de ácido trifluoroacético foram agitados em conjunto durante 1,5 horas a 25°C e depois vertido sobre gelo. A solução aquosa foi tornada básica com hidróxido de amônio concentrado e foi extraída com cloreto de metileno. As fracções orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na₂SO₃), filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica usando como eluente 5% de metanol em clorofórmio saturado com amônia para se obter no eluato 0,42 gramas de (2R, 12bS)1,3,4,5',6,6',7,12b-octa-hidro-3'-(N',N-dimetil-2-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin)2,4'-(1'-H-pirimidin-2'-(3'H)ona como base livre. O sal de HCl foi preparado misturando a base com ácido clorídrico etanólico em cloreto de metileno. O sal tinha um ponto de fusão de 150-153°C com decomposição. A rotação específica para o sal de HCl foi de -43,6°, C = 0,00275g/ml, metanol.

EXEMPLO XXIV

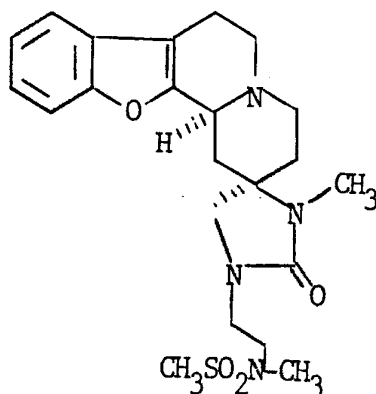
(2R, 12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-3'-(2-(N-metilmetano-sulfamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo(2,3-a)quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona), mono-hidrocloreto



Uma solução de n-butil-lítio 2,36M (0,36 ml, 0,84 mmoles) foi adicionada a uma solução fria (0°C) de 320 mg (0,766 mmoles) de (2R, 12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(2H-benzo[*b*]furo-(2,3-a)quinolizino-2,4'-imidazolidin-2'-ona) em 50 mililitros de tetra-hidrofurano. Após 10 minutos adicionou-se iodometano (120 mg, 0,766 mmoles) e agitou-se a reacção a 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante mais 18 horas. Ao fim deste tempo, diluiu-se com água, concentrou-se e lavou-se com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para se obter um produto, bruto que foi cromatografado (SiO₂, 2% MeOH/clorofórmio saturado com NH₃) para dar 172 mililitros de produto a partir do qual se produziu um sal hidrocloreto pf = maior de 300°C (dec.) de modo semelhante ao anteriormente descrito.

EXEMPLO XXV

(2RS, 12bSR)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-1'-(2(N-metilmetanosulfonamido)etil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona)



Passo A: Preparação de (2RS, 12bSR)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-1'-(2-(N-metil-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona)

A uma mistura heterogênea de 20 mililitros de tolueno e 20 mililitros de hidróxido de sódio a 40% adicionou-se 0,05 gramas (0,116 mmoles) de (2RS, 12bSR) 1,3,4,,6,7,12b-hexa-hidro-1'-(2-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona), 0,025 gramas (0,17 mmoles) de iodeto de metilo e 0,06 gramas (0,17 mmoles) de hidrogeno-sulfato de tetra-butilamônio. A mistura resultante foi agitada muito rapidamente durante 18 horas, após o que se separaram as fa-

ses e a fase aquosa foi extraída duas vezes com 10 mililitros de tolueno. As soluções orgânicas foram combinadas e lavadas com três porções de 10 mililitros de água e uma porção de 15 mililitros de solução saturada de cloreto de sódio. A solução lavada foi seca (Na_2SO_4) e o solvente vaporizado para se obter (2RS, 12bSR)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidro-1'-(2-(N-metil-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[f]furo[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona bruto na forma de óleo amarelo. Este foi purificado por (clorofórmio saturado com amônia) para se obter 0,036 gramas (0,08 mmoles, 70%) do produto que foi dissolvido em acetato de etilo e adicionou-se-lhe HCl etanólico para se obter 0,023 gramas (2RS, 12bSR)-1,3,4,5,6,7,12b-hexa-hidro-1'-(2-(N-metil-metanossulfonamidoetil)-3'-metil-espiro(2H-benzo[f]furo[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona)hidrocloreto na forma de sólido cristalino branco, p.f. 164-167°C (a partir de acetato de etilo/metanol).

