

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97100

REQUERENTE: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG., alemã, industrial, com sede em, D-
6100 Darmstadt, República Federal da Alemanha.

EPÍGRAFE: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE INDOL

INVENTORES: HENNING BÜTTCHER, CHRISTOPH SEYFRIED, KLAUS-
-OTTO MINCK e HANS-PETER WOLF.

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

Prioridade da república Federal da Alemanha em 24 de Março
de 1990 sob o N.º P 40 09 565.7

*Wifama*²

R E S U M O

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de derivados de indol, nomeadamente, de 3-(3-indolil)-quinuclidinas de fórmula geral I

Ind-R (I)

na qual

os símbolos Ind e R possuem as significações referidas na reivindicação 1, e dos seus sais de adição de ácido, que compreende a reacção entre um composto de fórmula geral II

Ind-H (II)

com 3-quinuclidina ou com um seu sal e, caso se pretenda, a redução do derivado de 2,3-desidro-3-quinuclidinilo assim obtido e/ou se proceder à eliminação de grupos de protecção eventualmente presentes e/ou à troca dum grupo indolilo por outro e/ou à transformação do composto de fórmula I assim obtido num seu sal de adição de ácido por reacção com um ácido.

Os compostos de fórmula I, assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis, podem ser utilizados como psicofármacos.

O objecto da invenção consiste em novos derivados de 3-(3-indolil)-quinuclidina de fórmula geral I

3
Wifama

Ind-R

(I)

na qual

Ind significa um grupo 3-indolilo insubstituído ou um grupo 3-indolilo monossubstituído, dissubstituído, trissubstituído ou tetrassubstituído por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, hidroxí, hidroximetilo, ariloxi com 6 a 10 átomos de carbono, aralquiloxi com 7 a 11 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 5 átomos de carbono, aroiloxi com 6 a 10 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi com 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfoniloxi com 6 a 10 átomos de carbono, carboxi, alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono e/ou metilenodioxí; e

R significa 3-quinuclidinilo ou 2,3-desidro-3-quinuclidinilo,

e os seus sais.

A invenção tem como objectivo proporcionar novos compostos que possam ser aplicados na preparação de medicamentos.

A Requerente descobriu que as referidas substâncias possuem propriedades farmacológicas valiosas com boa compatibilidade. Esta actividade permite a aplicação das citadas substâncias no tratamento de doenças que são caracterizadas por um excesso de serotonina na circulação ou por uma sobrefunção serotónica. A sua aplicação enquadra-se em especial no tratamento de psicoses, náuseas e perda de consciência (como ocorre, por exemplo, no tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico das doenças cancerosas), de demência ou de outras doenças cognitivas, das cefaleias e das doenças provocadas por fobias.

Além disso, inclui-se a aplicação como ansiolítico, como anti-agressivo, antidepressivo e analgésico. Em pormenor, os compostos antagonizam o efeito da serotonina em receptores de 5- HT_3 , como por exemplo o reflexo de von Bezold-Jarisch provocado pela serotonina (para a metodologia veja-se J. Pharm. Pharmacol. 40, (1980), 301-302 e Nature 316 (1985), 126-131). Além disso, os novos compostos expulsam do córtex endorrenal das ratazanas a substância ^3H -GR65630 do tecido homogéneo, conhecido como ligando de ^3H - HT_3 selectivo (ver Europ. J. Pharmacol. 159 (1989), 157-164).

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem, portanto, ser utilizados como substâncias activas para medicamentos e também como produtos intermediários para a preparação de outras substâncias activas usadas como fármacos.

Descrevem-se compostos semelhantes em J. Org. Chem. 40, 2525-2529 (1975), J. Org. Chem. 38, 3004-3011 (1973) e J. Org. Chem. 33, 487-490 (1968). Em todos estes casos, no entanto, não se indicam nenhuns efeitos farmacológicos.

No radical Ind alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, tem preferivelmente a significação de metilo e ainda também etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo ou terc.-butilo. Alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono significa preferivelmente metoxi e ainda também etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi ou terc.-butoxi, aciloxi com 1 a 5 átomos de carbono preferivelmente formiloxi ou acetiloxi, propanoiloxi, n-butanoiloxi, isobutanoiloxi ou pivaloiloxi. Alquilsulfoniloxi com 1 a 4 átomos de carbono tem, de preferência, a significação de metanossulfoniloxi. Ariloxi com 6 a 10 átomos de carbono significa de preferência feniloxi. Aralquiloxi com 7 a 11 átomos de carbono significa, de preferência,

benziloxi, Aroiloxi com 6 a 10 átomos de carbono significa de preferência benzoiloxi.

