

(11) *Número de Publicação:* **PT 90012 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D417/12 A	C07D209/90 B
C07D401/12 B	C07D403/12 B
A61K031/40 B	A61K031/425 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.03.15	(73) <i>Títular(es):</i> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT - 5090 LEVERKUSEN, BAYERWERK DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.03.18 DE 3809155	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.11.10	(72) <i>Inventor(es):</i> BERNHARD RICHTER DE BODO JUNGE DE THOMAS GLASER DE JORG TRABER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 12/93 1993.12.09	
	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TETRA-HIDROBENZO_aC,DIINDOLES UTEIS COMO MEDICAMENTOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

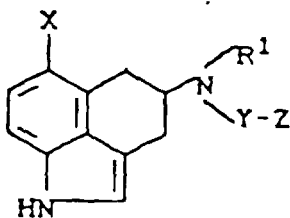
90.012

Am

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I):



(I)

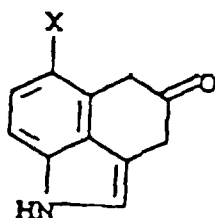
=====

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TETRA-HIDROBENZO/c,d/INDOLES
UTEIS COMO MEDICAMENTOS"

em que R^1 representa H, alquilo, aralquilo ou heteroarilalquilo; X representa H, OCH_3 , OH, SCH_3 , halogênio, CN ou $CONH_2$; Y representa uma cadeia alquilenos linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono; e Z representa, por exemplo, ciano, amino ou hidróxido. Estes compostos são utilizados como substâncias activas em medicamentos úteis, nomeadamente, no tratamento de perturbações do sistema nervoso central.

O processo para a preparação dos referidos compostos consiste, por exemplo, em se aminorar, de forma redutiva, cetonas de fórmula (II):



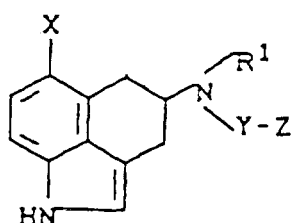
(II)

com aminas de fórmulas $HN(R^1)$ (YZ), H_2NR^1 ou $H_2N(YZ)$.

O invento refere-se a 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indoles substituídos, processos para a sua preparação e à sua utilização em medicamentos.

Através das DE 33 46 573, EP 153083 e EP 162 695, é já sabido que 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indol-4-aminas, 6 vezes substituídas, têm uma grande afinidade com os receptores de serotonina do tipo 5-HT1 e podem ser utilizadas para o tratamento de doenças.

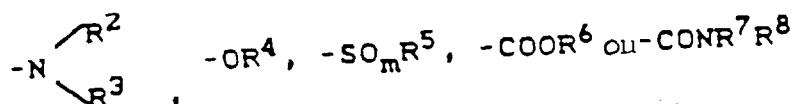
Novos 4-amino-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo/c,d/indoles, 6 vezes substituídos, da forma geral (I),



(I)

na qual

- R¹ - representa H, alquilo, aralquilo, heteroalquilo,
- X - representa H, OCH₃, OH, SCH₃, halogénio, CN ou CONH₂,
- Y - representa uma cadeia de alquilenos, linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono
- e
- Z - representa ciano; ou
- representa um grupo da fórmula



onde

R^4 - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo ou aralquoxycarbonilo,

R^5 - representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, onde os radicais de arilo podem ser substituídos, até 3 vezes, por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi, iguais ou diferentes, ou por um grupo da fórmula $-NR^7 R^8$,

R^6 - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,

m - representa um número 0, 1 ou 2

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, onde os radicais de arilo podem ser substituídos por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi ou trifluorometilo, ou

- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ ou $-SO^2 R^{10}$,
em que

- R^9 - significa hidrogênio, ou
- significa um grupo NHR^{11} , ou
 - significa alquilo ou alcoxi, ou
 - significa arilo, aralquilo, aralcoxi ou heteroarilo, onde os referidos radicais podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, tioalquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, tiotrifluorometilo, amino, alquilamino ou dialquilamino, iguais ou diferentes,

R^{10} - significa alquilo, que pode ser substituído por ciano, halogênio, trifluorometilo, trifluormetoxi ou alcóxicarbonilo, ou

- significa arilo, aralquilo ou heteroarilo, onde os referidos radicais podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, tioalquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, tiotrifluorometilo, amino, alquilamino ou dialquilamino, ou

- significa um grupo NR^7R^8

onde

R^7 e R^8 têm o significado acima referido

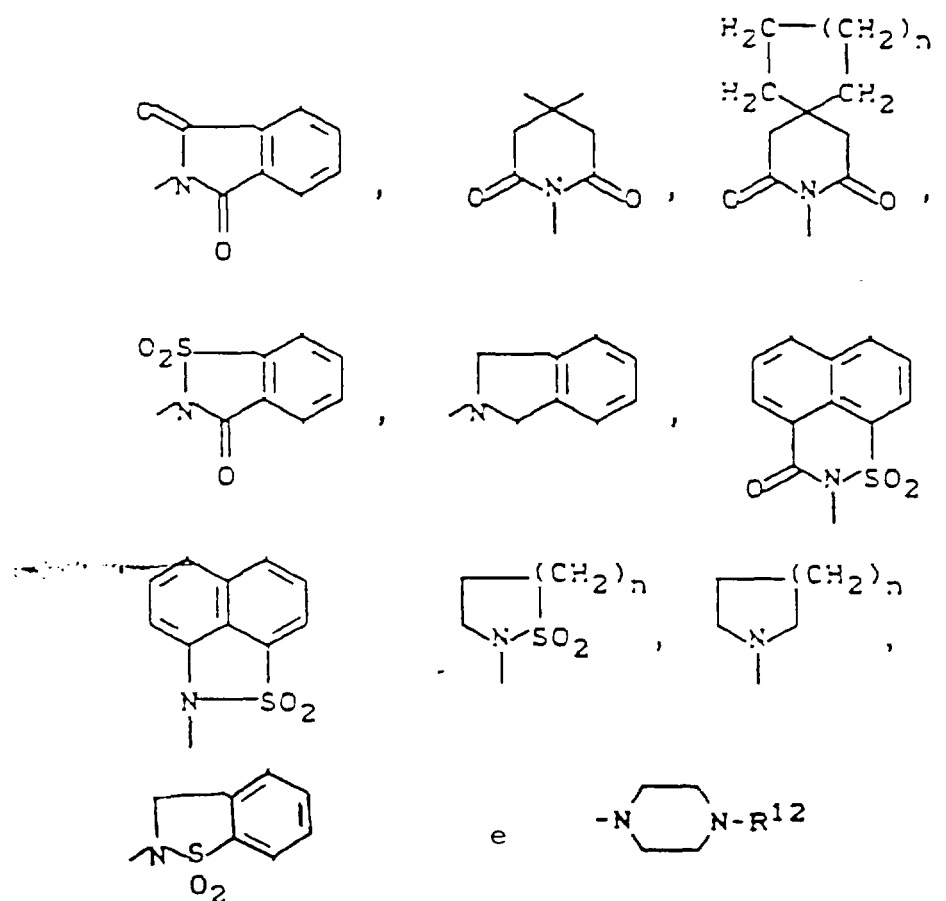
e

R^{11} - significa alquilo, que é, eventualmente, substituído por ciano, halogênio, trifluorometilo ou trifluormetoxi, ou

- significa arilo, aralquilo ou heteroarilo, onde os radicais de arilo podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, tioalquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, tiotrifluorometilo, amino, alquilamino ou dialquilamino, iguais ou diferentes

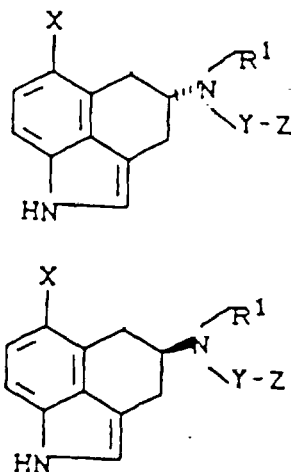
ou onde

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de nitrogênio, formam um composto heterocíclico da série



e os seus sais,
foram agora descobertos.

As substâncias de acordo com o invento têm vários átomos de carbono assimétricos e, por esta razão, podem existir em diferentes formas estereoquímicas. Para além disto, os compostos com um grupo sulfóxido podem igualmente existir em diferentes formas estereoquímicas. Quer os isómeros, isoladamente, quer os seus compostos constituem o objecto do invento. A título de exemplo, referem-se as seguintes formas isoméricas dos 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indoles substituídos com bases:



Os 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indoles substituídos com bases, de acordo com o invento, também podem existir sob a forma dos seus sais. De uma maneira geral, referem-se aqui sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos.

No âmbito do presente invento, são preferidos os sais que sejam inofensivos, sob o ponto de vista fisiológico. Sais fisiologicamente inofensivos dos 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indoles, substituídos com bases, podem ser sais das substâncias, de acordo com o invento, com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos. Especialmente preferidos são, por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido toluenosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido neftalinodisulfônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumérico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico ou ácido benzóico.

Surpreendentemente, as substâncias de acordo com o invento têm uma acção benéfica sobre o sistema nervoso central e podem ser utilizadas para tratamento terapêutico do homem e animais. Em comparação com os compostos já conhecidos, estruturalmente afins, estas caracterizam-se, sobretudo, por uma melhor tolerabilidade.

Alquilo representa, geralmente, um radical de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo 1 a 12 átomos de carbono. O preferido é o alquilo inferior contendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Como exemplos, podem referir-se metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isoheptilo, octilo e isooctilo.

Alcenilo representa, geralmente, um radical de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo 2 a 12 átomos de carbono e uma ou mais, mas de preferência uma ou duas, combinações duplas. Preferido é o radical de alquilo inferior com 2 a cerca de 6 átomos de carbono e uma combinação dupla. Especialmente preferido é um radical de alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono e uma combinação dupla. Como exemplos, referem-se alil, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, isopentenilo, hexenilo, isohexenilo, heptenilo, isoheptenilo,

octenilo e isooctenilo.

Cicloalquilo representa, geralmente, um radical cíclico de hidrocarboneto, contendo 5 a 8 átomos de carbono. Os ciclos de ciclopentano e ciclohexano são os preferidos. Como exemplos, referem-se ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo e ciclooctilo.

Arilo representa, geralmente, um radical aromático, contendo 6 a cerca de 12 átomos de carbono. Os radicais de arilo preferidos são o fenilo, naftilo e bifenilo.

Aralquilo representa, geralmente, um radical de arilo o qual é ligado por meio de uma cadeia de alquilenos, contendo 7 a 14 átomos de carbono. Preferem-se os radicais de aralquilo, contendo 1 a 6 átomos de carbono na parte alifática e 6 a 12 átomos de carbono na parte aromática. Como exemplos, referem-se os seguintes radicais de aralquilo, benzilo, naftil-metilo, fenetilo e fenilpropilo.

Alcoxi representa, geralmente, um radical de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo 1 a 12 átomos de carbono, que é ligado através de um átomo de oxigênio. Prefere-se o alcoxi inferior com 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Especialmente preferido é um radical de alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono. Como exemplos, referem-se metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, isoheptoxi, octoxi ou isooctoxi.

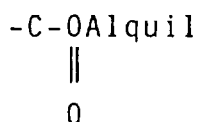
Ariloxi representa, geralmente, um radical aromático, contendo 6 a cerca de 12 átomos de carbono, o qual é ligado através de um átomo de oxigênio. Os radicais de ariloxi preferidos são fenoxi ou naftiloxi.

Aralcoxi representa, geralmente, um radical de aralquilo, contendo 7 a 14 átomos de carbono, em que a cadeia de alquilenos é ligada através de um átomo de oxigênio. Preferem-se os radicais de aralcoxi, contendo 1 a 6 átomos de carbono na parte

aromática. Como exemplos, referem-se os seguintes radicais de ariloxi: benziloxi, naftilmetoxi, fenetoxi e fenilpropoxi.

Acilo representa, geralmente, fenilo ou alquilo inferior, linear ou ramificado, contendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono, que são ligados através de um grupo de carbonilo. Preferem-se os radicais de fenilo e alquilo, contendo até 4 átomos de carbono. Como exemplos, refere-se: benzoilo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo e isobutilcarbonilo.

Alcoxicarbonilo pode, por exemplo, ser representado pela fórmula



Alquilo representa, neste caso, um radical de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se o alcoxicarbonilo inferior, contendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono na parte de alquilo. Especialmente preferido é um alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte de alquilo. Como exemplos, referem-se os seguintes radicais de alcoxicarbonilo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo ou isobutoxicarbonilo.

Ariloxicarbonilo pode, por exemplo, ser representado pela fórmula -COO-Arilo. Geralmente, arilo representa aqui um radical aromático, contendo 6 a 12 átomos de carbono. Como exemplos, refere-se: fenoxicarbonilo e naftiloxicarbonilo.

Aralcoxicarbonilo pode ser representado, por exemplo, pela fórmula -COO-Aralquilo. Geralmente, aralquilo representa aqui

um radical de arilo, contendo 7 a 14 átomos de carbono, que é ligado através de uma cadeia de alquilenos. Preferem-se os radicais de aralquilo, contendo 1 a 6 átomos de carbono, na parte alifática e 6 a 12 átomos de carbono, na parte aromática. Como radicais de aralcoxycarbonilo, podem referir-se, por exemplo; benziloxycarbonilo e naftilmetiloxycarbonilo.

Heteroarilo no âmbito da definição acima mencionada, representa, geralmente, um ciclo aromático de 5 a 6 elementos, o qual pode conter oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio, como hetero-átomos, e com o qual se pode fundir um outro ciclo aromático. Preferem-se ciclos aromáticos de 5 a 6 elementos, que contêm um oxigênio, um enxofre e/ou até 2 átomos de nitrogênio e que, eventualmente, se fundem com benzeno. Como radicais de heteroarilo especialmente preferidos refere-se; tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, ~~benzimidazolilo~~, pirazolilo e indolilo.

Halogênio representa, geralmente, fluor, cloro, bromo ou iodo; de preferência fluor, cloro ou bromo e, com especial preferência, halogênio representa fluor ou cloro.

Os compostos preferidos da fórmula geral (I) são aqueles em que

R^1 - representa H, C_1 - C_4 -alquilo ou benzilo,

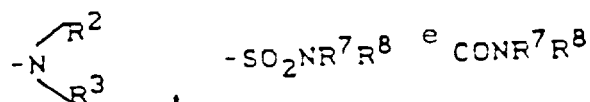
X - representa H, OCH_3 , OH, SCH_3 , F, Cl, Br, CN ou $CONH_2$,

Y - representa uma cadeia de alquilenos, linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono

e

Z - representa ciano, ou

- representa um grupo da fórmula



em que

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior, fenilo, benzilo ou fenetilo

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou benzilo, onde os radicais de fenilo podem ser substituídos por fluor, cloro, brómio, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluormetilo, ou

- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$,

em que

R^9 - significa hidrogénio ou um grupo NHR^{11} , ou

- significa alquilo inferior ou alcoxi inferior, ou

- significa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo, cada um dos quais e, eventualmente, substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor, cloro, brómio, trifluormetilo, dimetilamino, ou dietilamino,

R^{10} - significa alquilo inferior que é, eventualmente, substituído por ciano, fluor, cloro, brómio, trifluormetilo ou alcoxycarbonilo inferior, ou

- significa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo,

pirimidilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzo-
tiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, iso-
xazolilo ou isotiazolilo, cada um dos quais é, even-
tualmente, substituído por alquilo inferior, alcoxi
inferior, fluor, cloro, brômio, trifluormetilo, dime-
tilamino ou diatilamino, ou

- significa um grupo NR^7R^8 ,

onde

R^7 e R^8 têm o significado acima referido

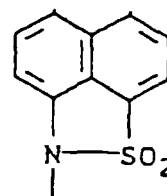
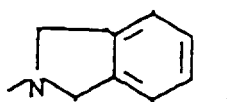
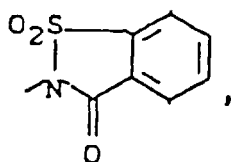
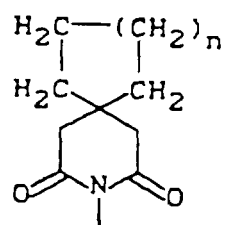
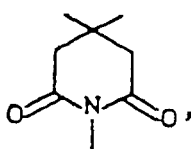
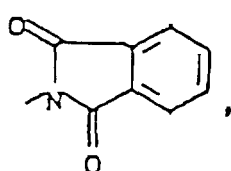
e

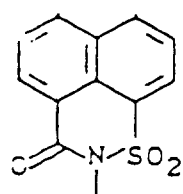
R^{11} - significa alquilo inferior que é, eventualmente,
substituído por ciano, fluor, cloro ou brômio, ou

- significa fenilo, benzilo, tienilo, furilo, piridilo,
pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo,
benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou
isotiazolilo, cada um dos quais é, eventualmente,
substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior,
fluor, cloro, brômio, trifluormetilo, dimetilamino
ou dietilamino

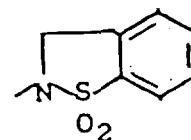
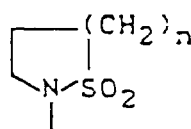
ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de nitrogênio, formam
um composto heterocíclico da série





ou



em que

n - significa um número 1 ou 2
e os seus sais.