PREPARAÇÃO DE MATERIAIS DE PARTIDA

A preparação que se segue de (12bSR)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenczo[f]furo[2,3-a]quinolizin-2-ona mais detalhadamente descritas nos pedidos copendentes de Baldwin et al., já referidos, é representativa da preparação dos materiais de partida de quinolizin-2-ona da Fórmula (VI).

Passo A: Preparação 3-Cianometilbenzo[b]furano

A uma suspensão de 2,64 gramas (0,11 moles) de hidreto de sódio sem óleo em 200 mililitros de tetrahydrofurano (THF) foi adicionado gota a gota numa solução de 19,47 gramas (0,11 moles) de cianometilfosfonato de dietilo em 75 mililitros de THF. Após ter cessado a liberação de H_2 adicionou-se uma solução de 13,4 gramas (0,1 moles) de 3(2H)-benzo[b]furanona em 100 mililitros de THF. A solução foi aquecida a 70°C durante 1,5 horas, arrefecida e vertida sobre 500 mililitros de HCl a 5%, e processada usando convencionais e finalmente destilada a 96-100°C/0,075 mm Hg para se obter um óleo amarelo que cristalizou em repouso.

Passo B: Preparação de 2-(3-benzo[b]furanil-etilamina

Uma solução de 3,97 gramas (0,025 moles) de 3-cianometilbenzo[b]furano em 200 mililitros de éter dietílico foi lentamente adicionada a uma suspensão em refluxo de 3,84 gramas (0,1 mole) de hidreto de alumínio e lítio em 400 mililitros de éter e a mistura foi aquecida 3 horas, depois arrefecida e adicionada água lentamente. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi evaporado para se obter um produto oleoso, o sal hidrocloreto do qual tinha p.f. 183-185°C.

Passo C: Preparação de 3-(2-formamidoetil)benzo[b]furano

Uma solução de 2,35 gramas (0,015 moles) de 2-(3-benzo[b]furanil)etilamina e 5 mililitros de formato de etilo foi aquecido a 60°C durante 3 horas, vertido sobre HCl 2N, extraído com cloreto de metileno, este último lavado com hidróxido de sódio a 5%, seco, filtrado e concentrado para se obter o produto.

Passo D: Preparação de 3,4-di-hidrobenzo[b]furo[2,3-c]piridina

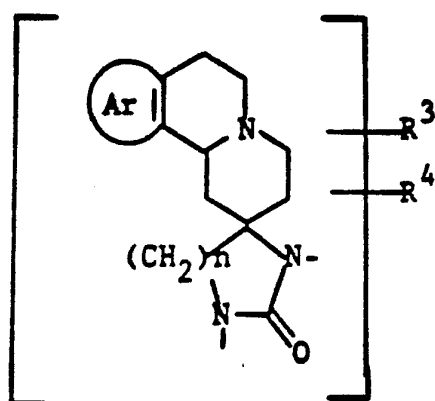
2,28 gramas (0,012 moles) de 3-(2-formamidoetil)-benzo[b]furano foi adicionado a 28 gramas de ácido polifosfórico que foi pré-aquecido a 100°C. Após 1-1,5 horas, a mistura de reacção foi vertida sobre gelo e os resíduos lavados com água. O ácido polifosfórico foi dissolvido em água, filtrado, o filtrado foi tornado básico com amônia concentrada para se obter um produto precipitado, p.f. 170-171°C.

Passo E: Preparação de (12bSR)1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenceno[*b*]furo[2,3-*a*]quinolizin-2-ona

A uma solução de 12 gramas (0,070 moles) de 3,4-di-hidrobenceno[*b*]furo[2,3-*c*]piridina dissolvida em 500 mililitros de acetonitrilo a 60°C foi adicionado 20 gramas (0,140 moles) de 2-trimetilsiloxi-1,3-butadieno seguido de 13,6 gramas (0,10 moles) de cloreto de zinco anidro. A mistura foi aquecida a 60°C durante 1,5 horas, arrefecida até 25°C, e adicionados 30 mililitros de HCl a 5% e agitada 10 minutos. Adicionou-se hidróxido de sódio a 40% até a reação estar básica; adicionou-se 200 mililitros de água; e a fase acetonitrilo foi separada. A fase aquosa foi filtrada e lavada com éter. As fases orgânicas foram secas, filtradas e concentradas e o resíduo cromatografado (silica[®], acetato de etilo/hexano (1:1)) para se obter o produto (12b, SR)-1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenceno[*b*]furo-[2,3-*a*]quinolizin-2-ona, p.f. 108-92°C.