Preferencialmente, o radical Ind significa um grupo 3-indolilo insubstituído ou monossubstituído ou dissubstituído. No caso de Ind significar um grupo 3-indolilo substituído, ele é substituído, de preferência, nas posições 2, 5 e/ou 6 e/ou é alquilado na posição 1. Em pormenor, Ind significa, de preferência, 3-indolilo, 5-benziloxi-3-indolilo, 5-hidroxi-3-indolilo e 5-metoxi-2-metil-3-indolilo. O radical R tem, de preferência, a significação de 3-quinuclidinilo.

É além disso, objecto da invenção um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, assim como dos seus sais, caracterizado pelo facto de se fazer reagir compostos de fórmula geral II

Ind-H

(II)

na qual Ind tem as significações acima indicadas, com 3-quinuclidinona ou um dos seus sais, para se obter o derivado de 2,3-desidro-3-quinuclidinilo (fórmula I, R = 2,3-desidro-3-quinuclidinilo) e, caso assim se pretenda, se reduzir o composto assim obtido para a obtenção do composto de 3-quinuclidinilo (fórmula geral I, R = 3-quinuclidinilo), e/ou se transformar um composto, que aliás corresponde à fórmula geral I mas que contém, no lugar de um ou vários átomos de H, um grupo de protecção eliminável, por meio da eliminação deste grupo de protecção, num composto de fórmula geral I, e/ou se transformar, num composto de fórmula geral I, um radical Ind num outro radical Ind e/ou se transformar uma base de fórmula geral I, por tratamento com um ácido, num de seus sais e/ou se libertar, de um sal duma base de fórmula I, o citado composto por meio da reacção com uma base forte.

A preparação do composto de fórmula geral I realiza-se em geral de acordo com processos em si conhecidos, conforme se encontram descritos na literatura técnica (por exemplo, J. J. March, "Advanced Organic Chemistry", 3ª. edição, John Wiley & Sons, New York, ou Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), e nomeadamente nas condições reaccionais que são conhecidas e apropriadas para as mencionadas reacções. Neste caso, podem-se utilizar as variantes em si conhecidas e que não são referidas com mais pormenores na presente memória descritiva.

As substâncias de partida para o processo reivindicado podem ser preparadas também "in situ", se assim se desejar, sem serem isoladas da mistura reaccional mas que se fazem reagir imediatamente a seguir à sua preparação para se obter um composto de fórmula geral I.

A preparação de um composto de fórmula geral I (R = D, 3-desidro-3-quinuclidinilo) realiza-se preferivelmente, fazendo reagir um composto de fórmula geral II e 3-quinuclidinona ou um seu sal, quer num meio básico, quer num meio ácido, a uma temperatura compreendida entre 40 e 120°C. O tempo reaccional está compreendido, de preferência, entre 2 e 60 horas.

No caso de se empregar um meio alcalino, utiliza-se vantajosamente um dissolvente orgânico inerte miscível com água em conjunto com uma solução aquosa de KOH; dissolventes orgânicos especialmente preferidos são os alcanóis inferiores, tais como metanol ou etanol.

Para a reacção em meio ácido, serve, de preferência, uma mistura de um ácido orgânico miscível com água e uma solução aquosa de um ácido inorgânico; os ácidos orgânicos especialmente preferidos são os ácidos carboxílicos inferiores, como o ácido

Wifama

acético; como ácido inorgânico, prefere-se o ácido fosfórico.

Em seguida, pode-se reduzir o composto de fórmula geral I assim obtido (R = 2,3-desidro-3-quinuclidinilo), se assim se desejar, para se obter o respectivo composto de fórmula geral I (R = 3-quinuclidinilo). Para a redução é apropriada a hidrogenações catalítica, de preferência, com um catalisador de metal nobre tal como óxido de platina ou paládio sobre carvão, num dissolvente inerte como metanol, etanol, tetra-hidrofurano (THF) ou acetato de etilo, a temperaturas compreendidas entre 0 e 150°C, preferivelmente, entre 10 e 80°C, e a pressões compreendidas entre 1 e 200, de preferência, entre 1 e 10 bar.