Compostos particularmente preferi-
dos da fórmula (I) são aqueles em que

R - representa H, CH₃, etilo, n-propilo ou benzilo,

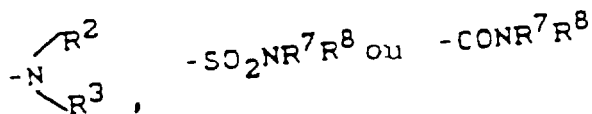
X - representa H, OCH₃, OH, SCH₃, F, Cl, CN, CONH₂,

Y - representa uma cadeia linear de alquilenos, con-
tendo 2 a 4 átomos de carbono

e

Z - representa ciano, ou

- representa um grupo da fórmula



onde

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou butilo terc.,

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terc. ou
- representam fenilo que é, eventualmente, substituído por fluor, cloro, metilo ou metoxi, ou
- representam um grupo $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$

em que

R^9 - significa hidrogénio ou um grupo NHR^{11}

ou

- significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ou

- significa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furi-
lo, piridilo, pirimidilo, quinolilo ou isoquinolilo,
cada um dos quais e, eventualmente, substituído por
metilo, metoxi, fluor ou cloro,

R^{10} - significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, buti-
lo ou isobutilo, cada um dos quais é, eventualmente,
substituído por fluor, cloro, metoxicarbonilo, eto-
xicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,
butoxicarbonilo ou isobutoxicarbonilo, ou

- significa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo,
piridilo, pirimidilo, quinolilo ou isoquinolilo,
cada um dos quais e, eventualmente, substituído por
metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, fluor
ou cloro, ou

- significa um grupo NR^7R^8

em que

R^7 e R^8 têm o significado acima referido

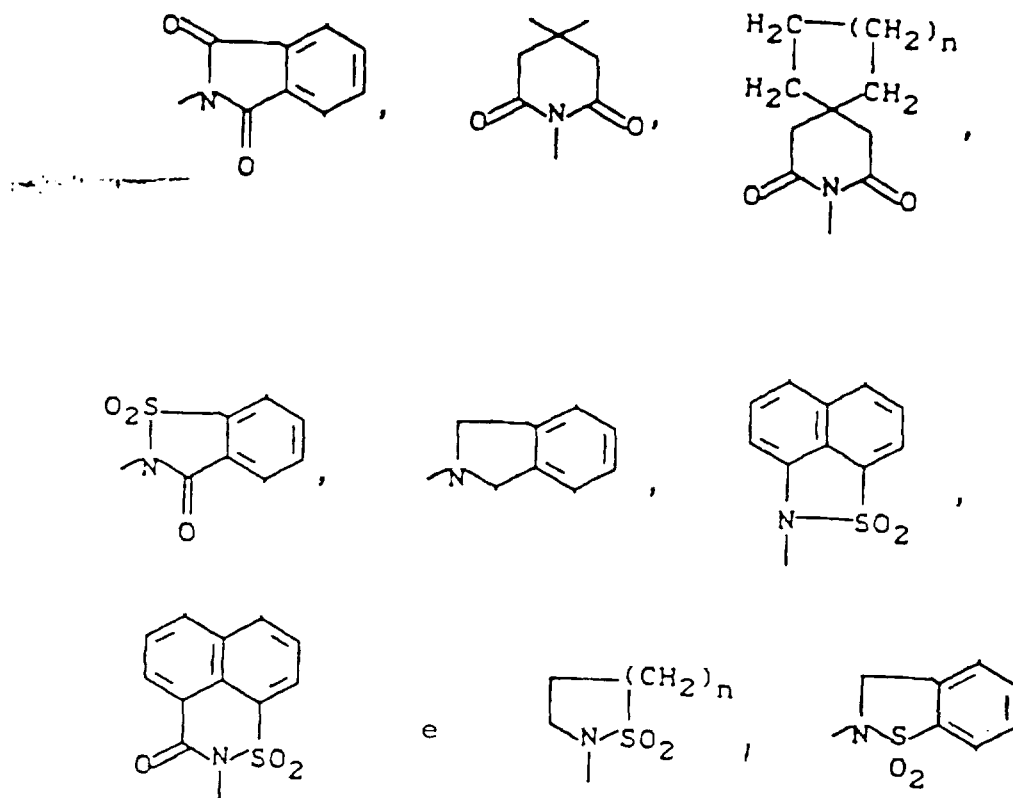
e

R^{11} - significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo ou isohexilo, cada um dos quais e, eventualmente, substituído por fluor ou cloro, ou

- significa fenilo ou benzilo, que pode ser substituído por fluor, cloro, metilo ou metoxi

ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de hidrogênio, formam um composto heterocíclico da série



em que

n - significa um numero 1 ou 2

e os seus sais.

Como compostos de acordo com o invento podem, por exemplo, ser referidos:

6-metoxi-4-[4-(N-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dioxido-il)]-butilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]hidrocloreto de indol,

4-[4-(N-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido-il)]-butilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(etiloxycarboniloaminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(metilsulfonilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(butilsulfonilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(tosilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloreto de indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N(2-naftilsulfonilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloreto de indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(1-fenilureidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-(dimetilsulfamoiletil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(dimetilsulfamoiletil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

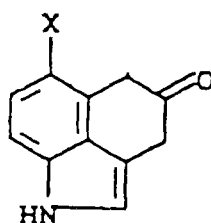
6-metoxi-4-(metilsulfonilamidopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloroto de indol,

6-metoxi-4-[N-benzil-N-(metilsulfonilamidopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol,

6-metoxi-4-(4-fluorbenzilfenilsulfonilamidopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloroto de indol,

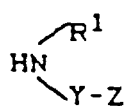
6-metoxi-4-[N-benzil-N-(4-fluorfenilsulfonilamidopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol.

Além de tudo isto, descobriu-se que compostos da fórmula (I) são obtidos por aminação redutiva (A) das cetonas da fórmula (II),

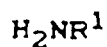


(II)

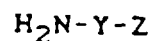
na qual X tem o significado acima referido, com aminas das fórmulas (III), (IV) ou (V)



(III)



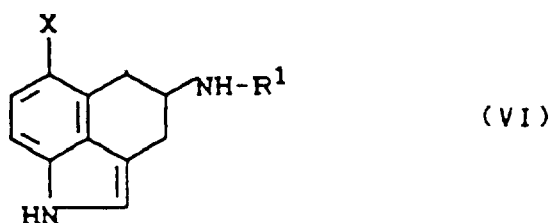
(IV)



(V)

nas quais R^1 , Y e Z têm os significados acima referidos.

Mais ainda, compostos da fórmula geral (I) são obtidos quando, compostos da fórmula geral (VI),



na qual R^1 e X têm os significados acima referidos, reagem [B] com agentes de alquilação da fórmula (VII)



na qual Y e Z têm o significado acima referido e L significa um "leaving group", habitual nos agentes de alquilação, tais como Cl, Br, J, OTs, OMs ou OSO_2CF_3 , ou é redutivamente alquilado [C] com aldeídos da fórmula (VIII)

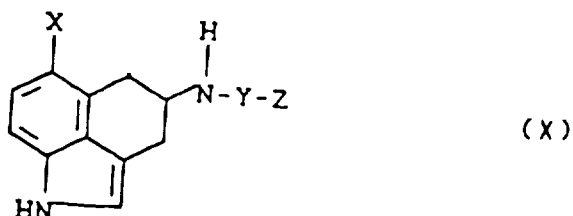


em que Z tem o significado acima referido e γ^1 é uma cadeia de alquilenos γ reduzida a um grupo de metileno, ou reage com derivados de ácido reactivo da fórmula geral (IX)

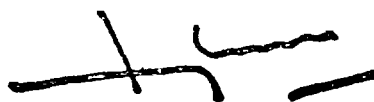


na qual γ^1 e Z têm o significado acima referido e M significa um "leaving group" habitual nos agentes de acilação, tais como cloro, brómio, alcoxi, ariloxi, imidazolilo, tiazolilo, metanossulfonilo ou alcóxicarbonilo e os amido-ácidos obtidos são reduzidos [d] cataliticamente, com hidrogénio ou com hidretos complexos de metal, dando origem a compostos da fórmula (I).

Compostos da fórmula (I) são também obtidos, quando compostos da fórmula (X)

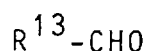


na qual X, Y e Z têm o significado acima referido, são alquilados [E] com agentes de alquilação da fórmula (XI)



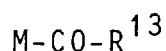

(XI)

na qual R^1 e L têm os significados acima referidos, ou são alquilados [F] redutivamente com aldeídos da fórmula (XII)



(XII)

na qual R^{13} é um radical R^1 , reduzido a um grupo de metileno, ou reage com derivados reactivos ácidos da fórmula geral (XIII)



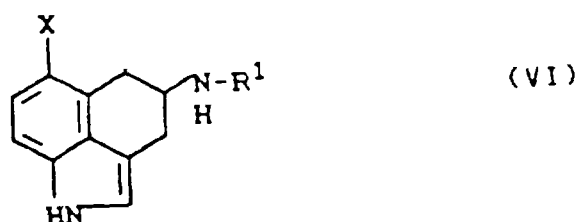
(XIII)

na qual R^{13} e M têm os significados acima referidos e os amido-ácidos obtidos são reduzidos [B], cataliticamente, com hidrogénio ou com hidretos complexos de metal, dando origem a compostos da fórmula (I).

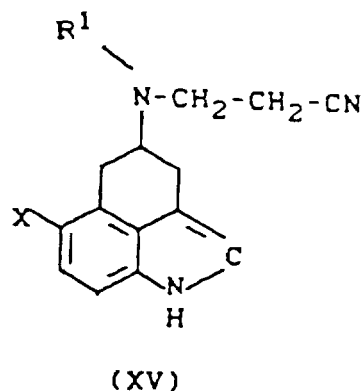
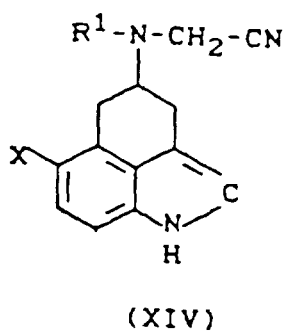
Além disso, compostos da fórmula (I) são obtidos a partir de compostos da fórmula (VI), os quais, em primeiro lugar, por alquilação ou por alquilação redutiva, são, progressivamente, convertidos em produtos intermédios, contendo grupos funcionais apropriados, e, depois, por conversão dos grupos funcionais, através de oxidação, redução, hidrólise ou reacção com reagentes electrófilos, aqueles produtos intermédios são transformados (H) em compostos

da fórmula (I).

Os compostos da fórmula (VI),

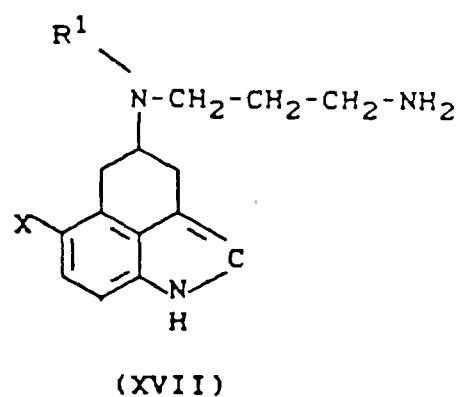
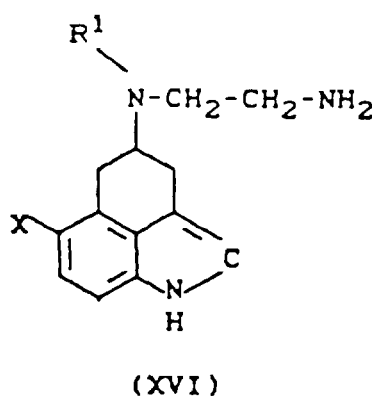


por exemplo, na qual X e R¹ têm o significado acima referido, são alquilados com cloroacetoneitrilo ou acriloneitrilo, formando compostos das fórmulas (XIV) e (XV)



e os nitrilo obtidos são hidrogenados, formando as aminas (XVI) e (XVII)

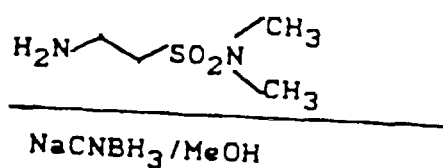
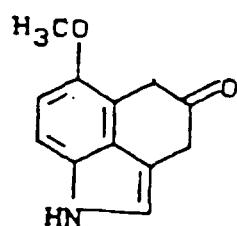
~~_____~~

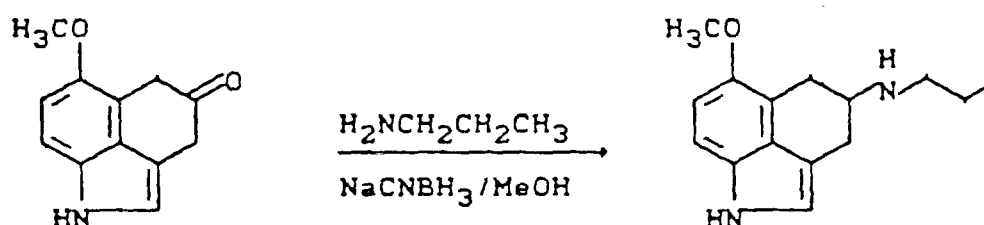
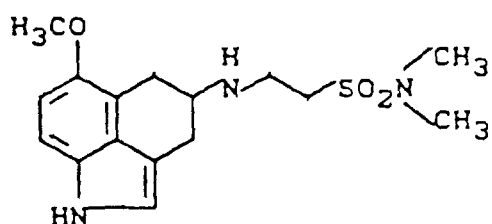


que são transformadas em compostos da fórmula (I), de acordo com o invento, de um modo já por si caracterizado, por alquilação, alquilação redutiva, acilação, reacção com isocianatos ou sulfonação.

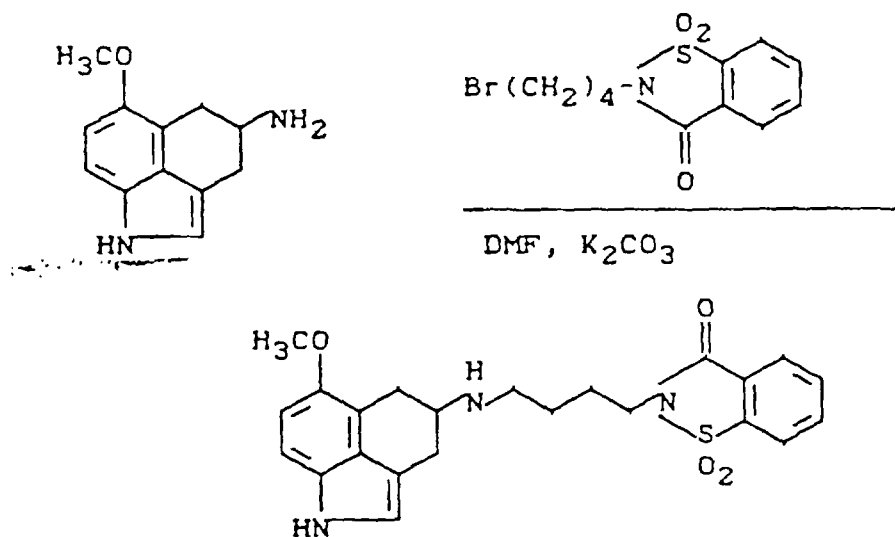
Os esquemas das fórmulas, que se seguem, ilustram, de forma exemplar, os processos para a preparação de compostos da fórmula (I).