REIVINDICAÇÕES:

1a. - Processo para a preparação de um composto hexa-hidroarilquinolizina com a fórmula

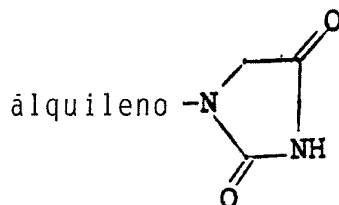


ou de um seu sal farmacologicamente aceitável; em que:

Ar é um sistema de anel aromático seleccionado de grupo constituído por R¹, R²-benzo[*b*]furo, R¹, R²-benzo[*b*]tieno, R¹, R²-tieno, R¹, R²-furo, R¹, R²-benzo, R¹, R²-indolo, R¹, R²-piridino, tiazolo, imidazo, pirazolo, R¹, R²-nafto e R¹, R² pirrolo; em que R¹ e R² são independentemente hidrogénio, halo, hidroxilo, alcóxilo C₁₋₃, alquilo inferior ou carboxilo ou em conjunto são metilenodioxí ou alquilenos C₃₋₄; e em que as ligações livres do referido Ar podem estar ligadas ao anel quinolizina em qualquer uma das configurações de Ar;

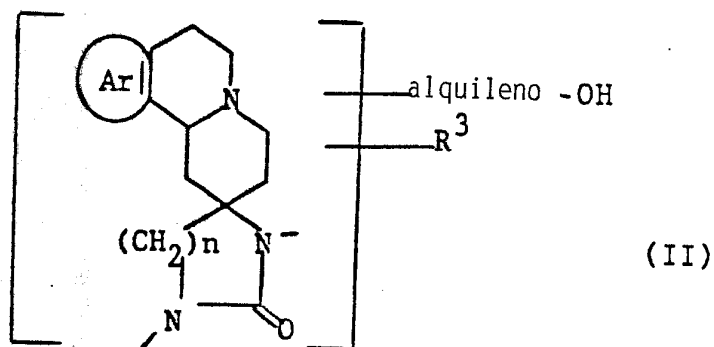
R³ está ligado à ligação livre de um dos azotos e é hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou R;

R⁴ está ligado à ligação livre do outro azoto e é alquilenos -OR ou alquilenos-NR'XR ou



em que R é alquilo inferior, alcóxido C_{1-3} , fenilo, halo-fenilo, alquil inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, benzilo, trifluorometilo, amino ou di(alquil inferior)amino; R^1 é H ou alquilo inferior e X é $-CO-$, $-SO_2-$, $-P(O)(OR^2)_2$, $-CSNH-$, $-CONH-$ ou $-C(NCN)-$, e n é 1 a 2, caracterizado por:

(a) se fazer reagir um composto hidroxialquilo de fórmula II

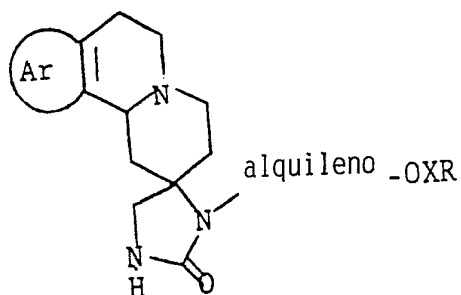


com um cloreto de ácido (III)



ou

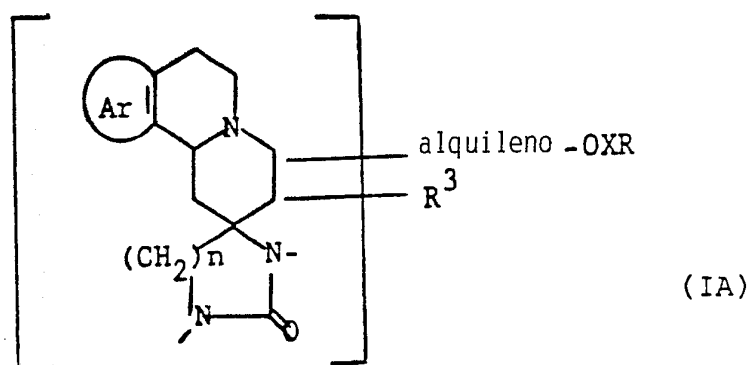
(b) se contactar um composto de fórmula (IA)