A hidrogenação da ligação dupla também pode realizar-se por meio de diborano em THF. O diborano pode ser preparado "in situ", a partir de boro-hidrogeneto de sódio e do complexo de éter-trifluoreto de boro.

Os composto de fórmula geral I (R = 3-quinuclidinilo) contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico. Eles podem, portanto, existir sob a forma de racematos; no caso de haver diversos átomos de carbono assimétricos, também podem estar sob a forma de misturas de diversos racematos assim como sob diferentes formas opticamente activas.

Os compostos de fórmula geral II são parcialmente conhecidos; os compostos não conhecidos podem ser preparados facilmente por analogia com os compostos conhecidos. Assim, por exemplo, os compostos N-acilados ou O-acilados podem ser obtidos a partir de precursores não acilados por reacção com anidridos de ácidos, por exemplo, anidrido acético, no seio de dissolventes orgânicos básicos, por exemplo, piridina.

Wifano

Além disso, podem-se obter a partir de compostos, que aliás correspondem à fórmula I mas que, em lugar de um ou vários átomos de hidrogênio, contêm um grupo de protecção eliminável, em especial, um grupo de protecção eliminável por hidrogenólise como benziloxi, separando este grupo por meio de hidrogenação catalítica, em que se obtêm os compostos de fórmula geral I. Além disso, em compostos especiais, que aliás correspondem à fórmula geral I, mas que contêm, em lugar de um ou vários átomos de hidrogênio, um grupo protector que pode ser eliminado por solvólise, como acilo (por exemplo, acetilo) ou sulfonilo (por exemplo metanossulfonilo ou toluenossulfonilo), podem-se solvolisar estes grupos para se obterem compostos de fórmula geral I, em especial, hidrolisar.

As substâncias de partida para a solvólise podem ser obtidas, por exemplo, por reacção de 1-Z-Ind-H com 3-quinuclidinona ou com um de seus sais, em que Ind possui a significação acima indicada e Z é um grupo eliminável por solvólise. Assim podem-se hidrolisar em especial compostos de fórmula geral I, na qual o radical Ind, na posição 1 do indol, contêm um grupo acilo, de preferência, um grupo alcanólio, alquilsulfonilo ou arilsulfonilo, tendo respectivamente até 10 átomos de carbono, como metanossulfonilo, benzenossulfonilo ou p-toluenossulfonilo, para se obterem os respectivos compostos insubstituídos na posição 1, por exemplo, em meio ácido, ou melhor em meio neutro ou alcalino, a temperaturas compreendidas entre 0° e 200°C. Como bases empregam-se, de preferência, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de cálcio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio ou amoníaco. Como dissolvente escolhe-se de preferência água, álcoois inferiores como metanol ou etanol, éteres como THF ou dioxano, sulfonas como tetrametilenossulfona ou as suas misturas, em especial as misturas que contêm água. Pode-se realizar uma hidrólise somente com água já durante o tratamento, em especial, à temperatura

Wifama

de ebulição.

Num composto de fórmula geral I pode-se transformar um radical Ind num outro radical Ind, se por exemplo se separar um grupo éter com obtenção do respectivo derivado de hidróxi, e/ou se esterificar um grupo carboxilo e/ou se saponificar um grupo éster e/ou se separar um grupo carboxilo por descarboxilação. Assim, pode-se separar o éter por tratamento com um complexo de sulfureto de dimetilo/tribrometo de boro, por exemplo, no seio de tolueno, éteres como THF ou sulfóxido de dimetilo, ou por fusão com halogenetos hidrogenados de piridina ou de anilina, de preferência, cloridrato de piridina, a uma temperatura compreendida entre cerca de 150 e 250°C, ou por tratamento com hidrogeneto de diisobutilalumínio no seio de tolueno, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0° e 110°C, ou por hidrogenação catalítica, por exemplo, em presença de paládio-carvão no seio de um dos dissolventes inertes acima citados, por exemplo, metanol, a por exemplo uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C e, por exemplo, a uma pressão compreendida entre 1 e 10 bar. As referidas esterificações realizam-se, por exemplo, por tratamento duma solução de ácido carboxílico com um álcool, com adição de SOCl₂ ou dum agente desidratante, em que, como dissolvente, se utiliza de preferência um excesso do álcool. A hidrólise de ésteres de ácido carboxílicos realiza-se, por exemplo, por meio de catálise ácida ou básica numa solução aquosa, que pode conter adicionalmente um dissolvente orgânico inerte miscível com água, como dioxano. As descarboxilações realizam-se vantajosamente em meio alcalino, por exemplo, no seio de N,N-dimetilanilina, a temperaturas compreendidas entre 40 e 190°C, de preferência, entre 160 e 190°C.

Uma base de fórmula geral I assim obtida pode ser transformada com um ácido, no respectivo sal de adição de ácido. Para esta reacção são especialmente adequados os ácidos que originam

10
W. F. ...

sais fisiologicamente aceitáveis. Assim, podem empregar-se ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido sulfúrico; hidrácidos derivados de halogéneos como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico; ácido nítrico, ácido sulfâmico, e ainda ácidos orgânicos, especialmente ácidos carboxílicos, sulfónicos ou sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, monopróticos ou polipróticos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido naftalenomonossulfónico e ácido naftalenodissulfónico, ácido laurilsulfúrico. Os sais de adição de ácido que não são fisiologicamente aceitáveis (por exemplo, picratos) podem ser adequados para o isolamento e a purificação das bases de fórmula geral I.

Se assim se desejar, uma base de fórmula geral I pode ser libertada a partir de um dos seus sais com bases fortes como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio.

É ainda objecto da presente invenção a aplicação de compostos de fórmula geral I e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de composições farmacêuticas, em especial, por métodos não químicos. Neste caso, podem ser transformados numa forma de administração adequada em conjunto com, pelo menos, um agente veicular ou uma substância auxiliar e eventualmente em combinação com uma ou várias outras substâncias activas.

Além disso, constituem ainda o objecto da invenção as composições, em especial, as composições farmacêuticas que contêm um ou vários compostos de fórmula geral I e/ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis. As referidas composições podem ser utilizadas como medicamentos na medicina humana e veterinária.

Como substâncias veiculares interessam substâncias orgânicas e inorgânicas que são adequadas para aplicação por via entérica (por exemplo, por via oral), via parentérica ou tópica e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, gelatinas, hidratos de carbono como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, vaselina. Para a aplicação por via entérica servem, em especial, comprimidos, drageias, cápsulas, xaropes, sumos, gotas ou supositórios; para aplicação por via parentérica servem soluções, de preferência, soluções oleosas ou aquosas, e além disso, suspensões, emulsões ou implantes; para a aplicação por via tópica servem pomadas, cremes, emplastos ou pós. Os novos compostos podem também ser liofilizados e os produtos liofilizados assim obtidos podem ser utilizados, por exemplo, para a preparação de composições apropriadas para injeções.

As composições farmacêuticas indicadas podem ser esterilizadas e/ou conter substâncias auxiliares como agentes de deslizamento, agentes conservantes, agentes estabilizantes e/ou agentes molhantes, agentes emulsionantes, sais para influenciar a pressão osmótica, substâncias-tampão, corantes, agentes apaladantes e/ou aromatizantes. Se assim se desejar, elas podem conter também uma ou várias outras substâncias activas, por exemplo, uma ou várias vitaminas.

Podem empregar-se os compostos de fórmula geral I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis no tratamento terapêutico de seres humanos ou de animais e no combate de doenças, em especial, de doenças que são caracterizadas por um excesso de serotonina na circulação ou por uma sobrefunção serotoninérgica. Nestas

doenças, incluem-se especialmente psicoses, náuseas e vômitos, que ocorrem como sintomas secundários do tratamento quimioterapêutico e radioterapêutico de tumores, demência e outras doenças cognitivas, enxaquecas e epilepsia. Além disso, neste campo de utilização, incluem-se os efeitos ansiolíticos, analgésicos e antiagressivos.

Neste caso, as substâncias activas de acordo com a presente invenção são, como regra geral, administradas em analogia com as composições conhecidas existentes no comércio (Thiomidazin, Haloperidol), de preferência, em dosagens compreendidas entre cerca de 0,2 e 1000 mg, em especial, entre 0,2 e 100 mg por unidade de dosagem. A dosagem diária está compreendida, de preferência, entre cerca de 0,003 e 20 mg/kg de peso corporal. A dose especial para cada paciente individual depende no entanto dos mais diversos factores, por exemplo, da actividade do composto especial empregado, da idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, alimentação, tempo de administração e via de administração, da velocidade de eliminação, da combinação de medicamentos e da gravidade da respectiva doença, à qual se aplica a terapia. Prefere-se a administração por via oral.

E X E M P L O S

Nos Exemplos seguintes, a expressão "processamento usual" significa o seguinte: Adiciona-se água, se isso for necessário, extrai-se com acetato de etilo ou éter, separa-se, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtra-se, evapora-se e purifica-se por cromatografia em gel de sílica e/ou por cristalização. As temperaturas são expressas em graus Celsius. Se nada for indicado em contrário, Rf significa o valor de Rf em gel de sílica com o eluente formado por tolueno/metanol/trietilamina (7 : 2 : 1).

W. J. P. Lima

EXEMPLO 1

A uma solução de 2,3 g de indol e 3,2 g de 3-quinuclidinona em 120 ml de metanol adiciona-se uma solução de 2,2 g de KOH em 20 ml de água; esta mistura é aquecida à ebulição durante 16 horas. Separa-se o metanol por destilação e mistura-se o resíduo oleoso com água e éter; nestas condições, cristaliza a 3-(3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, ponto de fusão 250° (decomposição); Rf 0,28.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

- 3-(4-metoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-metoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, P.F. 223-224°,
- 3-(5-etoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-propoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-metoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5,6-dimetoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5,6-metilenodioxo-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, P.F. 280-281°;
- 3-(4,5,6-trimetoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-metiltio-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-flúor-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-cloro-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-trifluormetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-cloro-5-metoxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-metoxi-1-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-etoxi-1-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-propoxi-1-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina.

EXEMPLO 2

Dissolvem-se 3,2 g de 5-metoxi-2-metil-indol em 60 ml de ácido acético e aquecem-se até 70°; em seguida, adicionam-se 4,8 g de cloridrato de 3-quinuclidinona e 14,5 ml de ácido fosfórico 2 normal. Mantém-se a solução reaccional durante 20 horas a 65°; depois verte-se sobre água com gelo e alcaliniza-se a um pH alcalino com uma solução de NaOH. O composto precipitado obtido é separado por filtração sob sucção e lavado com água. Após extracção (com éter) e cromatografia, dissolve-se o produto em éter e acidula-se com ácido clorídrico isopropanólico, condições em que precipita a 3-(5-metoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, sob a forma de cloridrato; ponto de fusão 240,9-241,5° (decomposição); Rf 0,28.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

- 3-(2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, Rf 0,20,
- 3-(5-etoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-propoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-metoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5,6-metilenodioxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(4,5,6-trimetoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-metiltio-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-flúor-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(5-trifluormetil-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
- 3-(6-cloro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,

3-(2,6-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(5-metoxi-1,2-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
P.F. 140-143^o,
3-(6-etoxi-1,2-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina e
3-(6-propoxi-2-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina.

EXEMPLO 3

Dissolve-se 0,4 g de 3-(3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina em 30 ml de metanol e hidrogena-se em presença de 0,2 g de paládio-carvão (5 %) a 26^o, até que termine a absorção de gás. Concentra-se a solução de hidrogenação e cristaliza-se o resíduo oleoso em tolueno. Obtém-se a 3-(3-indolil)-quinuclidina, ponto de fusão 213,8-215,8^o; Rf 0,02.

Analogamente obtém-se os seguintes compostos:

3-(4-metoxi-3-indolil)quinuclidina,
3-(5-metoxi-3-indolil)-quinuclidina, P.F. 193-195^o,
3-(5-etoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-propoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-metoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5,6-dimetoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5,6-metilenodioxi-3-indolil)-quinuclidina, P.F. 243-245^o,
3-(4,5,6-trimetoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-metiltio-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-fluór-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-cloro-3-indolil)-quinuclidina,

Vifano

3-(5-trifluormetil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-cloro-5-metoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-metoxi-1-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-etoxi-1-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-propoxi-1-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(2-metil-3-indolil)-quinuclidina, P.F. 206,8 - 208,6^o,
cloridrato de 3-(5-metoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
P.F. 231,7 - 234,0^o,
3-(5-etoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-propoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-metoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5,6-metilenodioxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(4,5,6-trimetoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-metiltio-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-fluor-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-trifluormetil-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-cloro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(2,6-dimetil-3-indolil)-quinuclidina,
cloridrato de 3-(5-metoxi-1,2-dimetil-3-indolil)-quinuclidina,
P.F. 237-238^o,
3-(6-etoxi-1,2-dimetil-3-indolil)-quinuclidina e
3-(6-propoxi-1,2-dimetil-3-indolil)-quinuclidina,

EXEMPLO 4

Dissolvem-se 4,5 g de 5-benziloxi-indol e 3,2 g de cloridrato de 3-quinuclidinona em 120 ml de metanol e adiciona-se uma solução de 2,2 g de KOH em 20 ml de água. Mantém-se a mistura em ebulição durante 44 horas. Separa-se o metanol por destilação e processa-se o resíduo conforme é usual. Obtém-se a 3-(5-benziloxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, ponto de fusão 209,8 - 210,5°, Rf 0,18.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

3-(6-benziloxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(6-benziloxi-1-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(5-benziloxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(5-benziloxi-1-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(6-benziloxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(5-benziloxi-2-metil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina,
3-(6-benziloxi-2-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina e
3-(5-benziloxi-1,2-dimetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina.

EXEMPLO 5

Dissolve-se 0,7 g de 3-(5-benziloxi-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina em 50 ml de metanol e hidrogena-se em presença de 1,0 g de paládio-carvão (5 %) a 21°, até que termina a absorção de gás. A solução de hidrogenação é concentrada, dissolve-se o resíduo em água e neutraliza-se com NaOH. Purifica-se por cromatografia a 3-(5-hidroxi-3-indolil)-quinuclidina, ponto de fusão 280° (decomposição); Rf 0,2 (metanol/trietilamina; 8 : 2).

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

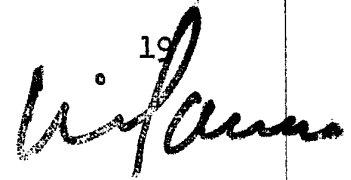
3-(6-hidroxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-hidroxi-1-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-hidroxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-hidroxi-1-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-hidroxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-hidroxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-hidroxi-1,2-dimetil-3-indolil)-quinuclidina e
3-(5-hidroxi-1,2-dimetil-3-indolil)-quinuclidina.

EXEMPLO 6

Dissolvem-se 200 mg de 3-(5-hidroxi-3-indolil)-quinuclidina em 10 ml de piridina e adicionam-se 5 ml de anidrido acético, sob arrefecimento. Após uma hora processa-se conforme é usual. Obtém-se a 3-(5-acetoxi-3-indolil)-quinuclidina.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

3-(5-pivaloiloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-propanoiloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-butanoiloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-metanossulfoniloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-acetoxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-pivaloiloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-propanoiloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-butanoiloxi-3-indolil)-quinuclidina,



3-(6-metanossulfoniloxi-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-acetoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-pivaloiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-propanoiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-butanoiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-metanossulfoniloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-acetoxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-pivaloiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-propanoiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(6-butanoiloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina e
3-(6-metanossulfoniloxi-2-metil-3-indolil)-quinuclidina.

EXEMPLO 7

Agitam-se 200 mg de 3-(1-acetil-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-
-quinuclidina com 100 mg de KOH em 7 ml de água e 14 ml de
etanol durante 16 horas, sobre um banho de vapor. Em seguida,
processa-se conforme é usual. Obtém-se 3-(5-metoxi-2-metil-3-
-indolil)-quinuclidina; cloridrato, ponto de fusão 231,7-234,0
°.

EXEMPLO 8

Agitam-se 100 mg de ácido 3-(3-quinuclidinil)-5-metoxi-indol-
-2-carboxílico em N,N-dimetilanilina durante 8 horas a 180°.
Em seguida, processa-se conforme é usual. Obtém-se 3-(5-meto-
xi-3-indolil)-quinuclidina.

2
Wifama

EXEMPLO 9

Analogamente ao Exemplo 1 obtêm-se, com 6-hidroximetil-indol, a 3-(6-hidroximetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina, ponto de fusão $>399^{\circ}$.

Analogamente obtêm-se, com 4-hidroximetil-indol ou com 5-hidroximetil-indol, os seguintes compostos:

3-(4-hidroximetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina e
3-(5-hidroximetil-3-indolil)-2,3-desidro-quinuclidina.

EXEMPLO 10

Analogamente, por hidrogenação das correspondentes 2,3-desidro-quinuclidas, obtêm-se os seguintes compostos:

3-(4-hidroximetil-3-indolil)-quinuclidina,
3-(5-hidroximetil-3-indolil)-quinuclidina e
3-(6-hidroximetil-3-indolil)-quinuclidina, P.F. $248-250^{\circ}$.

Os exemplos seguintes referem-se a composições farmacêuticas que contêm as substâncias de fórmula geral I ou um dos seus sais de adição de ácido.

Exemplo A: Comprimidos

Comprime-se, procedendo de forma usual, uma mistura de 1 kg de cloridrato de 3-(5-hidroxi-3-indolil)-quinuclidina, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio de modo que cada comprimido contém 10 mg de substância activa.

W. J. ...

Exemplo B: Drageias

Analogamente ao Exemplo A, formam-se por compressão comprimidos que se revestem, em seguida, de modo convencional, com um revestimento formado por sacarose, amido de batata talco, goma de tragacanto e um corante.

Exemplo C: Cápsulas

Em cápsulas de gelatina dura embalam-se 2 kg de cloridrato 3-(5-hidróxi-3-indolil)-quinuclidina, procedendo de forma convencional, de modo que cada cápsula contenha 20 mg de substância activa.

Exemplo D: Ampolas

Filtra-se para esterilização uma solução de 1 kg de cloridrato de 3-(5-hidróxi-3-indolil)-quinuclidina em 60 l de água bidestilada, embala-se em ampolas para injeções, liofiliza-se em condições estéreis e fecham-se as ampolas em condições de esterilização. Cada ampola contém 10 mg de substância activa.

Analogamente obtêm-se comprimidos, drageias, cápsulas e ampolas, que contêm um outro composto de fórmula geral I e/ou um ou vários sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis dum composto de fórmula geral I.

Wilson

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de derivados de indol, nomeadamente, de derivados de 3-(3-indolil)-quinuclidina de fórmula geral I

Ind -R (I)

na qual

Ind significa um grupo 3-indolilo insubstituído ou um grupo 3-indolilo monossubstituído, dissubstituído, trissubstituído ou tetrassubstituído por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, hidroxil, hidroximetilo, ariloxil com 6 a 10 átomos de carbono, aralquiloxi com 7 a 11 átomos de carbono, aciloxil com 1 a 5 átomos de carbono, ariloxil com 6 a 10 átomos de carbono, alquilsulfoniloxil com 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfoniloxil com 6 a 10 átomos de carbono, carboxil, alcóxicarbonil com 1 a 4 átomos de carbono e/ou metilendioxil; e

R significa 3-quinuclidinil ou 2,3-desidro-3-quinuclidinil,

e dos seus sais, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral II

Ind-H (II)

na qual

o símbolo Ind possui as significações acima referidas,

com 3-quinuclidinona ou com um seu sal de maneira a obter-se

3
Wifama

um composto de 2,3-desidro-3-quinuclidinilo (fórmula geral I em que R = 2,3-desidro-3-quinuclidinilo) e, quando assim se pretende, se reduzir este composto de maneira a obter-se um composto de 3-quinuclidinilo (fórmula I, em que R = 3-quinuclidinilo) e/ou se transformar um composto que aliás corresponde à fórmula I mas que, em vez de um ou mais átomos de hidrogénio, contém um grupo de protecção eliminável, num composto de fórmula geral I mediante eliminação deste grupo de protecção e/ou, num composto de fórmula geral I, se transformar um radical Ind num outro radical Ind e/ou se transformar uma base de fórmula geral I num seu sal por tratamento com um ácido.

2ª. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos um composto de fórmula geral I e/ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis com pelo menos uma substância veicular e/ou auxiliar sólida, líquida ou semilíquida e se conferir à mistura uma forma apropriada para a via de administração pretendida.

3ª. - Processo para o tratamento terapêutico de doenças provocadas em seres humanos por um excesso de serotonina em circulação, caracterizado pelo facto de se administrar a esses pacientes uma dose diária de, pelo menos, um composto de fórmula geral I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, de preferência, compreendida entre cerca de 0,003 e 20 mg/kg de peso corporal.

Lisboa,

21. MAR. 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. da Silva

Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial de Propriedade Industrial

R. Castilho, 201-8. E.-1000 LISBOA

Telefs. 65 13 39 - 65 46 13