Processo A

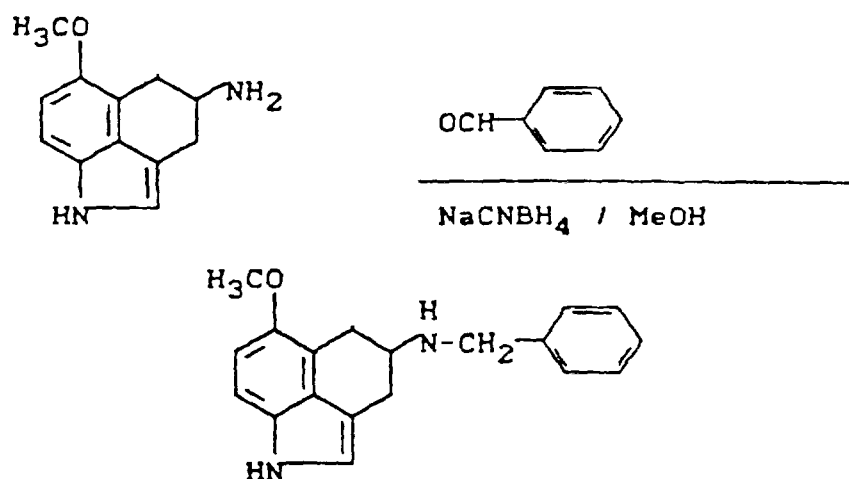




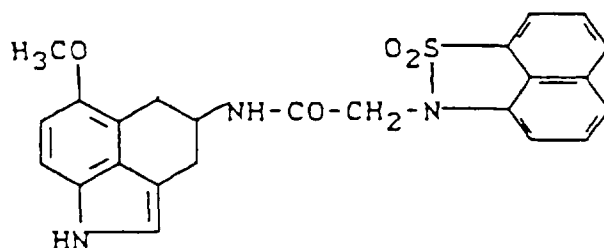
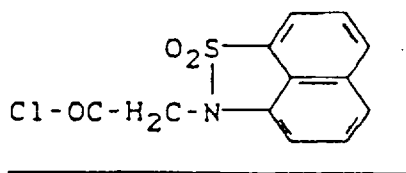
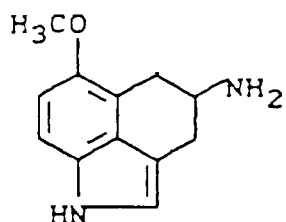
Processo B



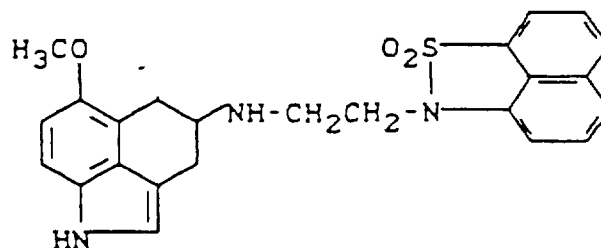
Processo C



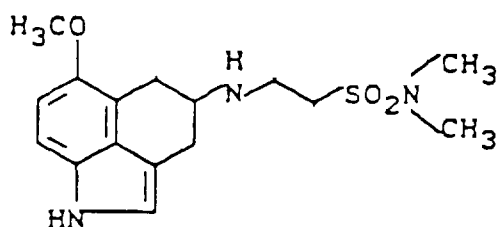
Processo D



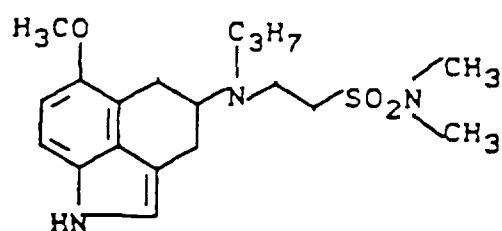
LiAlH₄



Processo F

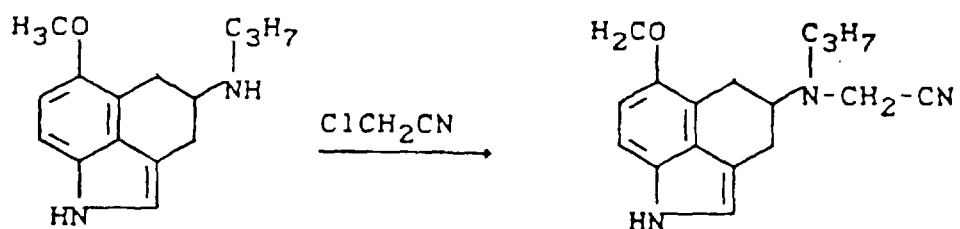


OCHCH₂CH₃
NaCNBH₃/MeOH

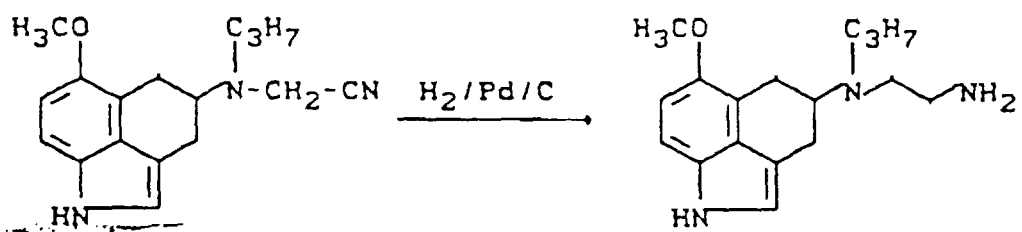


Processo H

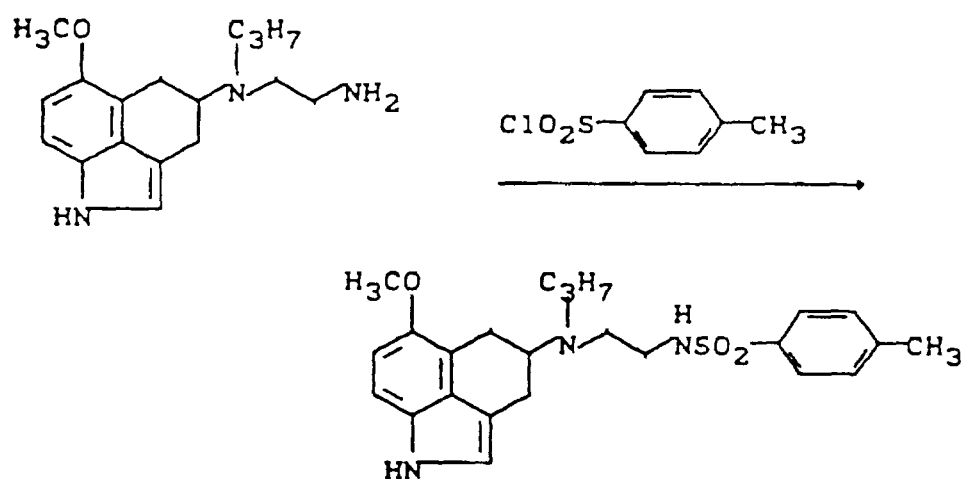
(1)



(2)

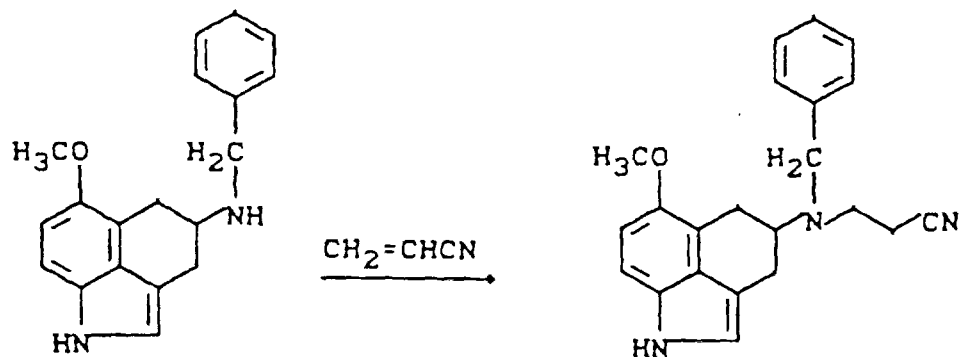


(3)

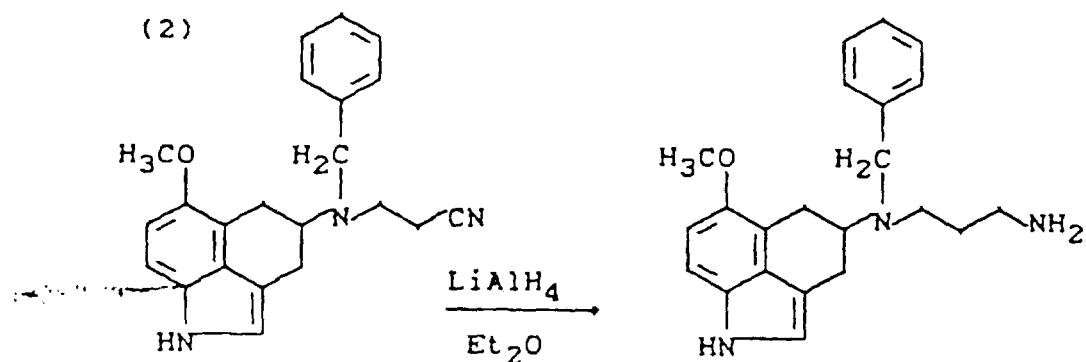


Processo H

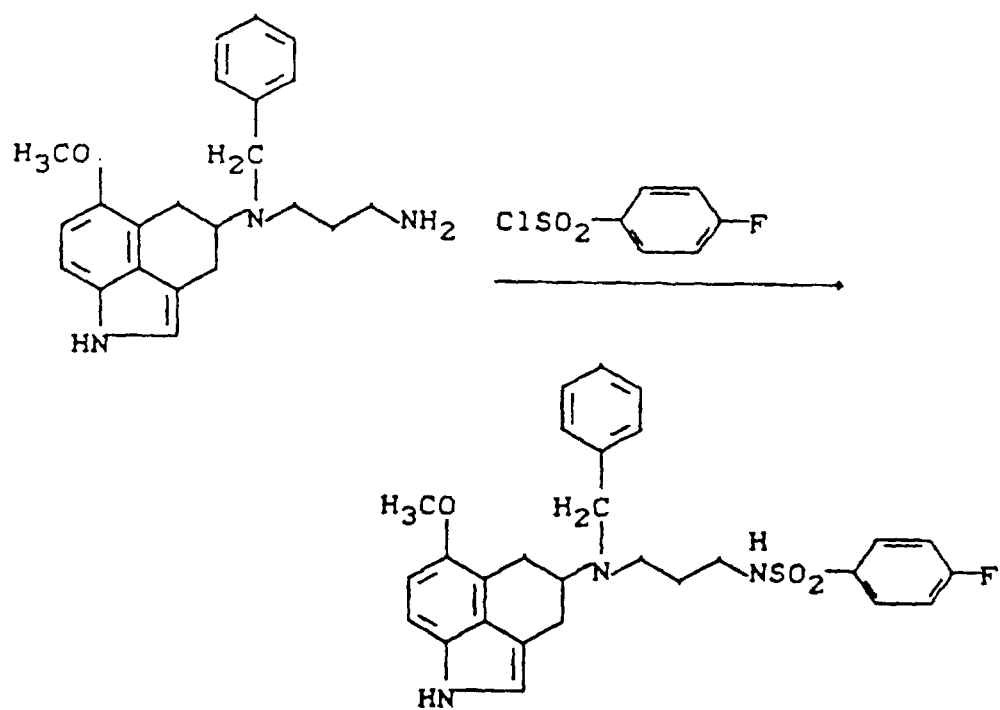
(1)



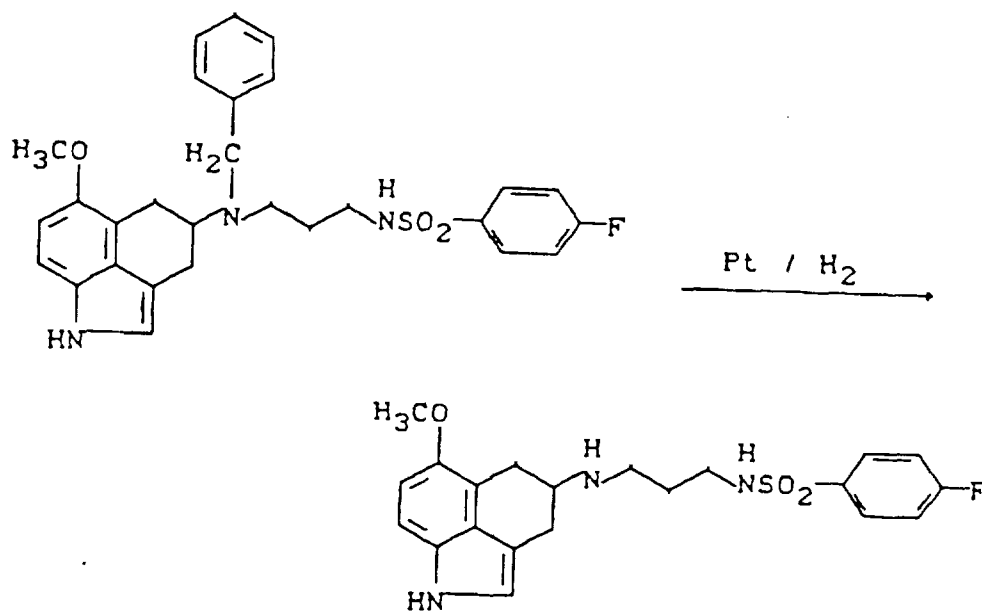
(2)



(3)



(4)



As cetonas da fórmula geral (II) utilizadas como matérias-primas são conhecidas ou podem ser preparadas por métodos conhecidos [EP 0 162 695 e EP 0 153 083].

As aminas das fórmulas gerais (III) (IV) e (V), utilizadas como matérias-primas, são conhecidas e podem ser preparadas por métodos conhecidos [Houben-Weyl's "Métodos de Química Orgânica", volume XI/1 e XI/2].

A preparação das bases de Schiff ou enaminas, por reacção das tetralonas (II) com aminas (III), processa-se em solventes orgânicos inertes, se for conveniente na presença de um catalizador e se for conveniente na presença de um agente aglutinante de água.

O processo de acordo com o invento pode ser executado em duas fases, isto é, com isolamento das enaminas, assim como é igualmente possível executar o pro-

cesso de acordo com o invento pelo "processo tudo de uma só vez".

Os solventes inertes, que são adequados para este caso, são os solventes orgânicos habituais, que não se alteram sob o efeito das reacções. Nestes incluem-se, de preferência, alcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, éter butilo-metílico, dioxana, tetrahidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dietileno-glicol-dimetílico, ou hidrocarbonetos halogenados, como por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou hidrocarbonetos como benzeno, tolueno, xileno ou fracções de óleo mineral, ou amidos como dimetilformamida ou triamida hexametilfosfórica, ou ácido acético. É também possível utilizar misturas dos solventes acima referidos.

Geralmente, como catalizadores, utilizam-se ácidos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou ácidos orgânicos, sulfónicos ou carboxílicos, tais como, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benzo-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, ácido acético ou ácido propiónico.

A água, que se forma durante a reacção, pode ser eliminada, se se desejar, misturada com o solvente utilizado, durante ou após a reacção, por exemplo por destilação ou mediante adição de agentes aglutinadores de água, tais como, pentóxido fosfórico ou, de preferência, por meio de peneiro molecular.

Geralmente, a reacção é executada num alcance de temperatura de 0°C a +150°C, de preferência de +20°C a +100°C.

A reacção pode ser executada com pressão normal, alta ou baixa (por exemplo, 0,5 - 5 bar). De uma maneira geral, trabalha-se com pressão normal.

Quando se executa a reacção, as matérias-primas são, geralmente, utilizadas numa proporção molar de tetralona (II) para amina (III) de 0,5:2 a 1:1. De preferência, utilizam-se quantidades molares dos reagentes.

A redução das enaminas processa-se ou através de hidrogénio em água ou de solventes orgânicos, inertes, tais como, alcoois, éteres ou hidrocarbonetos halogenados, ou as misturas destes, utilizando catalizadores, tais como níquel Raney, paládio, paládio em carvão ou platina, ou então utilizando hidretos em solventes inertes, se for conveniente, na presença de um catalizador.

De preferência, a reacção é executada ~~com hidretos~~, tais como hidroboros, complexos ou hidretos de alumínio. Neste caso, utilizam-se com especial preferência hidroboro de sódio, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de cianoboro e sódio.

Solventes adequados para este caso são todos os solventes orgânicos, inertes, que não se alteram sob a influência das condições de reacção. Nestes incluem-se, de preferência alcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, dioxana, tetrahidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dietileno-glicol-dimetílico, ou amidos, tais como triamido hexametil-fosfórico ou dimetilformamido, ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem ser igualmente utilizadas.

Na redução com hidreto de cianoboro e sódio são, geralmente, utilizados ácidos, como catalizadores. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou

ácidos orgânicos, carboxílicos ou sulfônicos, como, por exemplo, ácido acético, carboxílicos ou sulfônicos, como, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico ou ácido toluenosulfônico.

Quando da execução do processo de acordo com o invento, provou-se ser vantajoso executar a reação das tetralonas (II) com as aminas (III) num solvente inerte pelo "processo tudo à uma", de preferência em éster acético ou em alcoois, como, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou as misturas destes, na presença de um agente de redução, de preferência hidretos complexos, como, por exemplo, hidroboro de sódio ou hidreto de cianoboro e sódio, se for conveniente na presença de um agente desidratante, de preferência de um peneiro molecular.

Neste caso, a reação é executada num ~~alcance~~ de temperatura de 0°C a +150°C, de preferência de 0°C a + 100°C, à pressão normal. A reação pode, igualmente, ser executada a baixa pressão ou a alta pressão (por exemplo, num tubo de Carius).

Se o processo de acordo com o invento for executado como reação toda de uma só vez, provou-se ser vantajoso utilizar a amina, excedendo até 10 vezes mais, de preferência até 5 vezes mais, a tetralona.

As aminas das fórmulas (VI) e (X) são conhecidas (EP 0 162 695 e EP 0 153 083) ou podem ser preparadas por processos conhecidos, a partir das cetonas da fórmula (II) ou aminas da fórmula (VI) ($R^1=H$) por aminação redutiva ou por alquilação ou alquilação redutiva.

Para a reação das aminas (VI) e (X) com os agentes de alquilação podem aqui ser utilizados, como solventes, os solventes orgânicos, habituais, que não se

alteram sob influência das condições de reacção. Estes incluem de preferência, alcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, dioxana, tetrahydrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter butil-metílico, ou cetonas, tais como acetona ou metiletilcetona, ou amidos, tais como, dimetilformamido ou triamido hexametilfosfórico, ou sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, éster acético, ou hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou piridina, picolina ou N-metilpiperidina. Misturas dos solventes acima referidos podem ser, igualmente, utilizados.

As bases orgânicas ou inorgânicas, habituais são apropriados como bases. Nestas incluem-se, de preferência, hidróxidos alcalinos, como, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou carbonatos alcalinos, como carbonatos de sódio ou carbonato de potássio, ou alcoolatos alcalinos, tais como, por exemplo, metóxido de sódio ou ~~metóxido~~ etóxido de potássio, ou etóxido de sódio ou etóxido de potássio ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, picolina ou N-metilpiperidina, ou amidos, tais como amido de sódio ou diisopropilamido de lítio, ou compostos organometálicos, como lítio butílico ou lítio fenílico.

A reacção é, geralmente, executada num alcance de temperatura de 0°C a +150°C, de preferência da temperatura ambiente a +80°C.

A reacção é, geralmente, executada à pressão normal, no entanto, também é possível que ela seja executada a baixa ou a alta pressão.

Como aceleradores de reacção são, geralmente, utilizados iodetos alcalinos, de preferência, iodeto de sódio ou iodeto de potássio.

A base é, aqui, utilizada numa quantidade de 1 a 5, de preferência de 1 a 2 moles, relativamente a 1 mol do composto halogenado. O composto halogenado é, de preferência, utilizado, excedendo até 10 vezes mais, de preferência até 5 vezes mais, a quantidade de 2-aminotetralina (Ib) que substitui o alquilo.

A alquilação redutiva das aminas (VI) e (X) com os aldeídos (VIII) e (XII) faz-se, geralmente, numa fase. Se a amida (VI) é uma amina primária, a reacção pode também processar-se em duas fases, obtendo-se, primeiramente, uma base de Schiff ou uma enamina.

A preparação das bases de Schiff ou enaminas, na primeira fase, é feita em solventes orgânicos, inertes e, se for conveniente na presença de um catalizador ou, na presença de um agente aglutinante em 2 fases, isto é, com isolamento dos produtos intermédios. E igualmente possível executar a redução pelo "processo tudo de uma só vez".

Os solventes orgânicos, habituais, que não se alteram sob influencia das condições de reacção, são apropriados, neste caso, como solventes inertes. Nestes incluem-se, de preferência, alcóois, tais como metanol, etanol propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, éter butil-metílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter glicoldimetílico ou éter dietílico de dietileno glicol, ou hidrocarbonetos halogenados, como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou hidrocarbonetos como benzeno, tolueno, xileno ou fracções de óleo mineral, ou amidos como dimetilformamido ou triamido hexametilfosfórico ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem, igualmente, ser utilizadas.

Como catalizadores são, geralmente, utilizados ácidos protónicos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, como, por exemplo, ácido clorídrico

ou ácido sulfúrico, ou ácidos orgânicos, carboxílicos com 1-6 C-átomos, eventualmente substituídos por fluor, cloro e/ou brômio, tais como, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético ou ácido propiônico, ou ácidos sulfônicos com radicais de alquilo C_1-C_4 ou com radicais de arilo, como, por exemplo, ácido metanosulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido benzenosulfônico ou ácido toluenosulfônico.

A água, que se forma durante a reação, pode, eventualmente, ser eliminada, misturando-a com o solvente usado, durante ou após a reação, isto é, mediante destilação ou adição de agentes aglutinantes de água, tais como, por exemplo, pentóxido fosfórico ou, de preferência, através de peneiro molecular.

A reação é, geralmente, executada num alcance de temperatura de 0°C a 150°C , de preferência de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+100^{\circ}\text{C}$.

A reação pode ser executada com pressão normal, elevada e baixa (por exemplo, 0,5 - 5 bar). Geralmente, trabalha-se com pressão normal.

Ao executar-se a reação, o composto (V) é utilizado numa quantidade de 0,1-10, de preferência de 0,5 - 5 moles, relativamente a 1 mol de 2-aminotetralina (Ic) básica, monosubstituída.

A redução das bases Schiff ou enaminas, na segunda fase, faz-se quer por meio de hidrogênio em água ou em solventes inorgânicos, inertes, tais como alcoois, éteres ou hidrocarbonetos halogenados, ou misturas destes, com catalisadores, tais como níquel Raney, paládio, paládio em carvão animal ou platina ou com hidretos em solventes inertes, eventualmente, na presença de um catalisador.

De preferência, a reacção é feita com hidretos, tais como hidrobóros, complexos ou hidretos de alumínio. Com particular preferência, são utilizados, neste caso, hidrobóro de sódio, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de cinoboro e sódio.

Como solventes, são indicados, neste caso, todos os solventes orgânicos, inertes que não se alteram sob influência das condições de reacção. Nestes incluem-se, de preferência, alcoóis, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol ou éteres, tais como éter dietílico, dioxana tetrahidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dietílico de dietileno glicol, ou amidos como triamido hexametilfosfórico ou dimetilformamido ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem igualmente ser utilizadas.

Quando da redução com hidreto de cinoboro de sódio, utilizam-se, geralmente, ácidos protônicos, como catalisadores. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou ácidos carboxílicos, contendo 1-6 C-átomos, eventualmente substituídos por fluor, cloro e/ou bromo, como por exemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético ou ácido propiónico, ou ácido sulfônico com radicais de alquilo C_1-C_4 ou com radicais de arilo, como por exemplo, ácido metano-sulfônico, ácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico ou ácido toluenosulfônico.

Ao executar-se o processo de acordo com o invento, provou-se que era conveniente executar a reacção dos aldeídos (VIII) e (XII) com as aminas (VI) e (X) pelo processo "tudo de uma só vez", num solvente inerte, de preferência em ácido acético ou alcoóis, tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou as misturas destes, na presença de ácidos inorgânicos ou orgânicos, como, por exemplo, ácido hidróclórico ou ácido acético, e na presença de um redutor, de preferência, de hidretos complexos,

tais como, por exemplo, hidrobório de sódio ou hidreto de cino-boro e sódio, eventualmente, na presença de um agente desidratante, de preferência um peneiro molecular.

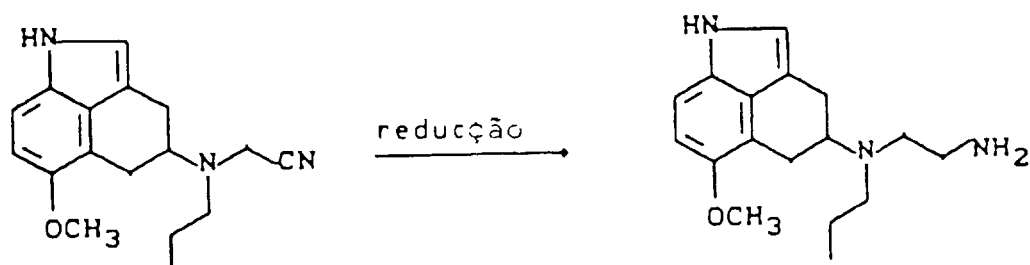
Neste caso, a reacção é executada num alcance de temperatura de 0°C a + 150°C, de preferência de 0°C a + 100°C, com pressão normal. E, igualmente, possível executar a reacção a baixa ou a alta pressão (por exemplo, no tubo de Carius).

A conversão de grupos funcionais em outros grupos funcionais, nos processos de preparação acima mencionados, processa-se, consoante o tipo dos grupos funcionais, por oxidação, redução, hidrólise, ou por reacção com reagentes electrofilicos, e é descrita da seguinte maneira:

1. De uma maneira geral, a redução do grupo nitrilo a grupo amino faz-se com hidretos de metal, de preferência com hidreto de alumínio e lítio, hidreto de alumínio (preparado, por exemplo, por reacção de hidreto de alumínio e lítio com ácido sulfúrico a 100% ou com cloreto de alumínio) ou as misturas destes em solventes inertes, tais como éteres ou hidrocarbonetos clorados, de preferência em éteres ou hidrocarbonetos, tais como, por exemplo, tetrahydrofurano, éter dietílico ou dioxano num alcance de temperatura de -20°C a + 100°C, de preferência de 0°C a +50°C, à pressão normal.

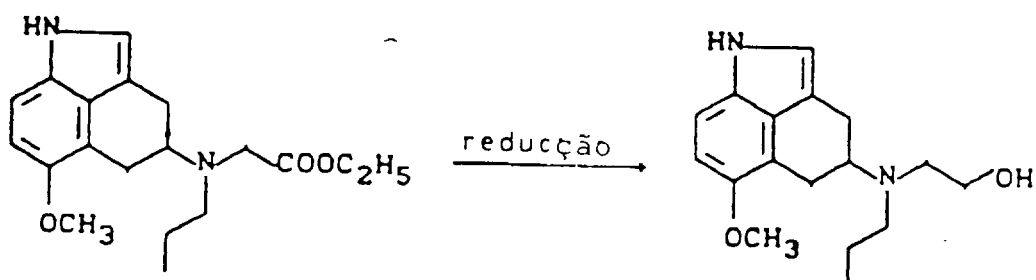
A redução é, além disso, possível mediante hidrogenação dos nitrilos em solventes inertes, tais como alcoois, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol, na presença de um catalizador de um metal nobre, tal como platina, paládio, paládio em carvão animal ou níquel Raney, num alcance de temperatura de 0°C a + 150°C, de preferência da temperatura ambiente a + 100°C, à pressão normal ou a alta pressão.

A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



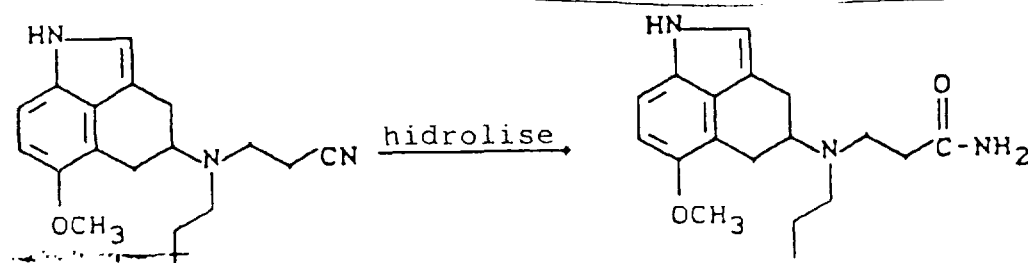
2. A reacção de grupos de alquoxi-carbonilo em grupos de álcool faz-se, geralmente, com hidretos, de preferência com hidreto de alumínio e lítio em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados, ou misturas destes, de preferência com éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano ou dioxana num alcance de temperatura de 0°C a + 150°C, de preferência de + 20°C a + 100°C, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



3. A hidrólise do grupo nitrilo no grupo carbonamido processa-se, geralmente, com a ajuda de ácidos minerais fortes, de preferência com cloreto de hidrogénio em solventes inertes, tais como água e/ou alcoóis, tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol, num alcance de temperatura de 0°C a + 150°C, de preferência de + 20°C a + 100°C, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



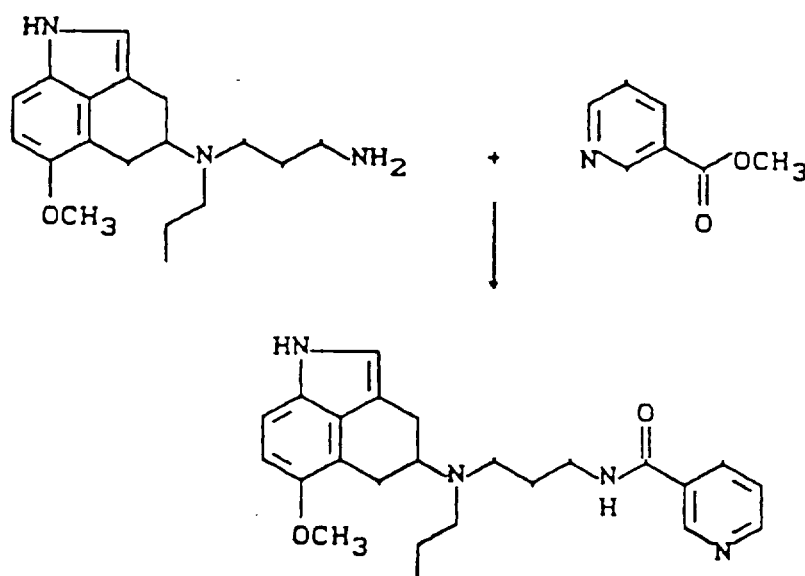
4. Pela reacção de compostos ácidos de NH- ou OH (Z na fórmula (I) é igual a OH ou NR^2R^3 , em que $\text{R}^2 = \text{H}$ e R^3 é igual a H, alquilo, arilo ou aralquilo) com reagentes electrofílicos obtém-se um grande numero de outros compostos de acordo com o invento:

- a) A conversão de aminas em carbonamidos processa-se, geralmente, por reacção com ésteres ácidos carboxílicos em solventes inertes, tais como éteres ou misturas destes ou hidrocarbonetos, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxana eventualmente na presença de bases, tais como metais alcalinos, hidretos alcalinos, alcoolatos alcalinos ou compostos orgânicos de lítio, de preferência

na presença de metais alcalinos, tais como, por exemplo, sódio ou hidretos alcalinos, como hidreto de sódio ou hidreto de potássio, num alcance de temperatura de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+150^{\circ}\text{C}$, de preferência à temperatura de ebulição do solvente utilizado, à pressão normal.

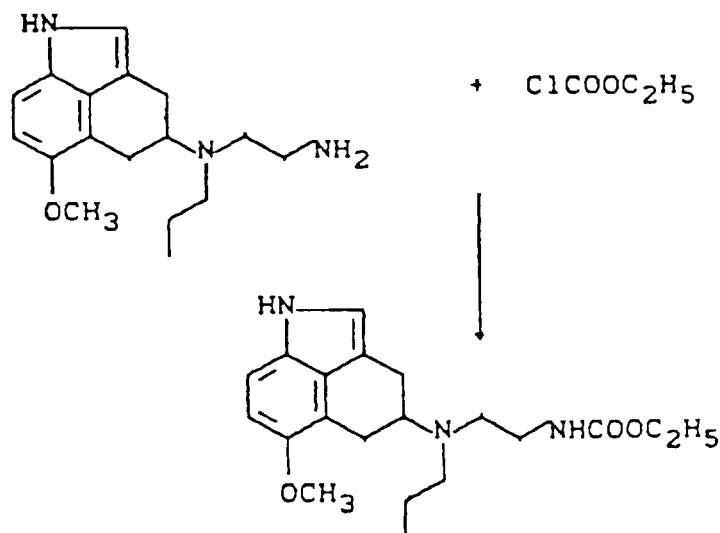
Além disso, é ainda possível preparar os amidos com halóides ou anidridos de ácido carboxílico, de preferência com cloretos de ácido carboxílico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados, ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos halogenados, como cloreto de metileno ou clorofórmio, eventualmente na presença de bases, tais como carbonetos alcalinos, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou amidas orgânicas, tais como, por exemplo, trietilamina ou piridina, num alcance de temperatura de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+60^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



- b) A conversão de amins em carbamatos processa-se, geralmente, com ésteres de ácido carbônico, e de preferência com ésteres de ácido carbônico, que contêm um radical de éster fenílico, ou com ésteres de ácido clorocarbônico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados, ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano, num alcance de temperatura de +20°C a +150°C, de preferência de +20°C a +100°C, à pressão normal. A reacção pode também ser executada num sistema de duas fases, em que a fase aquosa contém uma base auxiliar, tal como carbonato de potássio, ou carbonato hidrogenado de sódio ou carbonato hidrogenado de potássio.

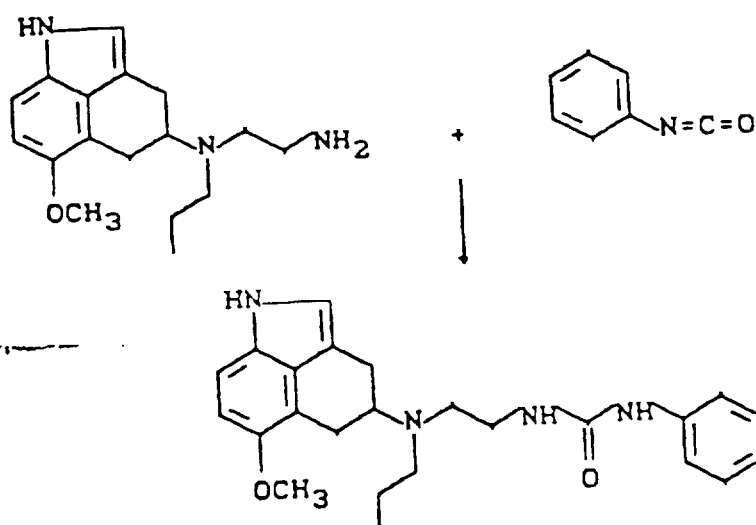
A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



- c) A conversão de amins em ureias processa-se, geralmente, por reacção com isocianatos em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos

halogenados ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico ou tetra-hidrofurano, ou em hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno ou clorofórmio, num alcance de temperatura de -20°C a $+150^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+100^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.

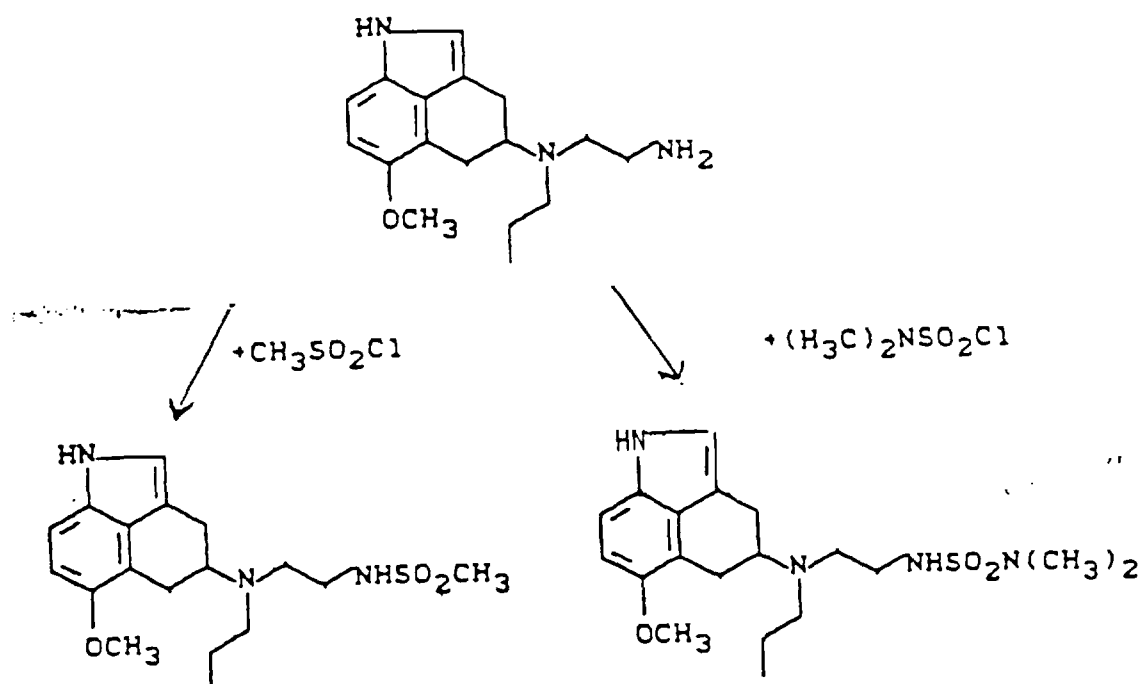
A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



- d) A conversão de aminas em sulfonamidas ou derivados de aminosulfamóil processa-se, geralmente, com halóides de ácido sulfônico ou halóides de ácido amido sulfônico, de preferência com os respectivos cloretos em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno ou clorofórmio, eventualmente na presença de bases, tais como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, alcoólatos alcalinos ou aminas orgânicas, de preferência com hidróxidos al-

calinos, tais como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos alcalinos, tais como, por exemplo carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou aminas orgânicas, como trietilamina ou piridina, num alcance de temperatura de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.

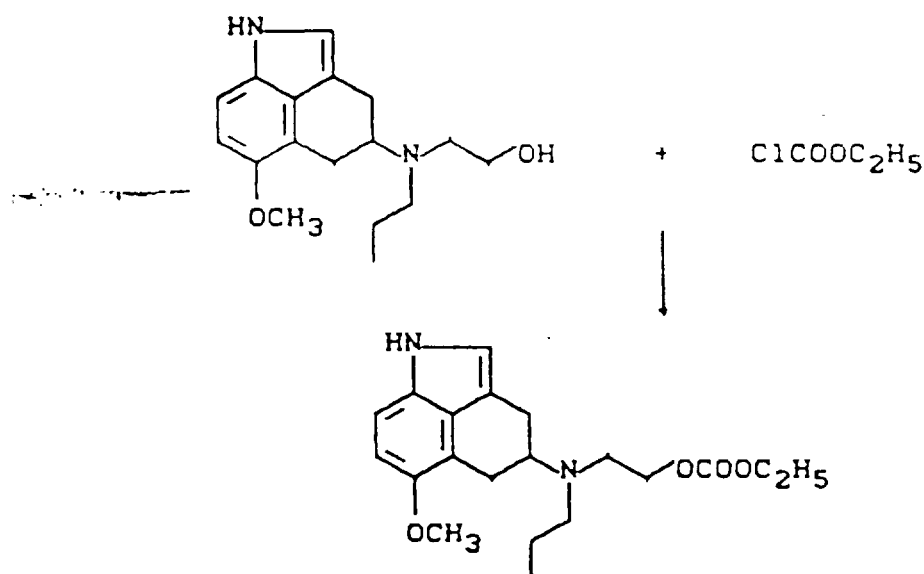
A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



- e) A conversão do grupo hidróxilo em éster de ácido carbônico processa-se, geralmente, por reacção com ésteres de ácido halogenofórmico, de preferência com ésteres de ácido clorofórmico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halo-

genados, de preferência em hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou em éteres tais como éter dietílico ou tetrahidrofurano, eventualmente na presença de bases como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos ou aminas orgânicas de preferência na presença de aminas orgânicas como trietilamina, piridina, picolina ou dimetilaminopiridina, num alcance de temperatura de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C até à temperatura ambiente, à pressão normal.

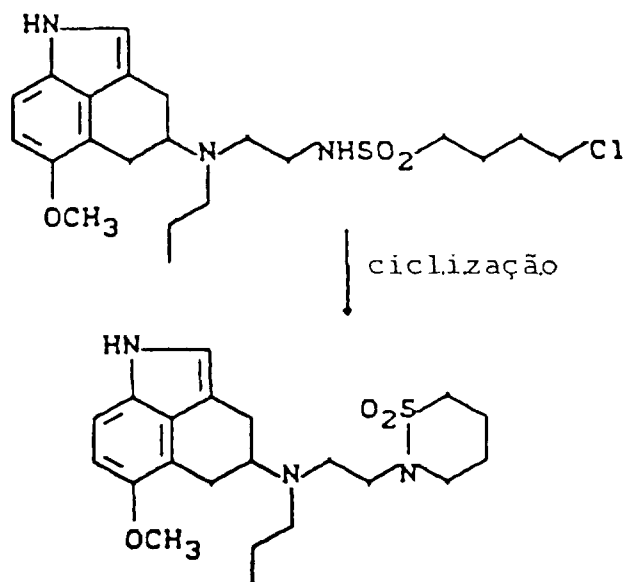
A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



- f) As sulfonamidas ciclicas são, geralmente, preparadas por reacção de electrófilos intramoleculares em solventes inertes, apróticos, bipolares, de preferência em dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica ou sulfóxido dimetílico, eventualmente na presença de bases,

tais como metais alcalinos, hidretos alcalinos, amidas alcalinas, alcoolatos alcalinos ou compostos orgânicos de lítio, de preferência na presença de hidretos alcalinos, tais como hidreto de sódio ou hidreto de potássio ou amidas alcalinas, como amida de sódio ou diisopropilamida de lítio, eventualmente na presença de quantidades catalíticas de um iodeto alcalino, como por exemplo iodeto de sódio ou iodeto de potássio, num alcance de temperatura de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.

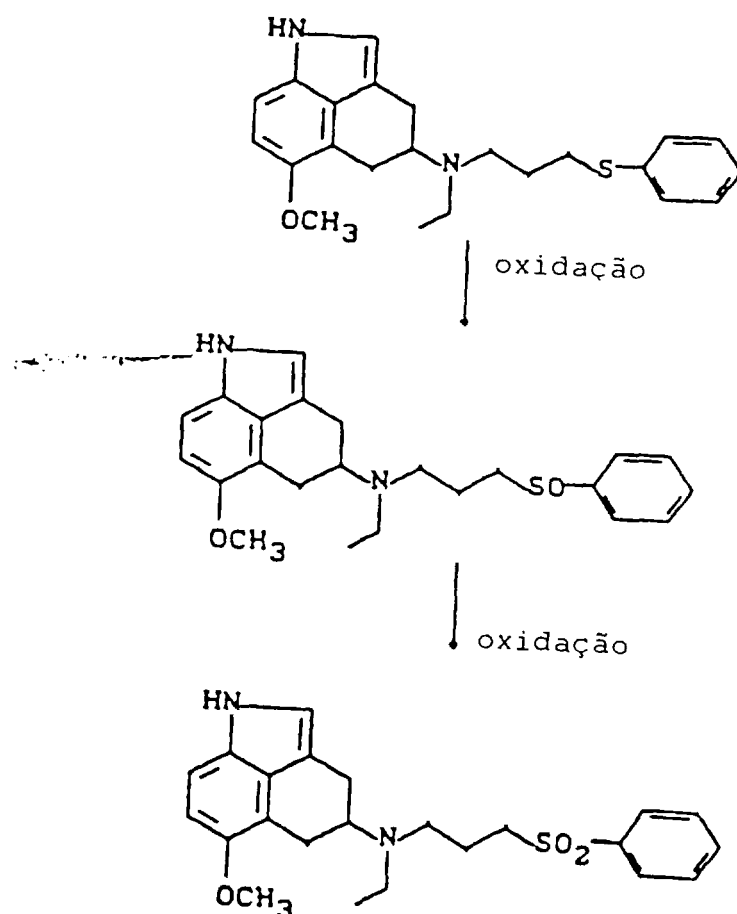
A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



5. A oxidação do grupo de tioéter em sulfóxidos ou sulfônios processa-se, geralmente, com oxidantes,

tais como compostos de peróxido ou o próprio peróxido de hidrogênio, de preferência com peróxido de hidrogênio em solventes inertes, tais como ácidos carboxílicos e anidridos de ácido carboxílico, de preferência em ácido acético, num alcance de temperatura de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$.

A reacção pode ser ilustrada pela seguinte equação:



As aminas das fórmulas gerais (III), (IV) e (V), utilizadas como matérias-primas, são conhecidas ou podem ser preparadas segundo métodos conhecidos [Houben-Weyl's "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgânica

ca") Vol. XI/1 e XI/2].

De acordo com o invento, como aminas podem utilizar-se, por exemplo, as seguintes: amônia, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, 4-dimetilaminobutilamina, 4-dietilaminobutilamina, 3-dimetilaminopropilamina, 3-dietilaminopropilamina, 2-dimetilaminoetilamina, 2-dietilaminoetilamina, 2-amino-1-etoxicarbonilamido-etano, 3-amino-1-etoxicarbonilamido-propano, 4-amino-1-etoxi-carbonil-amido-butano, 3-aminoquinuclidina. 2-[fenilaminocarbonil)amino]etilamina, 2-[(fenilaminocarbonil)amino]-propilamina, 4-aminoetil-piperidina, 4-(etoxicarbonil)amino-etil-piperidina, N-metilpiperazina, 4-amino-1-carboxietil-piperidina, N,N-dimetilpropilideno-diamina, N,N-dietilpropilideno-diamina, N,N-dietiletilideno-diamina, N,N-dimetiletileno-diamina, N-(2-aminoetil)etilcarbamato, N-(2-aminoetil)propilcarbamato.

Os compostos halogenados das fórmulas gerais (VII) e (XI) são conhecidos ou podem ser preparados segundo métodos já conhecidos [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie (Beilstein's "Manual de Química Orgânica") 2, 197, 201, 250, 278; 3, 9, 10; 21, 461, 462, 463].

De acordo com o invento, como compostos halogenados podem, por exemplo, ser utilizados os seguintes:

cloracetonitrilo, 2-cloropropionitrilo, 3-clorobutironitrilo, 3-bromopropilftalimido, 3-cloropropilftalimido, trilo, 3-bromopropilftalimido, 3-cloropropilftalimido, 2-brometilftalimido, 2-brometilftalimido, 4-bromobutilftalimido, 4-clorobutilftalimido, cloroacetildietilamido, cloroacetildimetilamido, cloracetato de metilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, bromoacetato de metilo, 2- δ -bromobutilo-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido, 2- γ -bromopropilo-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido.

Os compostos de carbonilo das fórmulas gerais (VIII) e (XII), utilizados como matérias-primas são conhecidos ou podem ser preparados segundo métodos conhecidos (Beilstein's Handbuch der organischen Chemie, "Manual de Química Orgânica", 1, 594, 629, 662).

De acordo com o invento, como aldeídos podem ser utilizados, por exemplo, os seguintes: acetaldeído, propionaldeído, butiraldeído, benzaldeído.

Os compostos de acordo com o invento podem ser utilizados como substâncias activas em medicamentos. As substâncias de acordo com o invento têm uma afinidade particularmente elevada com os receptores cerebrais de 5-hidroxi-triptamina do tipo 5-HT₁. A estes estão ligados os efeitos agonísticos, parcialmente agonísticos ou antagonísticos no receptor de serotonina. Em comparação com os compostos conhecidos, estruturalmente afins, eles apresentam, surpreendentemente, ~~um~~ maior alcance terapêutico.

Os ligantes de grande afinidade para o receptor de serotonina-1 descritos no presente invento constituem, assim, substâncias activas para combater doenças, caracterizadas por perturbações do sistema serotoninérgico, em especial com o envolvimento de receptores, que têm grande afinidade com 5-hidroxitriptamina (tipo 5-HT₁). Por esta razão, eles são indicados para o tratamento de desarranjos do sistema nervoso central, tal como estados de ansiedade do sistema, tensão e depressão, disfunções sexuais causadas pelo sistema nervoso central, perturbações do sono, e também para o tratamento de deficiências de natureza cognitiva, nomeadamente para melhorar as capacidades de aprendizagem e de memória e para tratamento da doença de Alzheimer. Mais ainda, estas substâncias activas são também indicadas para a modulação do sistema cardiovascular. Eles intervêm também na regulação da circulação cerebral e constituem, assim, agentes eficazes para combater as enxaquecas. Eles são também indicados para a profilaxia

e combate das consequências de infartos cerebrais (apoplexia cerebral), tais como ataque ou isquemia cerebral. Os compostos de acordo com o invento podem igualmente ser utilizados para combater estados dolorosos e ainda para combater desarranjos do tracto intestinal, que se caracteriza por perturbações do sistema serotoninérgico e também por perturbações do metabolismo do hidrato de carbono.

As novas substâncias activas podem, por uma forma já conhecida, ser convertidas nas formulações tradicionais, tais como comprimidos, drageias, pílulas, granulados, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, utilizando excipientes ou solventes, inertes, não tóxicos e adequados sob o ponto de vista farmacêutico. Assim, o componente terapêuticamente activo deve estar presente em cada caso numa concentração de cerca de 0,5 a 90% do peso da mistura total, isto é, em quantidades que são suficientes para atingir a margem de doseamento indicada.

As formulações são preparadas, por exemplo, aumentando as substâncias activas com solventes e/ou excipientes, eventualmente com utilização de emulsionantes e/ou dispersantes, podendo, no caso de se aplicar água como diluente, serem utilizados, se se desejar, solventes orgânicos, como solventes auxiliares.

Como auxiliares são, por exemplo, referidos:

água, solventes orgânicos não tóxicos, tais como parafinas (por exemplo, fracções de óleo mineral), óleos vegetais (por exemplo, óleo de amendoim e de sésamol), alcoois (por exemplo, álcool atílico glicerina), excipientes, tais como, por exemplo pó de minerais naturais (por exemplo, caulinos, argilas, talco greda), pó de minerais sintéticos (tais como, sílicas bem dispersas, silicatos), açúcar (por exemplo, sacarose, lactose e dextrose), emulsionantes (por exemplo, ésteres de ácido gordo e polioxietileno), éter de álcool gordo e polioxietileno (por

exemplo, lixívias de sulfito e lenhina, metilcelulose, amido e polivinilopirrolidona) e lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e sulfato de sódio).

A administração faz-se de maneira habitual, de preferência, por via oral ou parentérica, sobretudo sublingual ou intravenosa. No caso da aplicação oral, os comprimidos podem, evidentemente, além dos excipientes referidos, conter também aditivos, tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcio juntamente com diversos aditivos, como amido, de preferência amido de batata, gelatina e produtos semelhantes. Também lubrificantes, como estearato de magnésio, sulfato láurico de sódio e talco podem ser utilizados na preparação de comprimidos. No caso de suspensões aquosas, podem adicionar-se às substâncias activas aditivos que melhoram o sabor ou corantes, além dos produtos auxiliares acima referidos.

No caso da administração parentérica, podem utilizar-se soluções das substâncias activas, usando excipientes líquidos adequados.

Em geral, provou-se ser vantajoso, na administração intravenosa, aplicar quantidades de cerca de 0,001 a 1 mg/kg, de preferência cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg do peso do corpo, para se obterem resultados eficazes e, no caso da administração oral, a dosagem é de cerca de 0,01 a 20 mg/kg de preferência 0,1 a 10 mg/kg do peso do corpo.

Apesar de tudo isto, por duas vezes pode ser necessário fazer-se um desvio em relação às quantidades indicadas, o que dependerá do peso do corpo ou do tipo da via de aplicação, do comportamento individual perante o medicamento, do modo da sua formulação e do momento ou intervalo em que se processa a administração. Assim, em alguns casos, pode ser possível ter bons resultados com uma quantidade inferior à quantidade mínima referida, enquanto que noutros ca-

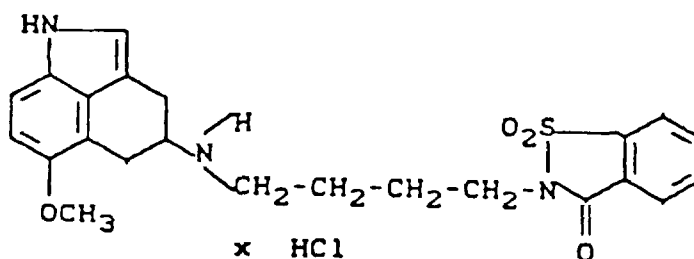
—

sos o limite máximo referido tem de ser ultrapassado. No caso da administração de maiores quantidades, pode ser aconselhável dividir estas em várias doses individuais ao longo do dia.

EXEMPLOS DE PREPARAÇÃO

EXEMPLO 1

6-metoxi-4-[4-(N-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido)]-butilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]hidrocloreto de indol



—

Colocam-se 2,5 g de 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol e 1,3 g de trietilamina em 50 ml de dimetilformamida. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 2(4-bromobutil)-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-dióxido a 20 ml de dimetilformamida e mexe-se, durante 4 horas, a 50°C. Deita-se esta mistura em água e faz-se a extração com cloreto de metileno. O produto bruto é cromatografado

duas vezes por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com éster acético:etanol na proporção de 9:1. A seguir a segunda cromatografia, juntam-se as fracções limpas, adiciona-se HCl etéreo e o solvente é extraído à temperatura ambiente. O composto do título obtido é um hidrocloreto sob a forma de um pó.

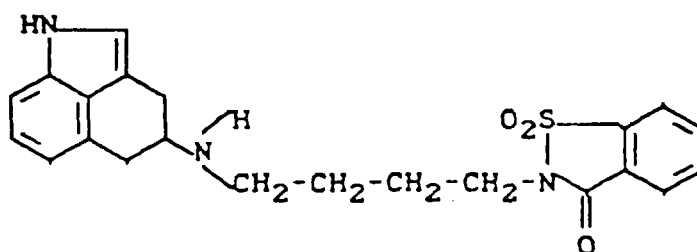
TLC:* (gel de sílica 60) éter diisopropílico: etanol 3:2

Rf: 0,458

Rendimento: 2,5 g (40,5% da teoria)

EXEMPLO 2

4-[4-(N-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxid-il)]-butilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol



* N.T.: Utiliza-se a sigla inglesa TLC, significando cromatografia em camada fina.

Colocam-se 1,72 g de 4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c,d*]-indol e 1,01 g de trietilamina em 40 ml de dimetilformamida. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 3,18 g 2-(4-bromobutil)-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido a 15 ml de dimetilformamido e mexe-se, durante 4 horas, a 50°C. Deita-se esta mistura em água e faz-se a extracção com cloreto de metileno. O produto bruto é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 µm) com éster acético:etanol, na proporção de 9:1. Juntam-se as fracções limpas. Adiciona-se ácido clorídrico etéreo, extraí-se o solvente e isola-se a substância, como hidrocloreto sob a forma de um pó.

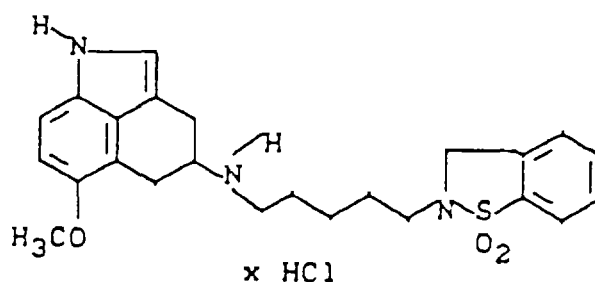
TLC: (gel de sílica 60) éster acético:etanol 9:1

Rf: 0,142

Rendimento: 2,35 g (52,7% da teoria)

EXEMPLO 3

6-metoxi-4-[4-(N-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxidil)]-butilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c,d*]hidrocloreto de indol



Este composto é preparado segundo um processo análogo ao descrito no exemplo 1, no qual 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol e 2-(4-bromobutil)-2,3-dihidro-1,2-benzilotiazol-1,1-dióxido são utilizados como matérias-primas.

Ponto de fusão: 234-237°C

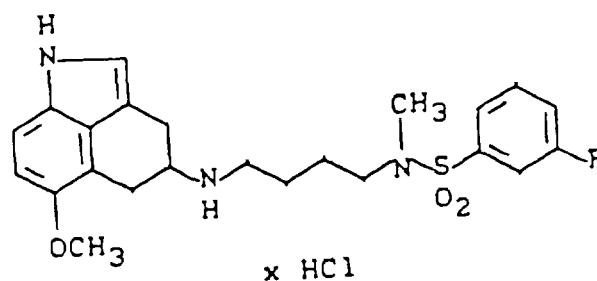
TLC: (gel de sílica 60) toluol:metanol 7:3

Rf: 0,27

Rendimento: 29% da teoria

EXEMPLO 4

6-metoxi-4-[4-(N-4-fluorbenzosulfonil-N-metil)-amidobutil]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]hidrocloreto de indol



Este composto foi preparado segundo um processo análogo ao descrito no exemplo 1, no qual 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol e N-metil-N-(4-bromobutil)-4-fluorbenzosulfonamida são utilizados como

matérias-primas.

Ponto de fusão: 168-170°C

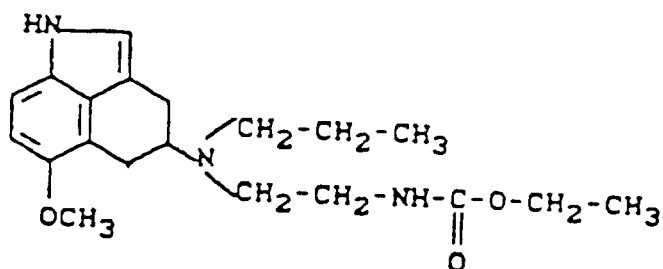
TLC: (gel de sílica 60) toluol/metanol 7:3

Rf: 0,32

Rendimento: 36% da teoria

EXEMPLO 5

6-metoxi-4-[N-propil-N-(etiloxycarbonilaminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 660 mg 6-metoxi-4-[N-propil-N-(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 25 ml de cloreto de metileno. Adicionam-se 5 ml de uma solução aquosa de carbonato de potássio a 50%. Em seguida e a 0°C, adiciona-se, gota a gota, mas mexendo intensamente, uma solução de 236 µl de éster etílico de ácido clorofórmico e 5 ml de cloreto de metileno. Mexe-se esta mistura durante 1 hora

a 0°C. Faz-se a diluição com água e separam-se as fases. Faz-se uma vez mais a extracção utilizando cloreto de metileno. Juntam-se as fases orgânicas, secam-se por meio de sulfato de sódio e filtram-se. Adiciona-se 1,5 g de carvão activo à solução e a mistura é mexida durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, faz-se a filtração e a evaporação, sendo a substância obtida uma resina viscosa.

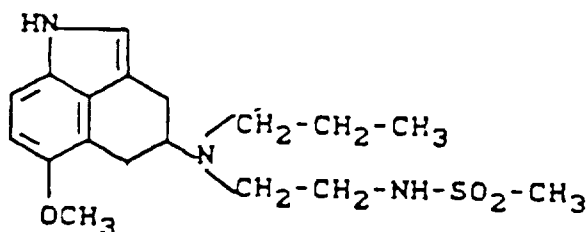
TLC: (gel de sílica 60) éter diisopropílico:etanol 3:2

Rf: 0,606

Rendimento: 540 mg (64% da teoria)

EXEMPLO 6

6-metoxi-4-[N-propil-N-(metilsulfonilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 1,14 g de 6-metoxi-4-[N-propil-N(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol e 553 mg de carbonato de sódio em 40 ml de cloreto de metileno. A temperatura ambiente, adicionam-se, gota a gota,

550 mg de cloreto metano-sulfônico e 5 ml de cloreto de metileno e esta mistura é mexida, durante 4 horas, à temperatura ambiente. Faz-se a diluição com água, separa-se a fase orgânica e faz-se a evaporação. A cromatografia é feita por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com ciclohexano:éster acético na proporção de 1:1. O óleo obtido é cristalizado por meio de éter de petróleo/éter diisopropílico. Obtêm-se cristais incolores.

Ponto de fusão: 118°C

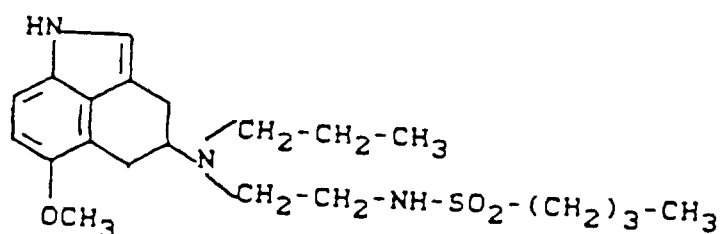
TLC: (gel de sílica 60) éter diisopropílico:etanol 3:2

Rf: 0,617

Rendimento: 930 mg (63,7%) da teoria

EXEMPLO 7

6-metoxi-4-(N-propil-N-(butilsulfonilamidoetil))-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 1,15 g de 6-metoxi-4-[N-propil-N-(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol e 553 mg de carbonato de sódio em 40 ml de cloreto de metileno, 762 mg de cloreto butano-sulfônico são adicionados, gota a gota, à temperatura ambiente e a mistura é mexida durante 4 horas, à temperatura ambiente. Faz-se a diluição com água, separa-se a fase orgânica e evapora-se. A cromatografia é feita por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com ciclohexano:éster acético, na proporção de 1:1. O composto é obtido sob a forma de uma resina viscosa.

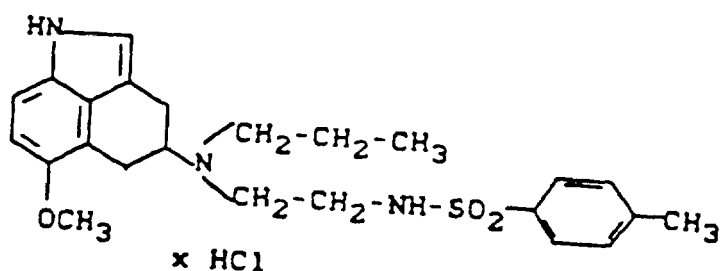
TLC: (gel de sílica 60) ciclohexano:éster acético 1:1

Rf: 0.767

Rendimento: 1,24 g (76,1% da teoria)

EXEMPLO 8

6-metoxi-4-[N-propil-N-(tosilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloreto de indol



Colocam-se 2,32 g de 6-metoxi-4-[4-propil-N-(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-indol com 4,5 ml de solução de carbonato de potássio a 50% em 45 ml de cloreto de metileno. à temperatura ambiente e mexendo com intensidade, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1,7 g de cloreto de tosil e 15 ml de cloreto de metileno. A mistura é mexida durante 3 horas, à temperatura ambiente. Faz-se a diluição com água e cloreto de metileno, separam-se as fases e evapora-se a fase orgânica. A cromatografia é feita por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com éter diisopropílico:etanol, na proporção de 3:2.

O óleo obtido é dissolvido em éter dietílico e adiciona-se a ácido clorídrico etéreo. O solvente é extraído e o hidrocloreto, sob a forma de pó, é seco em alto vácuo a 50°C.

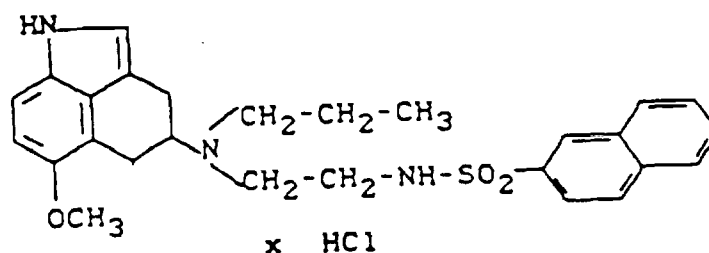
TLC: (gel de sílica 60) éter diisopropílico;etanol 3:2

Rf: 0,708

Rendimento: 2 g (52% da teoria)

EXEMPLO 9

6-metoxi-4-[N-propil-N-(2-naftilsulfonilamidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloreto de indol



Colocam-se 862 mg de 6-metoxi-4-[N-propil-N-(aminoetil)]amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol com 1,5 ml de solução de carbonato de potássio a 50% em 15 ml de cloreto de metileno. Uma solução de 748 mg de 2-cloreto de ácido naftalinosulfônico e 5 ml de cloreto de metileno é adicionada, gota a gota, à temperatura ambiente. A mistura é mexida durante a noite à temperatura ambiente, depois diluída com água e cloreto de metileno e a fase orgânica é separada. O produto bruto é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com ciclohexano:éster acético, na proporção de 1:1. O produto é dissolvido em éster acético, depois, o sal é precipitado com ácido clorídrico etéreo. A mistura é diluída com éter e aspirada. O composto obtido é hidrocloreto sob a forma de pó.

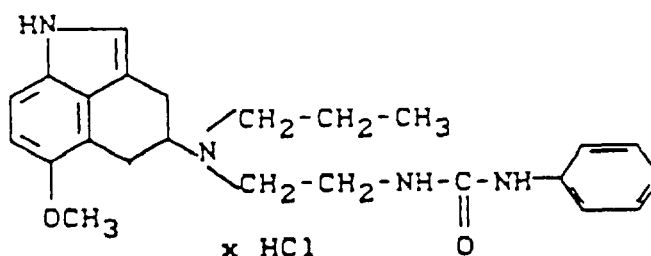
TLC: ciclohexano:éster acético 1:1

Rf: 0,307

Rendimento: 910 mg (59,1% da teoria)

EXEMPLO 10

6-metoxi-4-[N-propil-N-(1-fenilureidoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 1,18 g de 6-metoxi-4-[N-propil-N-(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 20 ml de cloreto de metileno. Adicionam-se algumas gotas de trietilamina e 420 mg de isocianato de fenilo são adicionados, gota a gota, à temperatura ambiente. A mistura é mexida, durante a noite, à temperatura ambiente e evaporada. O resíduo é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com éster acético:etanol, na presença de 9:1. O resíduo é dissolvido em éter dietílico e o sal é precipitado com ácido clorídrico etéreo.

Obtém-se a substância como hidrocloreto sob a forma de pó.

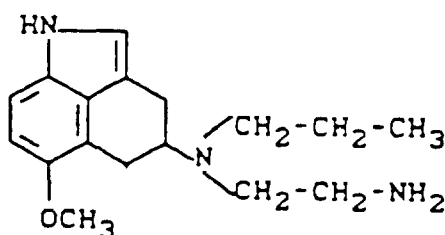
TLC: (gel de sílica 60) éster acético:etanol 9:1

Rf: 0,176

Rendimento: 760 mg (42% da teoria)

EXEMPLO 11

6-metoxi-4-[N-propil-N-(aminoetil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



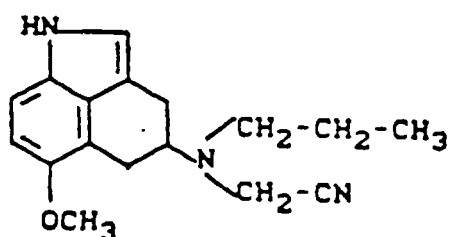
Colocam-se 3,44 g de hidreto de alumínio e lítio em 50 ml de éter dietílico absoluto e a mistura é aquecida até ao refluxo. Uma solução de 6,4 g de 6-metoxi-4-[N-propil-N-(cianometil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 75 ml de éter dietílico absoluto é adicionada, gota a gota, e a mistura é mexida, durante 4 horas, sob refluxo. Em seguida, é cuidadosamente decomposta com água e aspirada. O resíduo é fervido duas vezes com éster acético. Juntam-se as fases orgânicas e faz-se a evaporação. O produto pode ser cristalizado a partir do resíduo oleoso, utilizando éter de petróleo:éter diisopropílico. Obtem-se um pó incolor.

Ponto de fusão: 146-147°C

Rendimento: 4,6 g (70,8% da teoria)

EXEMPLO 12

6-metoxi-4-[N-propil-N-(cianometil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c,d]indol



7,2 g de 6-metoxi-4-propilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol são postos em reacção em 150 ml de metiletilcetona a 70°C com 11,5 g de cloroacetoni-trilo, na presença de 20,7 g de carbonato de potássio e 1 g de iodeto de potássio. A reacção termina ao fim de 3,5 - 4 horas. A mistura é filtrada e evaporada. O produto bruto é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (63-200 μ m) com ciclohexano:éster acético, na proporção de 1:1. A substância que se obtém é como um óleo viscoso.

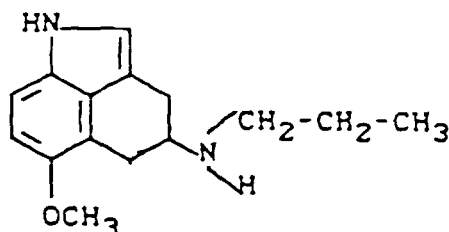
TLC: (gel de sílica 60) ciclohexano:éster acético 1:1

Rf: 0,477

Rendimento: 8 g (94% da teoria)

EXEMPLO 13

6-metoxi-4-propilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 1,25 g de 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 40 ml de metanol. Adicionam-se 265 μ l de ácido acético glacial e 492 mg de hidreto de cianoboro e sódio e aquece-se a mistura a 60°C. A esta temperatura, adicionam-se, gota a gota, 440 μ l de propionaldeído, durante 30 minutos. A mistura é mexida, durante 1 hora, a 60°C e, depois, evaporada. Passa-se o residuo para cloreto de metileno e lava-se uma vez com água. A fase orgânica é evaporada, o residuo é posto em ester acético e mexido durante 10 minutos com solução de hidróxido de sódio de 5 molaes. Separa-se a fase orgânica, faz-se a extracção, uma vez mais, com éster acético e evapora-se. O residuo é cromatografado por meio de gel de silica 60 (40-63 μ m) com éter diisopropilico: etanol 3:2. O produto obtido é um óleo viscoso.

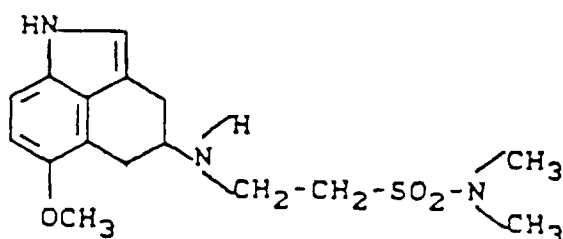
TLC: (gel de silica 60) éter diisopropilico : etanol 3:2

Rf: 0,204

Rendimento: 800 mg (53% da teoria)

EXEMPLO 14

6-metoxi-4-(dimetilsulfamoiletil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c,d]indol



Coloca-se 1 g de 6-metoxi-4-oxo-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol com 5 g de peneiro molecular (4 A) em 30 ml de metanol. Adicionam-se 2,3 g de ácido acético e a mistura é arrefecida a 0°C. Em seguida, adiciona-se 1,14 g de 2-dimetilsulfamoiletilamina e mexe-se, durante 30 minutos, a 0°C. Deixa-se chegar à temperatura ambiente e adiciona-se 1,3 g de hidreto de cianoboro de sódio e agita-se durante 4 horas à temperatura ambiente. Depois, filtra-se e evapora-se. Passa-se o resíduo para éster acético, adiciona-se solução de hidróxido de sódio a 20% e a mistura é mexida durante 15 minutos. Separam-se as fases, lava-se a fase aquosa com éster acético e evaporam-se as fases orgânicas combinadas. A cromatografia é feita por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com diisopropilamina:etanol, na proporção de 4:1, como solvente. A substância obtida é como um óleo viscoso.

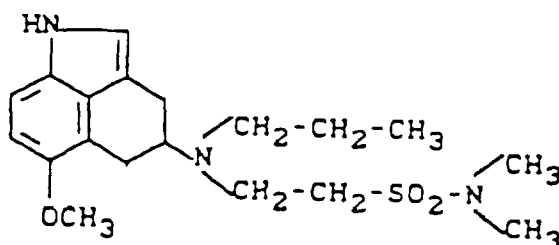
TLC: (gel de sílica 60) éster acético:etanol 9:1

Rf: 0,189

Rendimento: 400 mg (24% da teoria)

EXEMPLO 15

6-metoxi-4-[N-propil-N-(dimetilsulfamoiletil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 362 mg de 6-metoxi-4-(dimetilsulfamoiletil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em ~~7,5 ml~~ de metanol. Adicionam-se 480 mg de ácido acético glacial e 93 mg de propionaldeído. Em seguida, adicionam-se 270 mg de hidreto de cianoboro e sódio e mexe-se, durante 2 horas, à temperatura ambiente. A seguir à evaporação, passa-se o resíduo para éster acético, adiciona-se solução de hidróxido de sódio a 20% e mexe-se durante 10 minutos. A fase de éster acético é separada e extraída por meio de ácido clorídrico 3 N. A fase de ácido clorídrico passa a alcalina e é extraída, várias vezes, utilizando-se éster acético. Evapora-se a fase orgânica e faz-se a cromatografia da mesma por meio de gel de sílica 60 (63-200 μ m) com éster acético. O produto obtido é novamente cromatografado por meio de gel de sílica 60 (63-200 μ m), utilizando um gradiente de ciclohexano/éster acético com adição de um pouco de trietilamina. O produto obtido é dissolvido em éter e o hidrocloreto é precipitado com ácido clorídrico etéreo. Obtém-se um produto sólido higroscópico, incolor.

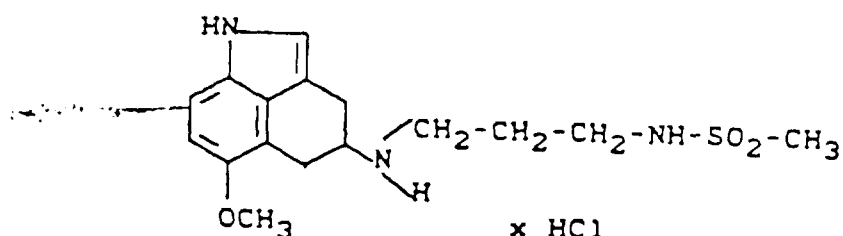
TLC: (gel de sílica 60) éster acético

Rf: 0,466

Rendimento: 125 mg (28,1% da teoria)

EXEMPLO 16

6-metoxi-4-(metilsulfonilamidopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]-hidrocloreto de indol



500 mg de carvão de paládio (10%) são pre-hidrogenados em 20 ml de metanol e 5 ml de metanol/ácido clorídrico ($1 \text{ mol} \times 1^{-1}$). Adiciona-se uma solução de 1,2 g de 6-metoxi-4-[N-benzil]-N-(metilsulfonilamidopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 40 ml de metanol e a mistura é hidrogenada até estar completa a absorção de hidrogénio. A solução é filtrada do catalizador, neutralizada e evaporada. O resíduo é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 μm) com éster acético:etanol, na proporção de 9:1. As fracções limpas são combinadas, adiciona-se-lhes ácido clorídrico etéreo e o solvente é extraído à temperatura

ambiente. O composto obtido é hidrocloreto sob a forma de pó.

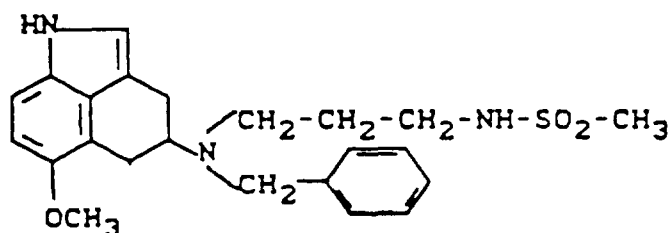
TLC: (gel de sílica 60) éter diisopropílico:etanol 3:2

Rf: 0,274

Rendimento: 557 mg (53,3% da teoria)

EXEMPLO 17

6-metoxi-4-[N-benzil-N-(metilsulfonilamidopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 1,7 g de 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(aminopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol e 672 mg de carbonato de potássio em 50 ml de cloreto de metileno. Uma solução de 613 mg de cloreto metano-sulfônico e 10 ml de cloreto de metileno e adicionada, gota a gota, à temperatura ambiente, e a mistura é mexida, durante a noite, à temperatura ambiente. Em seguida, procede-se à filtração e à concentração num evaporador rotativo. O resíduo é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com ciclohe-

xano:éster acético, na proporção de 1:1. Obtêm-se cristais com um ponto de fusão de 132-133°C.

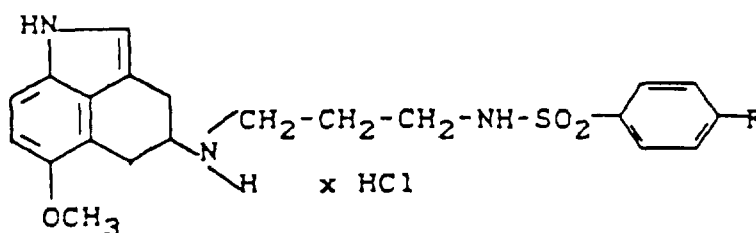
TLC: (gel de sílica 60) ciclohexano:éster acético 1:1

Rf: 0,182

Rendimento: 1,2 g (57,7% da teoria)

EXEMPLO 18

6-metoxi-4-(4-fluorofenilsulfonilamidopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]hidrocloreto de indol



800 mg de carvão de paládio (10%) são pré-hidrogenados em 25 ml de metanol e 6,5 ml de metanol/ácido e 6,5 ml de metanol/ácido clorídrico (1 mol x 1⁻¹). Adiciona-se uma solução de 1,6 g de 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(4-fluorfenilsulfonilamidopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 25 ml de metanol e a mistura é hidrogenada até se ter completado a absorção do hidrogênio. A solução é filtrada do catalizador, neutralizada e evaporada. O resíduo

é cromatografado por meio de gel de sílica 60 (40-63 um) com éster acético: etanol, na proporção de 9:1. O produto é colo-
cado em eter e o sal é precipitado, utilizando ácido clori-
drico etéreo.

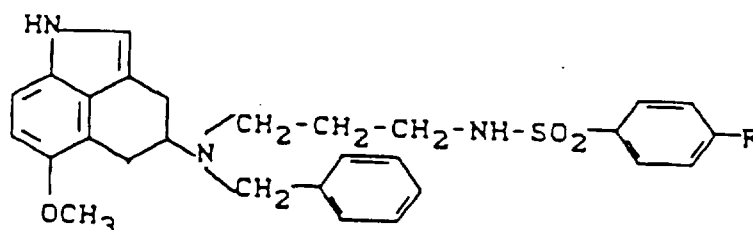
TLC: (gel de sílica 60) éter diisopropílico: etanol 3:2

Rf: 0,481

Rendimento: 840 mg (58,7% de teoria)

EXEMPLO 19

6-metoxi-4-[N-benzil-N-(4-fluorfenilsulfonilamidopropil)]-ami-
no-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 12,5 g de 6-metoxi-4-
[N-benzil-N-(aminopropil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo
[c,d]indol e 470 mg de carbonato de potássio em 30 ml de clo-
reto de metileno. Uma solução de 750 mg de cloreto 4-fluor -
benzenosulfônico em 5 ml de cloreto de metileno é adicionada
gota a gota, à temperatura ambiente, e a mistura é mexida,
durante a noite, à temperatura ambiente. Depois, faz-se a di

luição com água e cloreto de metileno, separa-se a fase orgânica e evapora-se. O produto bruto é cromatografado com ciclohexano: éster acético, na proporção de 7:3, por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m). A substância é obtida sob a forma de resina viscosa.

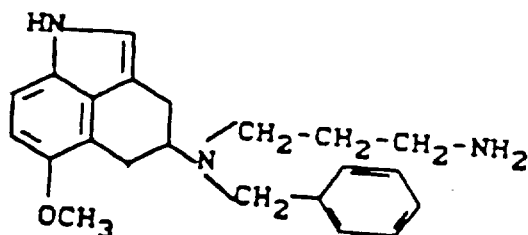
TLC: (gel de sílica 60) ciclohexano: éster acético 7:3

Rf: 0,172

Rendimento: 12,5 g (72,5% da teoria)

EXEMPLO 20

6-metoxi-4-(N-benzil-N-aminopropil)-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 882 mg de hidreto de alumínio e lítio, sob argônio, em 150 ml de éter dietílico absoluto. Em refluxo, é adicionada, gota a gota, uma suspensão de 2 g de 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(2-cianoetil)-amino-1,2,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 50 ml de éter dietílico absoluto. A mistura é mexida, durante 4 horas, em reflu

xo, e, depois, arrefecida, até à temperatura ambiente. A de -
composição é feita com 8 ml de éster acético, 1 ml de água e
2 ml de solução de hidróxido de potássio a 15%. Faz-se a fil-
tração por sucção e lava-se o residuo, três vezes, com éster
acético. A água-mãe é evaporada e o residuo obtido é cromato-
grafado por meio de gel de silica 60 (40-63 μ m) com metanol :
trietilamina, na proporção de 95:5. A substância é obtida sob
a forma de um óleo viscoso.

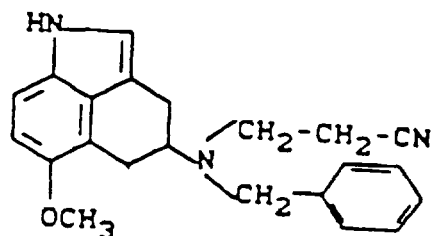
TLC: (gel de silica 60) metanol: trietilamina 95 : 5

Rf: 0,186

Rendimento: 1,35 g (66,5% da teoria)

EXEMPLO 21

6-metoxi-4-[benzil-N-(2-cianoetil)1-amino-1,3,4,5-tetrahi-
drobenzo[c,d]indol



2,05 g de 6-metoxi-4-benzilamino-
1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol e 1,86 g de acrilonitrilo
e 25 mg de acetato de cobre (II) são mexidos, durante 12 ho-

ras, sob refluxo. A mistura de reacção é cromatografada com ciclohexano : éster acético, na proporção de 7 : 3, por meio de gel de sílica 60 (63-200 μm). Obtem-se um pó incolor com um ponto de fusão de 126 C.

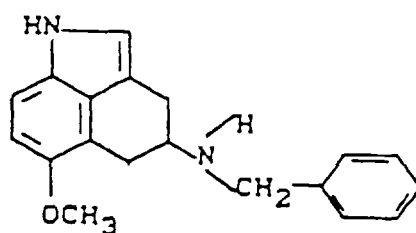
TLC: (gel de sílica 60) ciclohexano : éster acético 1:1

Rf: 0,445

Rendimento: 2,05 g (84,7% da teoria).

EXEMPLO 22

6-metoxi-4-benzilamino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol



Colocam-se 2 g de 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c,d]indol em 75 ml de metanol. Adicionam-se 450 μl de ácido acético e 800 mg de hidreto de cianoboro e sódio; aquece-se esta mistura a 60°C e 1,12 g de benzaldeído são adicionados, gota a gota, durante 30 minutos. A mistura é mexida durante 1 hora a 60°C e, depois, evaporada. O residuo é colocado em ácido acético e mexido, duran

te 10 minutos, com solução de hidróxido de sódio a 20%. A fase orgânica é separada e evaporada. O residuo é dissolvido em cloreto de metileno, misturado com carvão activo e mexido, durante 1 hora, à temperatura ambiente. A solução é filtrada e evaporada. Os cristais castanhos obtidos são cromatografados por meio de gel de sílica 60 (40-63 μ m) com éster acético : etanol, na proporção de 9:1.

Obtem-se um pó cristalino com um ponto de fusão de : 143-144°C.

TLC: éster acético : etanol 9:1

RF: 0,359

Rendimento: 2,05 g (70,2% da teoria)

EXEMPLO DE APLICAÇÃO

EXEMPLO 23

Afinidade com o receptor 5-HT₁

No quadro 1 é apresentada, como exemplo, a grande afinidade dos compostos de acordo com o invento com os receptores de 5-hidroxitriptamina do sub-tipo 1. Os valores indicados são dados que foram determinados a partir de estudos de ligação do receptor com preparações da membrana do hipocampo de vitela. Para isto, utilizou-se 3H-serotonina como um ligante marcado radioactivamente.

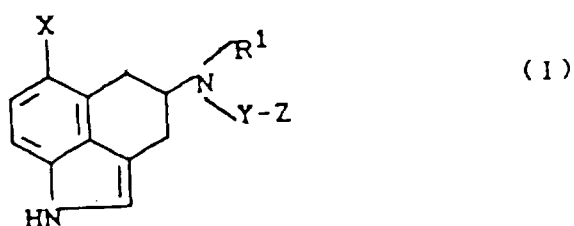
QUADRO I

Composto do Exemplo No.	Ki (nmol/l)
1	2
2	2
5	1
6	6
8	1
9	2
15	8
18	0,7

Além de tudo isto, analisaram-se também as propriedades antidepressivas dos compostos. Com este fim, verificou-se a influência dos compostos no chamado comportamento de "behavioral despair" segundo Porsolt e outros, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 229, 327 (1977). A título de exemplo, os compostos de acordo com os exemplos 3,4,7 e 13 apresentam efeitos positivos.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c,d]indoles da fórmula



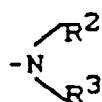
R¹ - representa H, alquilo, aralquilo, heteroarilalquilo,

X - H, OCH₃, OH, SCH₃, halogénio, CN ou CONH₂

Y - representa uma cadeia alquilenos linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono

e

Z - representa ciano ou um grupo da fórmula



-OR⁴, -SOₘR⁵, -COOR⁶, -CONR⁷R⁸

onde

R⁴ - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbo-

nilo ou aralcoxicarbonilo,

R^5 - representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, onde os radicais arilo podem ser substituídos, até 3 vezes, por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi, iguais ou diferentes, ou por um grupo de fórmula $-NR^7R^8$,

R^6 - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo, ou aralquilo,

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,

m - representa um número 0, 1 ou 2

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, onde os radicais arilo podem ser substituídos por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi ou trifluorometilo, ou

- representam um grupo de fórmula $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$,

em que

R^9 - significa hidrogénio ou

- um grupo NHR^{11} , ou

- significa alquilo ou alcoxi, ou

- significa arilo, aralquilo, aralcoxi ou heteroarilo, onde os referidos radicais podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino alquilamino ou dialquilamino, iguais ou diferentes,

R^{10} - significa alquilo, que pode ser substituído por halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi ou alcoxicarbonilo, ou

- significa arilo, aralquilo ou heteroarilo, onde os referidos radicais podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluoro-

metilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino, ou dialquilamino, iguais ou diferentes, ou

- significa um grupo NR^7R^8

em que

R^7 e R^8 têm o significado atrás referido

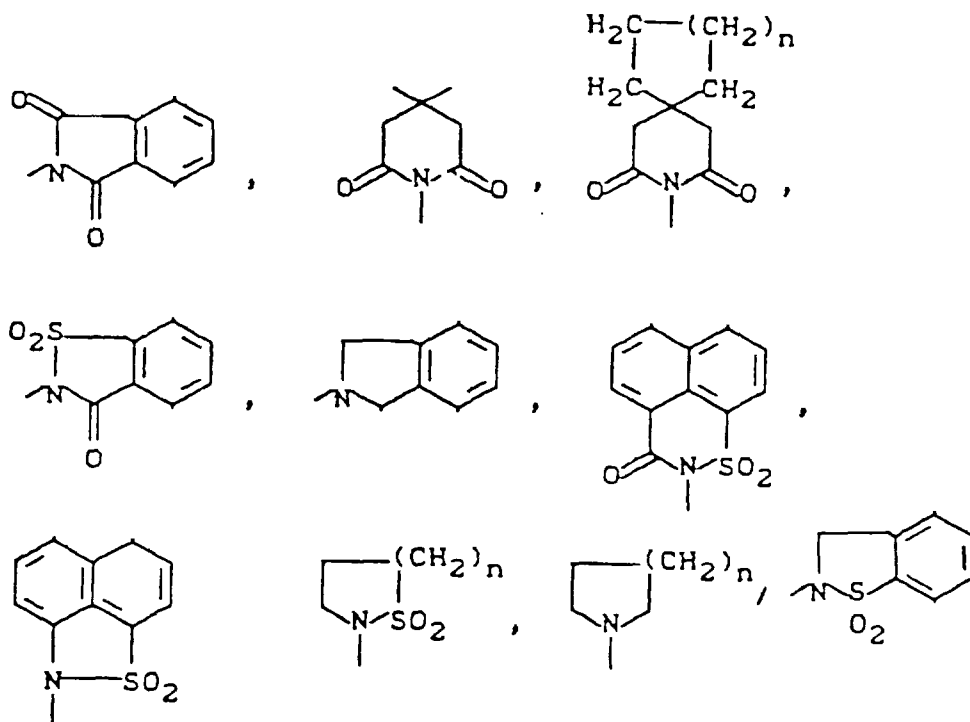
e

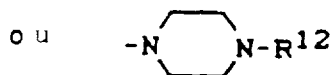
R^{11} - significa alquilo que é, eventualmente, substituído por ciano, halogênio, trifluorometilo ou trifluorometoxi, ou

- significa arilo, aralquilo ou heteroarilo, onde os radicais arilo podem ser substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogênio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, iguais ou diferentes,

ou onde

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto formam um composto heterociclico da série que consiste em:





onde

n - significa um número 1 ou 2

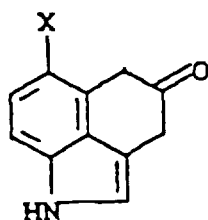
e

R¹² - representa acilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, tolilsulfonilo, benzilsulfonilo, carbamoilo ou sulfamoilo

e dos seus sais,

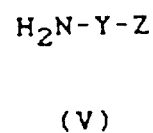
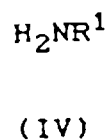
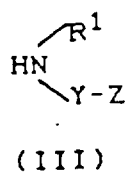
caracterizado por:

a) se aminor, redutivamente, cetonas da fórmula (II):



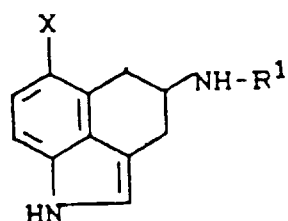
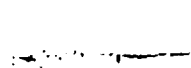
(II)

na qual X tem o significado atrás referido, com aminas das fórmulas (III), (IV) ou (V)



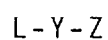
nas quais R^1 , Y e Z têm o significado atrás referido;

b) se fazer compostos da fórmula geral (VI)



(VI)

na qual R^1 e R^2 têm o significado atrás referido, com os agentes de alquilação da fórmula (VII)



(VII)

na qual Y e Z têm o significado atrás referido e L significa um grupo separável usual em agentes de alquilação,

ou se alquilar redutivamente os referidos compostos de fórmula (VI) com aldeídos da fórmula (VIII)

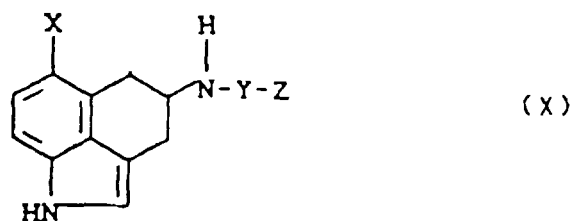


onde Z tem o significado acima referido e Y^1 é uma cadeia de alquilenos, reduzida a um grupo de metileno, ou se fazer reagir os referidos compostos da fórmula (VI) com derivados de ácidos reactivos da fórmula geral (IX)



na qual Y^1 e Z têm o significado atrás referido e M significa um grupo separável usual nos agentes de acilação, tais como cloro, bromo, alcoxi, ariloxi, imidazolilo, tiazolilo, metanossulfoniloxi ou alcóxicarboniloxi e se reduzir as amidas de ácido obtidas cataliticamente, até se obter compostos da fórmula (I) com peróxido de hidrogénio ou como hidretos complexos de metal;

c) se alquilar compostos da fórmula (X)



na qual X, Y e Z têm o significado atrás referido, com agentes de alquilação da fórmula (XI)



na qual R^1 e L têm o significado atrás referido, ou se alquilar, redutivamente, os referidos compostos da fórmula (X) com aldeídos da fórmula (XII)



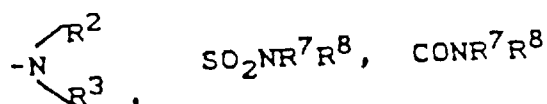
na qual R^{13} é um radical R^1 , encurtado de um grupo de metileno, ou se fazer reagir os referidos compostos de fórmula (X) com derivados de ácido reactivos da fórmula geral (XIII)



na qual R^{13} e M têm o significado atrás referido e se reduzir as amidas de ácido obtidas, cataliticamente, até se obter compostos da fórmula (I), com peróxido de hidrogénio ou com hidretos complexos de metal.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indoles, em que

- R¹ - representa H, C₁-C₄-alquilo ou benzilo,
- X - representa H, OCH₃, OH, SCH₃, F, Cl, Br, CN ou CONH₂,
- Y - representa uma cadeia alquilenos, linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono e
- Z - representa ciano, ou
- representa um grupo da fórmula



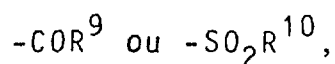
em que

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e

- representam hidrogênio, alquilo inferior, fenilo, benzilo ou fenetilo,

R² e R³ são iguais ou diferentes e

- representam hidrogênio, alquilo inferior, fenilo ou benzilo, onde os radicais de fenilo podem ser substituídos por flúor, cloro, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo, ou
- representam um grupo da fórmula



em que

- R^9 - significa hidrogénio ou um grupo NHR^{11} , ou
- significa alquilo inferior ou alcoxi inferior, ou
 - significa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isozazolilo ou isotiazolilo, cada um dos quais pode, eventualmente, ser substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino,

R^{10} -significa alquilo inferior que pode, eventualmente, ser substituído por ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo ou alcóxicarbonilo inferior, ou

- significa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo, pirimidilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo, cada um dos quais pode, eventualmente, ser substituído, por alquilo inferior, alcoxi inferior, ~~flúor~~, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino, ou

significa um grupo NR^7R^8 ,

em que

R^7 e R^8 têm o significado atrás referido

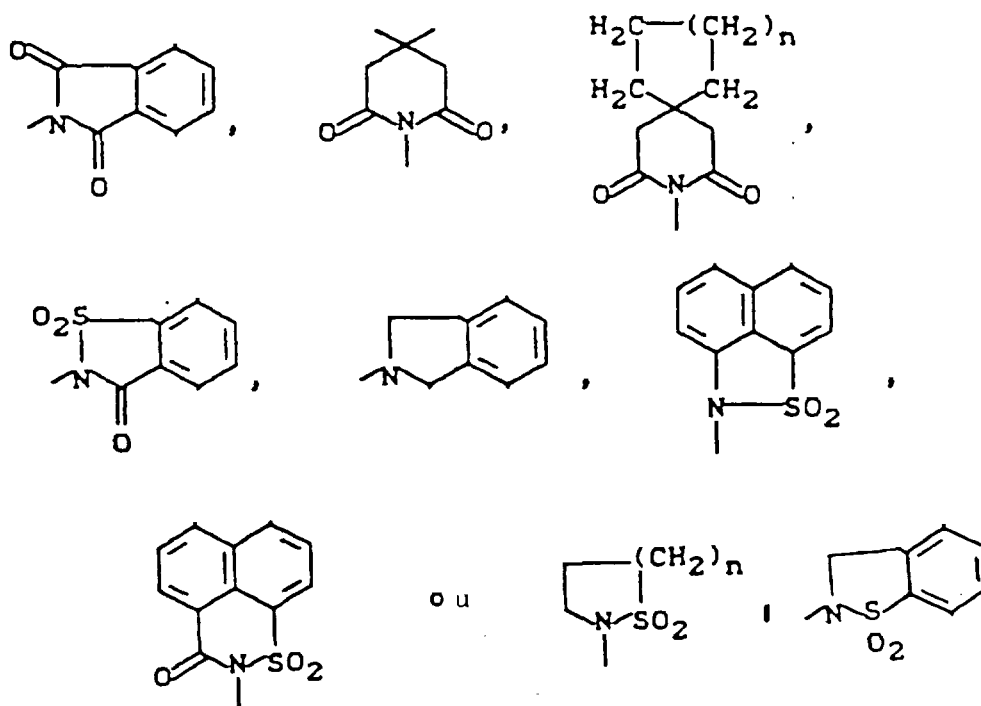
e

R^{11} - significa alquilo inferior, que é, eventualmente, substituído por ciano, flúor, cloro ou bromo, ou

- significa fenilo, benzilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo, cada um dos quais é, eventualmente, substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino,

ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de hidrogénio, formam um composto heterocíclico da série



em que

n - significa um número 1 ou 2 e os seus sais.

3ª. - Processo, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por se preparar 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indole,

em que

R¹ - representa hidrogénio, metilo, etilo, npropilo ou benzilo,

X - representa H, OCH₃, OH, SCH₃, F, Cl, CN, CONH₂,

Y - representa uma cadeia linear de alquilenos, contendo 2 a 4

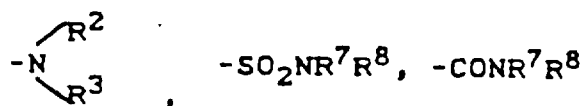


átomos de carbono

e

Z - representa ciano, ou

- representa um grupo da fórmula



em que

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou butilo terc.,

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo, terc., ou
- representam fenilo, que é, eventualmente, substituído por flúor, cloro, metilo ou metoxi, ou
- um grupo $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$,

em que

R^9 - significa hidrogénio ou um grupo NHR^{11} , ou

- significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ou

- significa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo ou isoquinolilo, cada um dos quais é, eventualmente substituído por metilo, metoxi, fluor ou cloro,

- R^{10} - significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou isobutilo, cada um dos quais é eventualmente, substituído por flúor, cloro, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo ou isobutoxycarbonilo, ou
- significa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo ou isoquinolilo, cada um dos quais é, eventualmente, substituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, flúor ou cloro, ou
 - significa um grupo NR^7R^8

em que

R^7 e R^8 têm o significado atrás referido

e

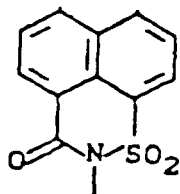
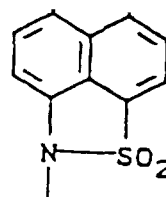
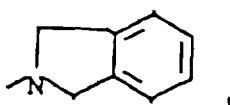
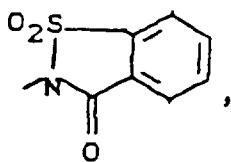
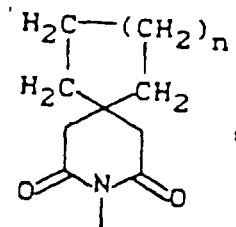
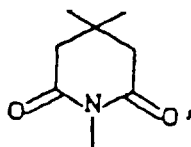
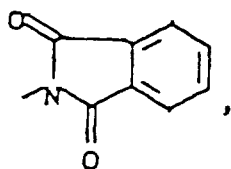
R^{11} - significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo ou isohexilo, cada um dos quais é, eventualmente, substituído por flúor ou cloro, ou

- significa fenilo ou benzilo, cada um dos quais pode ser substituído por flúor, cloro, metilo ou metoxi,

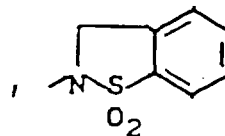
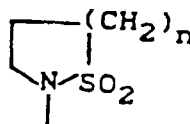
ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de hidrogénio, formam um composto heterocíclico da série

[Handwritten signature]



ou



em que

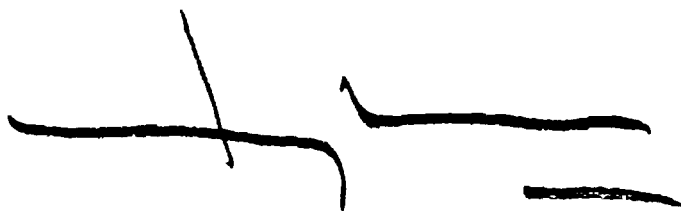
n - significa um número 1 ou 2
e os seus sais.

4ª. - Processo para a preparação de um medicamento caracterizado por se incluir no referido medicamento 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indoles, de acordo com a reivindicação 1, juntamente com excipientes e solventes farmacêuticamente adequados.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se incluir no referido medicamento 0,5 a 90% de peso de 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indoles, relativamente à mistura total.

6ª. - Método para a utilização de 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c,d]indole, de acordo com a reivindicação 1, para o tratamento de doenças, nomeadamente para o tratamento de perturbações do sistema nervoso central, caracterizado por se administrar a um paciente o referido composto de fórmula I, sendo a gama de dosagem de 0,001 a 20 mg/kg de peso corporal, de preferência de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal.

Lisboa, 15 de Março de 1989



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