(IA')

com um haleto de alquilo,
ou

(c) se fazer reagir um composto de fórmula (IA)



(IA)

com aseto de sódio, seguido de hidrogenação catalítica e de
acilação com um cloreto de ácido (III)

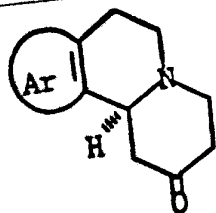


ou (d) se fazer reagir um composto de fórmula (IA) atrás referido com uma amida de ácido de fórmula



ou

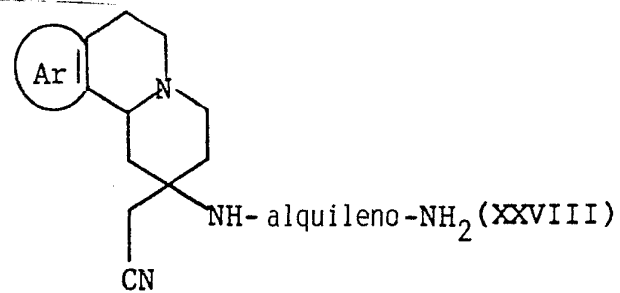
(e) se fazer reagir a quinolizin-2-ona (VI)



(VI)

com $RXNH$ -alquilen- NH_2 e cianofosfonato de dietilo (ou cianometilfosfonato de dietilo) seguido de redução de preferência com $LiAlH_4$ e de reacção com carbonil-di-imidazole ou

(f) se fazer reagir um composto de fórmula XXVIII



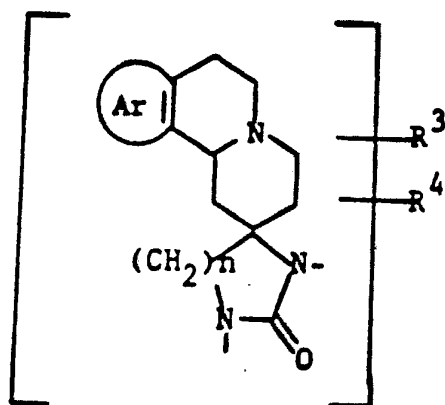
com cloreto de butil terciário-sulfamoilo e di-isopropil-
-etil-amina, seguido de redução de preferência com LiAlH_4 ,
de reacção com carbonil-di-imidazole, e depois com ácido
trifluoroacético.

2a. - Processo de acordo com a rei-
vindicação 1, caracterizado por Ar ser R^1, R^2 -benzo[b]-
-furo, R^1, R^2 -benzo, R^1, R^2 -benzo[b]tieno ou R^1, R^2 -nafto;
e R^4 ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OXR}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHXR}$.

3a. - Processo de acordo com a rei-
vindicação 2, caracterizado por se preparar (2R, 12bS)-
-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro[1,3,4,6,7,12b-hexa-
-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin]-2,4'-imidazolidin-
-2'-ona, (2S, 12bR)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro
(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin-
-2,4'-(imidazolidin-2'-ona) ou uma sua mistura.

4a. - Processo de acordo com a rei-
vindicação 2, caracterizado por se preparar (2R, 12bS)-9-
-metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro(1,3,4,6,7,12b-
-hexa-hidrobenzo[a]quinolizin)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona),
(2S, 12bR)-9-metoxi-3'-(metanossulfonamidoetil)espiro(1,
3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizin)-2,4'-(imidazoli-
din-2'-ona) ou uma sua mistura.

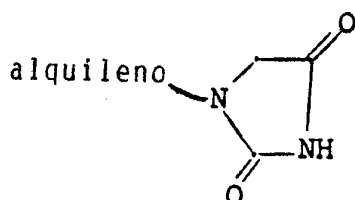
5a. - Processo para a preparação de
uma composição farmaceutica tendo actividade antagonista dos
receptores adrenérgicos α_2 periféricos caracterizado por se
incluir na referida composição um veículo farmaceuticamente
aceitável e uma quantidade eficaz de antagonista dos recep-
tores adrenérgicos α_2 de um composto hexa-hidroarilquinoli-
zina com a fórmula de estrutura:



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;

em que

Ar é um sistema de anel aromático seleccionado do grupo constituído por R^1, R^2 -benzo[*b*]furo, R^1, R^2 -benzo[*b*]tieno, R^1, R^2 -tieno, R^1, R^2 -vuro, R^1, R^2 -benzo, R^1, R^2 -indolo, R^1, R^2 -piridino, tiazolo, imidazo, pirazolo, R^1, R^2 -nafto, e R^1, R^2 -pirrolo; em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, halo, hidroxilo, alcóxilo C_{1-3} , alquilo inferior ou carboxilo ou em conjunto são metilenodioxo ou alquilenos C_{3-4} ; e em que as ligações livres do referido Ar podem estar ligadas ao anel quinolizina em qualquer configuração de Ar; R^1 está ligado à ligação livre de um dos azotos e é hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou R; R^4 está ligado à ligação livre do outro azoto e é alquilenos-OXR ou alquilenos-NR'XR ou



em que R -é alquilo inferior, alcoxilo C_{1-3} , fenilo, halofenilo, alquil inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, benzilo, trifluorometilo, amino ou di(alquil inferior)amino; R' é H ou alquilo inferior e X é $-CO-$, $-SO_2-$, $-P(O)(OR')_2$, $-CSNH-$, $-CONH$ ou $-C(NCN)$; e n é 1-2.

6a. - Método para tratamento de desordens patológicas atribuíveis a actividade indesejável dos receptores adrenérgicos e ao mesmo tempo evitando efeitos secundários indesejáveis no sistema nervoso central caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto hexa-hidroarilquinolizina ou um seu sal de adição de ácidos farmacêuticamente aceitável, obtido de acordo com a reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,02 a 20 mg por kg de peso corporal por dia, de preferência de 0,1 a 10 mg/kg/dia.

7a. - Método de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por o composto hexa-hidroarilquinolizina ser um em que Ar é R^1, R^2 -benzo[b]furo onde R^1 e R^2 são hidrogénio, R^3 é hidrogénio, R^4 é metanossulfonamidoetil, n é 1 e o composto ser designado por (2R, 12bS)-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,12b-hexa-hidrobenzo[b]furo[2,3-a]-quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona); ou um em que Ar é R^1, R^2 -benzo em que R^1 é 9-metoxi e R^2 é hidrogénio, R^3 é hidrogénio, R^4 é metanossulfonamido-

etilo, n é 1 e o composto ser designado por (2R, 12bS/-9-metoxi-3'-(2-metanossulfonamidoetil)-espiro-(1,3,4,6,7,11b-hexa-hidrobenzo[a]quinolizina)-2,4'-(imidazolidin-2'-ona.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto obtido ter uma configuração tal que o heteroátomo na espiro-4'-imidazolidinon-2-ona ou espiro-4'-(5,6-di-hidro-1H-piripidin-2-[3H]-ona) ligado ao carbono 2 do anel de quinolizina e o hidrogénio de 12b do anel de quinolizina são trans; e tal composto ser um racemato, um enantiómero ou uma mistura de enantiómeros.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por Ar ser r^1, R^2 -benzo-furo, R^1, R^2 -benzo, R^1-R^2 -benzo[b]tieno, ou R^1, R^2 -nafto; R^3 ser hidrogénio, R^4 ser $-CH_2CH_2NHXR$ e n ser 2.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar (2R, 11bS)-
-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,11b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfo-
namidoetil)-espiro(benzo[a]quinolizino)-2,4'-(1'H-pirimi-
din-2'-(3'H)-ona) ou (2S, 11bR)-9-metoxi-1,3,4,5',6,6',7,
11b-octa-hidro-3'-(2-metanossulfonamidoetil)espirobenzo[a]
quinolizino-2,4'-(1'H-pirimidino-2'-(3'H)-ona) ou uma sua
mistura.

Lisboa, 26 de Agosto de 1987



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA