

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 772

REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
norte-americana, industrial e comercial, es-
tabelecida em Route 202-206 North, Somerville,
NJ 08876, Estados Unidos da América,

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-CARBAMATOS E 6-CAR-
BAMATOS RELACIONADOS COM A FISOSTIGMINA, DOS SEUS
COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMA-
CÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Edward J. Glamkowski e Barbara E. Kurys,
residentes nos E.U.A.

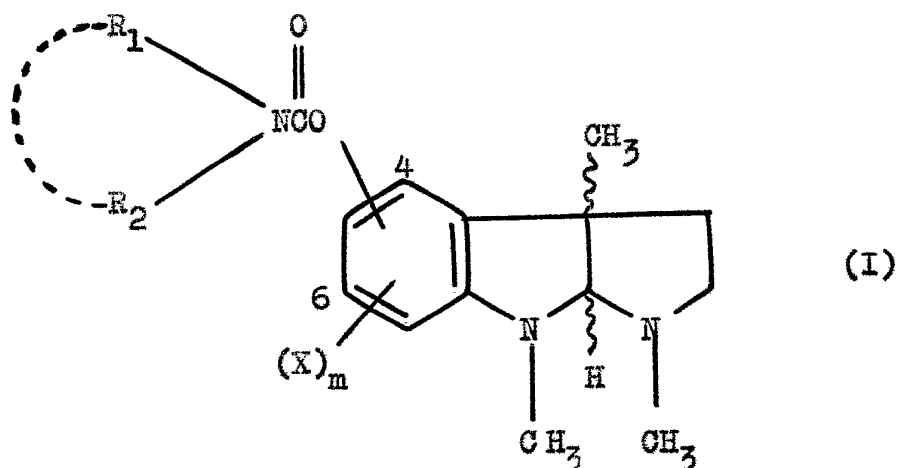
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América apresentado em 3 de Novembro de
1989, sob o número de série 431,103.

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Edward J. Glamkowski e Barbara E. Kurys, residentes nos E.U.A.) para "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-CARBAMATOS E 6-CARBAMATOS RELACIONADOS COM A FISOSTIGMINA, DOS SEUS COMPOSTOS INTERMEDIARIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTEM"

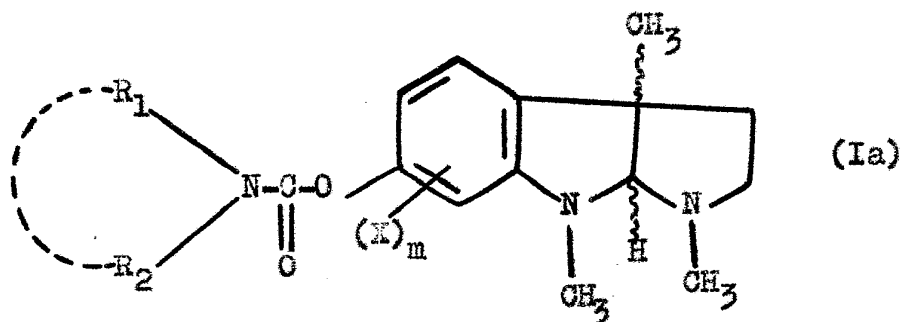
DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a 4-carbamatos e 6-carbamatos relacionados com a fisostigmina, da fórmula geral I



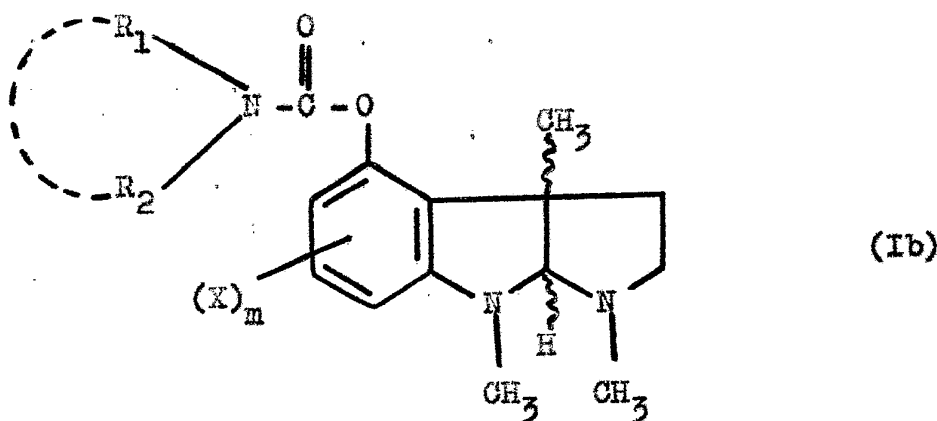
na qual R_1 representa alquilo, ciclo-alquilo, biciclo-alquilo, arilo ou aril-alquilo de cadeia curta; R_2 representa hidrogênio ou alquilo, ou o grupo $-NR_1R_2$ representa em conjunto um anel monocíclico ou bicíclico com 5-12 átomos de carbono; m representa 0, 1 ou 2; cada X representa, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquilo de cadeia curta, nitro ou amino; bem como os seus sais de adição a ácidos fisiologicamente toleráveis, e quando se aplique, os seus isômeros ópticos e geométricos, e suas misturas racêmicas. Os compostos a que se refere a presente invenção são úteis no tratamento das deficiências colinérgicas observadas na doença de Alzheimer.

Dá-se especial preferência aos compostos da fórmula I acima referida, com a fórmula geral Ia



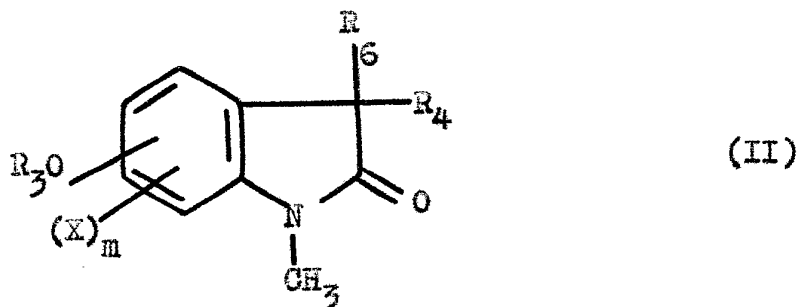
na qual R_1 , R_2 , X e m têm as definições anteriores.

Dá-se igualmente preferência aos compostos da fórmula I acima referida, com a fórmula Ib



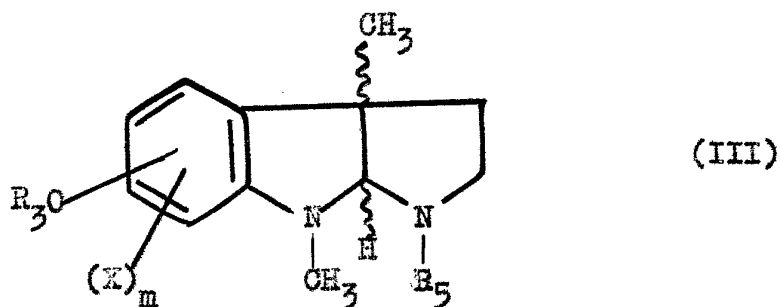
na qual R_1 , R_2 , X e m têm as definições anteriores.

A presente invenção refere-se também aos compostos da fórmula geral II



na qual R_3 representa hidrogénio ou alquilo, R_4 representa hidrogénio, ciano-alquilo ou amino-alquilo, e R_6 representa hidrogénio ou alquilo, que são úteis como compostos intermediários para a preparação dos compostos principais da presente invenção.

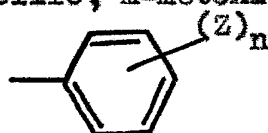
Para além disso, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral III



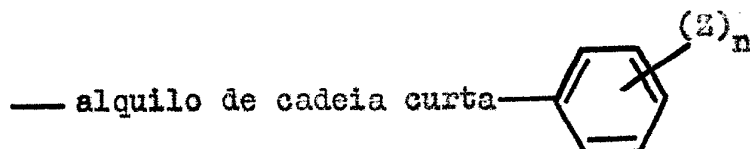
na qual R_5 representa hidrogénio ou alquilo de cadeia curta; e R_3 , X e m têm as definições anteriores, que são igualmente úteis como compostos intermediários para a preparação dos compostos principais a que se refere a presente invenção.

Ao longo de toda a memória descritiva e reivindicações anexas, qualquer fórmula ou designação química indicada englobará todos os isômeros ópticos e geométricos, bem como misturas racêmicas, sempre que existam tais isômeros e misturas.

Nas definições anteriores, a designação "de cadeia curta" significa que o grupo a que se refere tem 1 a 6 átomos de carbono. A designação "alquilo" refere-se a hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 22 átomos de carbono, sem ligações insaturadas, como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-butilo, neo-pentilo, n-hexilo, etc.; a designação "aril-alquilo de cadeia curta" refere-se a um substituinte monovalente composto por um grupo "aril", por exemplo fenilo, o-tolilo, m-metóxfenilo, etc., conforme definido pela fórmula



tem as definições abaixo indicadas e n representa 1 a 3, ligado a um radical alquileno de cadeia curta, encontrando-se a sua valência livre no radical alquilo de cadeia curta, que apresenta a fórmula geral

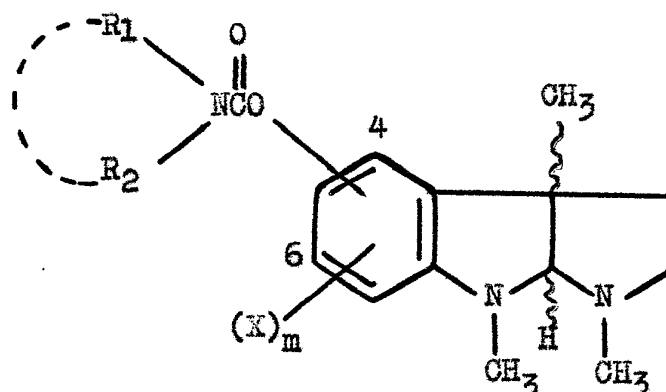


na qual Z representa hidrogênio, halogênio, alquilo de cadeia curta, alcóxi de cadeia curta, trifluor-metilo, nitro e amino; a designação "alquileno" refere-se a um radical bivalente de um grupo alquilo de cadeia curta, linear ou ramificada, partindo as suas ligações de valência de dois dos seus átomos de carbono terminais, por exemplo metileno ($-\text{CH}-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropileno ($-\text{CH}_2\overset{\text{I}}{\text{CH}}\text{CH}_2-$), etc.; a designação "alcóxi" refere-se a um substituinte monovalente composto por um grupo alquilo ligado através de um átomo de oxigênio etéreo, tendo a ligação de valência livre no

átomo de oxigênio etéreo, como por exemplo metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, mentóxi, etc.; a designação "halogênio" refere-se a um membro da família dos halogênios, ou seja, fluor, cloro, bromo ou iodo; a designação "ciclo-alquilo" refere-se a um substituinte monovalente composto por um hidrocarboneto saturado possuindo pelo menos um anel carbocíclico de três a doze átomos de carbono, por exemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc., tendo a sua ligação de valência livre a partir de um dos átomos de carbono do anel carbocíclico. Os referidos grupos ciclo-alquilo podem ser substituídos com 1 ou 2 grupos alquilo de cadeia curta, podendo igualmente ser substituídos num dos átomos de carbono do anel de modo a formar um composto spiro, em que cada anel constituinte é um grupo ciclo-alquilo com 3-8 átomos de carbono; e a designação "biciclo-alquilo" refere-se a um grupo biciclo-alquilo com 7 a 11 átomos de carbono.

Os compostos da presente invenção são preparados da seguinte forma. Os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X e m têm as definições anteriores, salvo quando indicado em contrário.

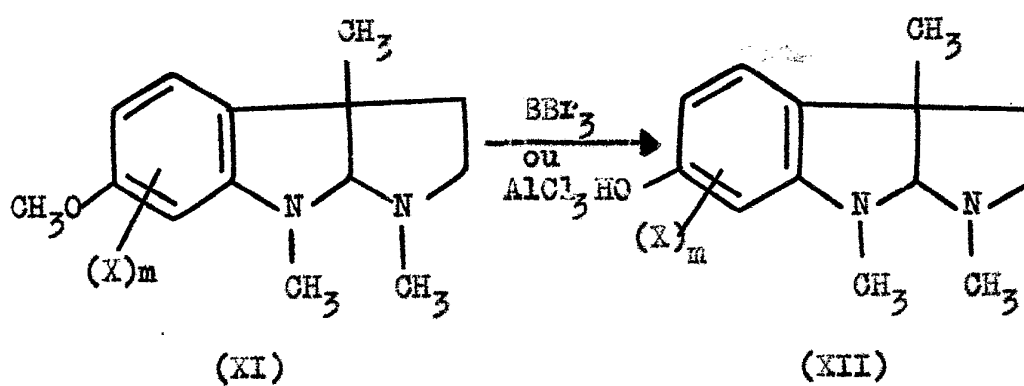
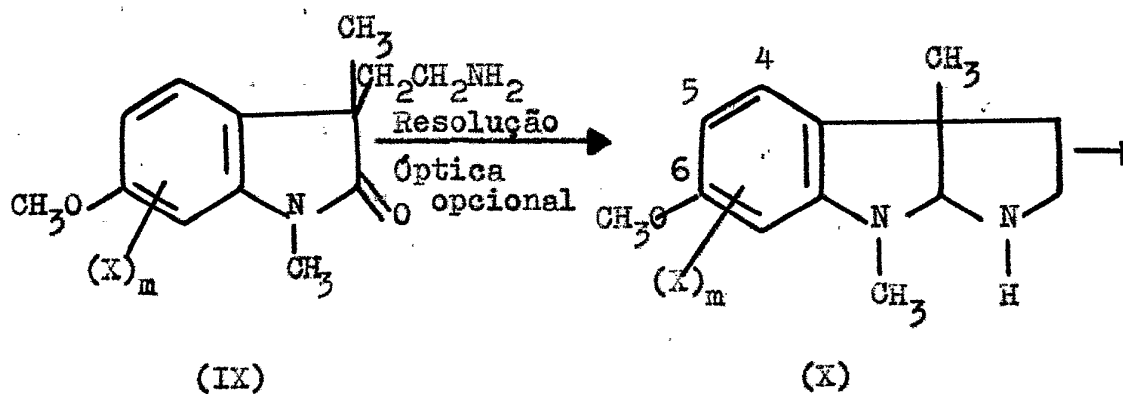
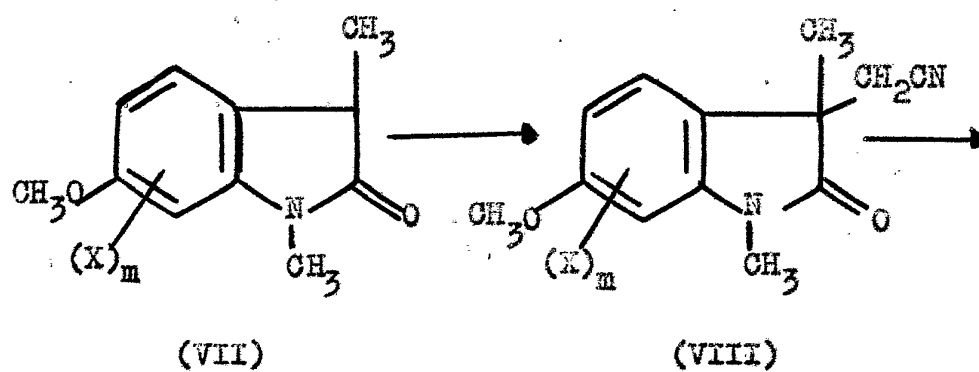
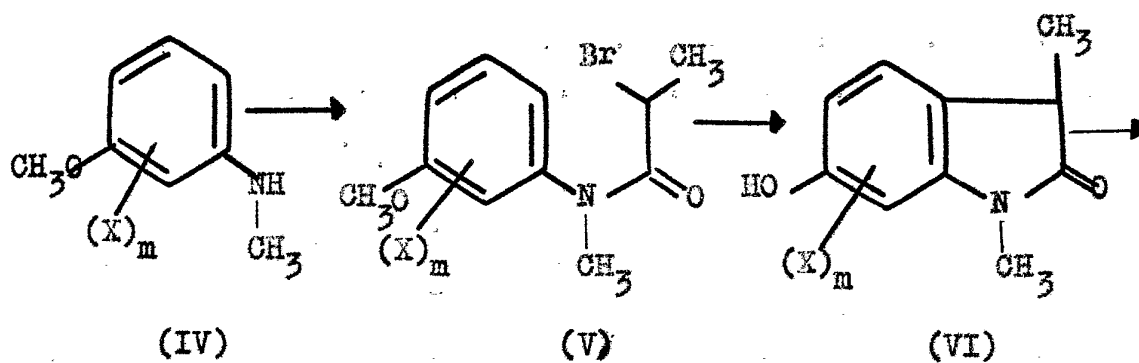
Nas fórmulas estruturais que descrevem os compostos a que se refere a presente invenção, as linhas onduladas () significam que os dois substituintes se encontram ambos ou acima, ou abaixo do plano médio do sistema trianelar. Devido a restrições de conformação, os dois substituintes nas posições 3a e 8a têm de situar-se ambos os acima, ou ambos abaixo do plano médio. Quando os referidos substituintes se encontram ambos acima do plano médio do sistema trianelar, a configuração é designada por 3aS-cis, e quando ambos os substituintes se encontram ambos abaixo do plano médio do sistema anelar, a configuração é designada por 3aR-cis. Ao longo de toda a memória descritiva e das reivindicações anexas, quando os inventores pretendam indicar numa única fórmula (para poupar espaço) que o composto é 3aS-cis ou 3aR-cis ou uma mistura racêmica dos dois, a referida fórmula apresentará as linhas onduladas conforme ilustrado abaixo,



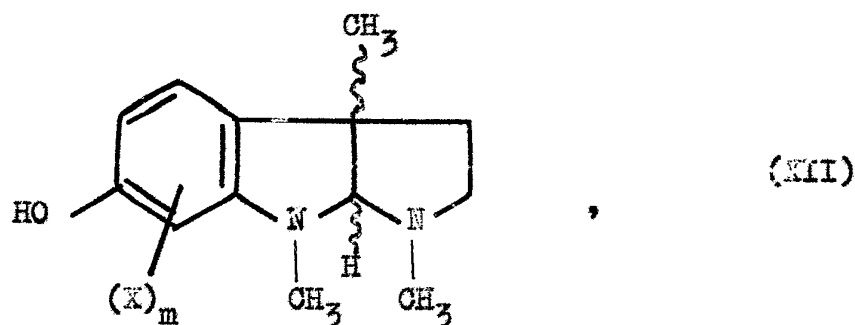
É objectivo da presente invenção reivindicar ambos os isómeros cis referidos, designadamente 3aS-cis e 3aR-cis, de cada composto ou fórmula estrutural. É igualmente objectivo da presente invenção reivindicar todas as misturas dos isómeros 3aS-cis e 3aR-cis, incluindo a mistura racémica (proporção 1:1 de 3aS-cis:3aR-cis).

O precursor 6-hidroxfílico da série 6-carbamóilo é sintetizado conforme ilustrado abaixo.

Partindo de um composto da fórmula IV (na qual X representa hidrogénio, alquilo de cadeia curta, halogénio ou nitro) e utilizando geralmente o esquema de síntese apresentado in Julian et al., J. Chem. Soc. 1935, 563-566 e 755-757), é possível preparar os compostos das fórmulas IV a XII a que se refere a presente invenção. A síntese de Julian envolve compostos nos quais o anel benzénico dos compostos bicíclicos ou tricíclicos possuem substituintes na posição 5, enquanto que os novos compostos a que se refere a presente invenção se encontram ligados nas posições 4 ou 6 do anel. O esquema de síntese é apresentado abaixo. Para pormenores sobre a resolução óptica dos passos envolvidos no esquema de síntese, faz-se referência ao artigo de Julian (pág. 755-757) e a Schoenberger et al., J. Med. Chem. 1986, vol. 29, 2268-2273 e Helv. Chim. Acta, 1986, vol. 69, 283-287 e 1486-1497.



O composto da fórmula XII a que se refere a presente invenção

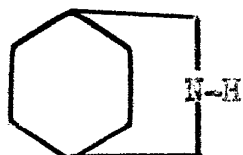


o precursor 6-fenólico do composto 6-carbamato, pode ser adicionado a um solvente inerte adequado, por exemplo benzeno, tetrahydro-furano, dicloro-metano, etc., que foi previamente degaseificado. A degaseificação ajuda a evitar a oxidação pelo ar contido nos solventes. Depois de agitar, adiciona-se 1,8-diazabicyclo/5.4.0/-undec-7-eno (que passa a ser designado por "DBU"), um catalizador bicyclico do tipo amidina. Em seguida, adiciona-se um isocianato da fórmula $R_1-N=C=O$, na qual R_1 tem as definições acima indicadas, de modo a obter o composto Ia da presente invenção. Esta reacção decorre normalmente de forma rápida, à temperatura ambiente, passadas 0,5 a 2 horas.

Numa forma de execução alternativa, pode fazer-se reagir o composto XII com 1,1'-carbonil-diimidazol da fórmula



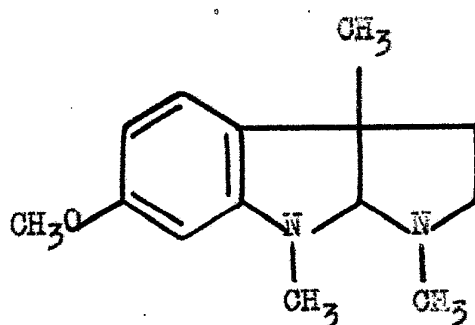
adicionando depois uma amina ciclica, por exemplo 3-azabicyclo-/3.2.2/nonano da fórmula



(XII)

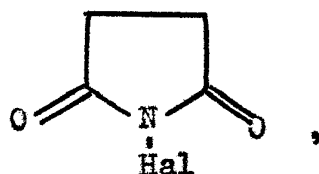
de modo a obter o 6-carbamato a que se refere a presente invenção, em que o grupo $-NR_1R_2$ formam em conjunto um anel bicyclico. A reacção entre o composto XII e o 1,1'-carbonil-diimidazol faz-se geralmente preparando uma solução desgaseificada do composto XII num solvente inerte adequado, tal como dicloro-metano, tetrahydro-furano, etc., adicionando 1,1'-carbonil-diimidazol à solução e agitando a solução à temperatura ambiente durante 1-5 horas. A reacção de carbamação faz-se normalmente adicionando o azabicyclo-nonano (amina cíclica) à solução obtida acima, e agitando a solução à temperatura ambiente durante 1-24 horas.

Os 5-bromo-6-carbamatos a que se refere a presente invenção podem ser preparados da seguinte forma. Faz-se reagir um composto da fórmula XI a que se refere a presente invenção

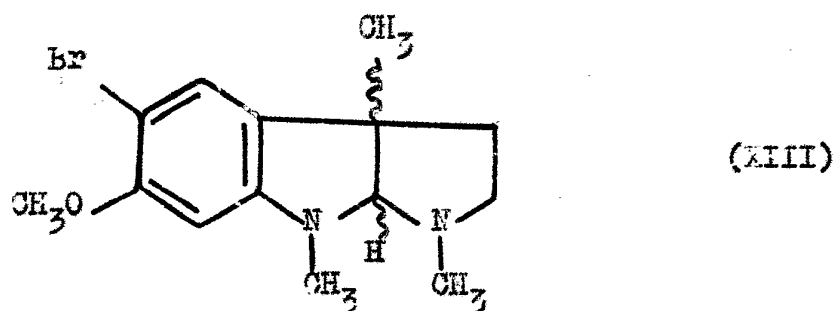


(XI)

com N-halogeno-succinimida, por exemplo N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, um agente de halogenação, com a fórmula geral

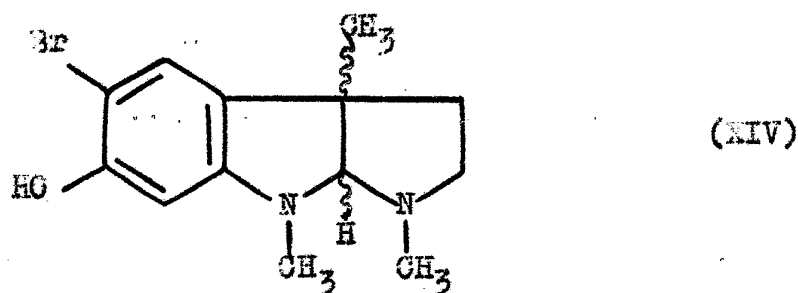


na qual Hal representa halogênio, de modo a obter um composto da fórmula XIII a que se refere a presente invenção

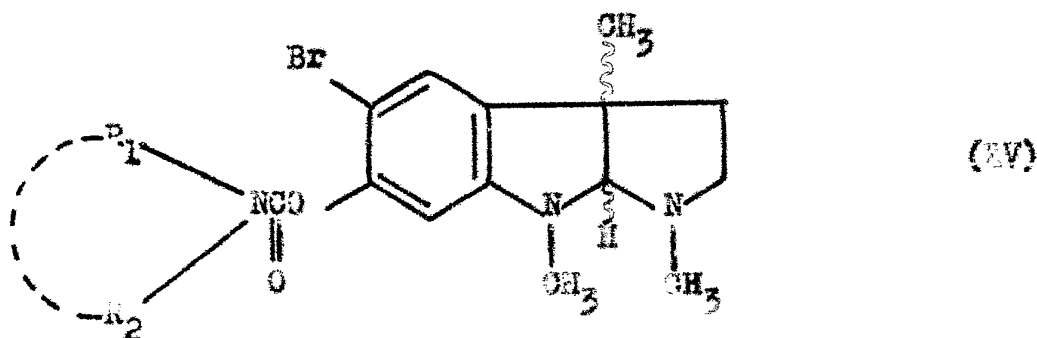


A reacção faz-se normalmente num solvente alcohólico de cadeia curta, por exemplo metanol, etanol, etc., na presença de um catalizador, por exemplo hidrobrometo, hidrocloreto, etc., a baixa temperatura durante 0,5-24 horas.

Faz-se reagir o composto XIII com tri-brometo de boro, um agente de desalquilação, num hidrocarboneto ou halogeno-hidrocarboneto como solvente, por exemplo dicloro-metano, hexano, etc., a uma temperatura de aprox. 0°C a 50°C, durante 1 - 24 horas, de modo a obter o composto da fórmula XIV a que se refere a presente invenção

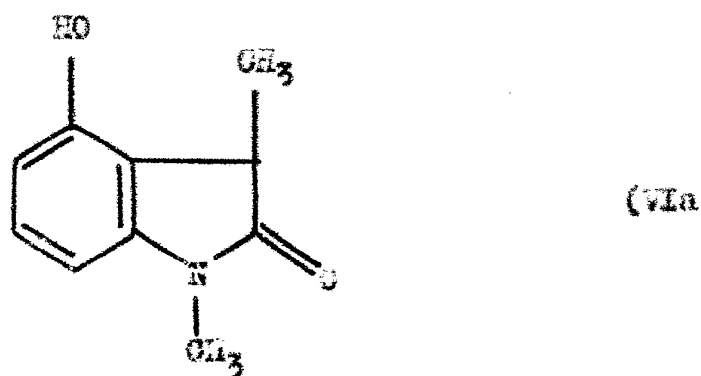


O composto da fórmula XIV pode depois reagir com DBU e com um isocianato da fórmula R-N=C=O, na qual R₁ tem as definições anteriores, de modo a obter um composto da fórmula XV a que se refere a presente invenção.

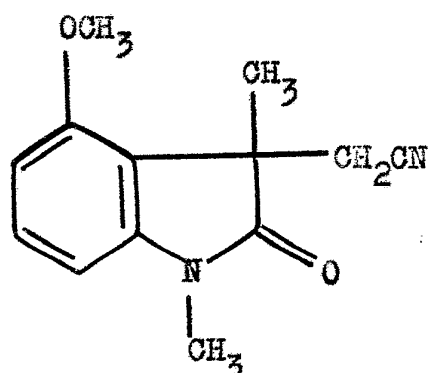


A reacção realiza-se normalmente num solvente inerte, por exemplo benzeno, etc., à temperatura ambiente, durante 0,5 a 24 horas.

O precursor 4-fenólico da série 4-carbamato pode ser preparado utilizando a maior parte do esquema de síntese indicado por Julien et al.; No passo da ciclicização de Friedel-Crafts (V) de modo a obter VI, descobrimos que se forma um composto secundário com a fórmula VIa, que serve de precursor para os compostos 4-fenólicos das séries 4-carbamato.

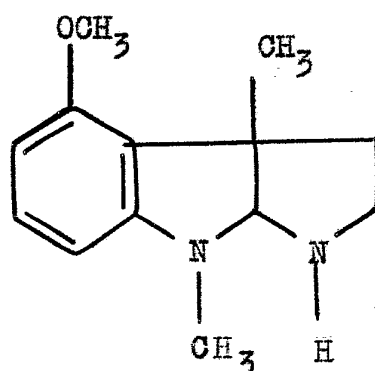


Em seguida, em lugar do passo de reacção convertendo o derivado ciano-alquilo no derivado amino-alquilo, o derivado ciano-alquilo da fórmula XVI e que se refere a presente invenção



(XVI)

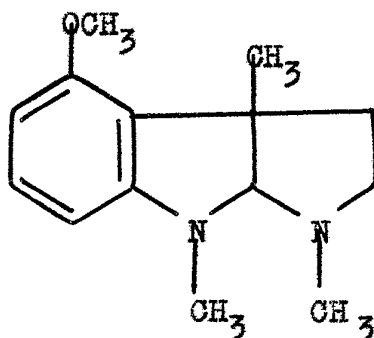
pode reagir com um hidreto metálico, por exemplo hidreto de lítio e alumínio, um agente de redução, de modo a obter um composto da fórmula XVII a que se refere a presente invenção



(XVII)

A reação faz-se normalmente num solvente adequado, por exemplo tetrahydrofurano, a uma temperatura de 0°-50°C, durante 1 - 24 horas (ou sob refluxo).

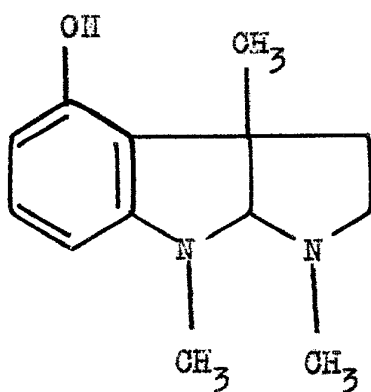
Pode fazer-se reagir o composto XVII com formaldeído e borohidreto de sódio, de modo a obter um composto da fórmula XVIII a que se refere a presente invenção



(XVIII)

Esta reacção faz-se normalmente num alcanol de cadeia curta, por exemplo metanol, etanol, na presença de uma base, por exemplo trietil-amina, a uma temperatura de 0° a 50°C, durante 1-24 horas.

Faz-se depois reagir o composto XVIII com cloreto de alumínio ou tribrometo de boro, de modo a obter o composto da fórmula XIX a que se refere a presente invenção



(XIX)

que constitui o precursor 4-fenólico dos compostos 4-carbamóilo que são objectivo da presente invenção.

Faz-se reagir o composto XIX da mesma forma que o composto precursor 6-fenólico, i.e., com DBU em benzeno desgaseificado e depois com um isocianato da fórmula $R_1-N=C=O$, de modo a obter o composto da fórmula Ib a que se refere a presente invenção.

Os compostos da fórmula geral I a que se refere a presente invenção são úteis no tratamento de diversas disfunções da memória, caracterizadas por um função colinérgica diminuída, tais como a doença de Alzheimer.

Essa utilidade manifesta-se pela capacidade destes compostos de inibirem o enzima acetilcolina-esterase, e dessa forma, aumentarem as taxas de acetilcolina no cérebro.

Ensaio da Inibição da Colina-esterase

As colina-esterases encontram-se por todo o organismo, tanto no cérebro como no soro. No entanto, somente a distribuição da acetilcolina-esterase cerebral (AChE) está relacionada com a inervação colinérgica central. Esta mesma inervação parece estar diminuída nos doentes de Alzheimer. Assim, os inibidores específicos da AChE cerebral (ao contrário da colina-esterase sérica) provocarão menos efeitos secundários e serão, portanto, menos tóxicos que a fisostigmina (um inibidor não específico da colina-esterase). Determinámos in vitro a inibição da actividade da acetilcolina-esterase no corpo estriado do rato, de acordo com o método descrito abaixo. Os resultados com alguns dos compostos da presente invenção, bem como com fisostigmina, são apresentados na Tabela 1.

Inibição in vitro da Actividade da Acetilcolina-esterase no Corpo Estriado do Rato

A acetil-colina esterase (AChE), que por vezes é chamada colina-esterase verdadeira ou específica, encontra-se nas células nervosas, no músculo esquelético, no músculo liso, em diferentes glândulas e nos eritrocitos. A AChE pode ser distinguida das outras colina-esterases pela especificidade de substrato e inibidores, e pela distribuição regional. A sua distribuição no cérebro está correlacionada com a inervação colinérgica e o sub-fraccionamento demonstra as taxas mais elevadas nos terminais nervosos.

É geralmente aceite que o papel fisiológico da AChE reside na rápida hidrólise e inactivação da acetil-colina. Os inibidores da AChE revelam efeitos colinómiméticos acentuados nos órgãos efectores inervados colinergicamente, e foram usados terapêuticamente no tratamento do glaucoma, miastenia grave paralisante. No entanto, estudos recentes sugeriram que os inibidores da AChE podem também ser benéficos no tratamento da doença de Alzheimer.



O método abaixo descrito foi utilizado na presente invenção para testar a actividade anti-colinaesterase. Trata-se de uma modificação do método de Ellmann et al., (Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961)).

Método

A. Reagentes

1. Tampão fosfato 0,05M. pH 7,2

- a) 6,85 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ / 100 ml de H_2O dest.
- b) 13,40 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ / 100 ml de H_2O dest.
- c) juntar a) a b) até o pH ser de 7,2
- d) diluir 1:10

2. Tampão do substrato cromogénico

- a) 9,9 mg de ácido 5,5-ditiobisnitro-benzóico (DTNB) (0,25 mM)
- b) 99 mg de cloreto de s-acetil-tiocolina (5 mM)
- c) completar a 100 ml com tampão 0,05 M, pH 7,2 (reagente 1)

3. Para a maior parte dos ensaios, prepara-se uma solução stock 2 mM do composto a testar, num solvente adequado, e fazem-se diluições seriadas de modo que a concentração final nos passos de pré-incubação seja de 10^{-3} a 10^{-6} M. Podem ser utilizadas diferentes concentrações, consoante a potência da droga.

B. Preparação dos Tecidos

Decapitar ratos machos Wistar, remover rapidamente os cérebros, dissecar os corpos estriados, pesar e homogeneizar em 19 volumes (aprox. 7 mg de proteína/ml) de tampão fosfato 0,05 M, pH 7.2, utilizando um homogeneizador Potter-Elvehjem. Adicionar 50 microlitros do homogeneizado a 50 microlitros de solução de diferentes concentrações dos compostos a testar e pré-incubar durante 10 minutos à temperatura ambiente.

C. Ensaio

1. Para as determinações de rotina da IC_{50} utiliza-se o Abbott Bichromatic Analyzer para determinar a actividade da acetilcolina-esterase.

Acerto do aparelho:

Filtro: 450-415

Temperatura de incubação: 30°C

Ponto decimal: 0000

Tempo de análise: 5 minutos

Revolução do carrossel; 3

Direcção de reacção: para baixo
 endpoint

Placa da seringa: diluição 1:101

Após o período de 10 minutos de pré-incubação do tecido (enzima) com o inibidor, misturar as amostras com o tampão cromogénio do substrato com o ABA-100. Utilizando os acertos instrumentais indicados para o ABA-100, este lerá automaticamente a reacção corada e imprimirá os resultados em unidades enzimáticas passados 15 minutos.

2. A actividade enzimática pode também ser medida com um espectrofotómetro Gilford 250. Este método é utilizado para determinações cinéticas mais precisas.

Acerto do aparelho:

Lâmpada: visível

Filtro: sem filtro

Comprimento de onda: 412 nm

Largura da fenda: 0,2 mm

Seleccção: pequena abertura

Absorvância de calibração: 1.0 unidades da escala total

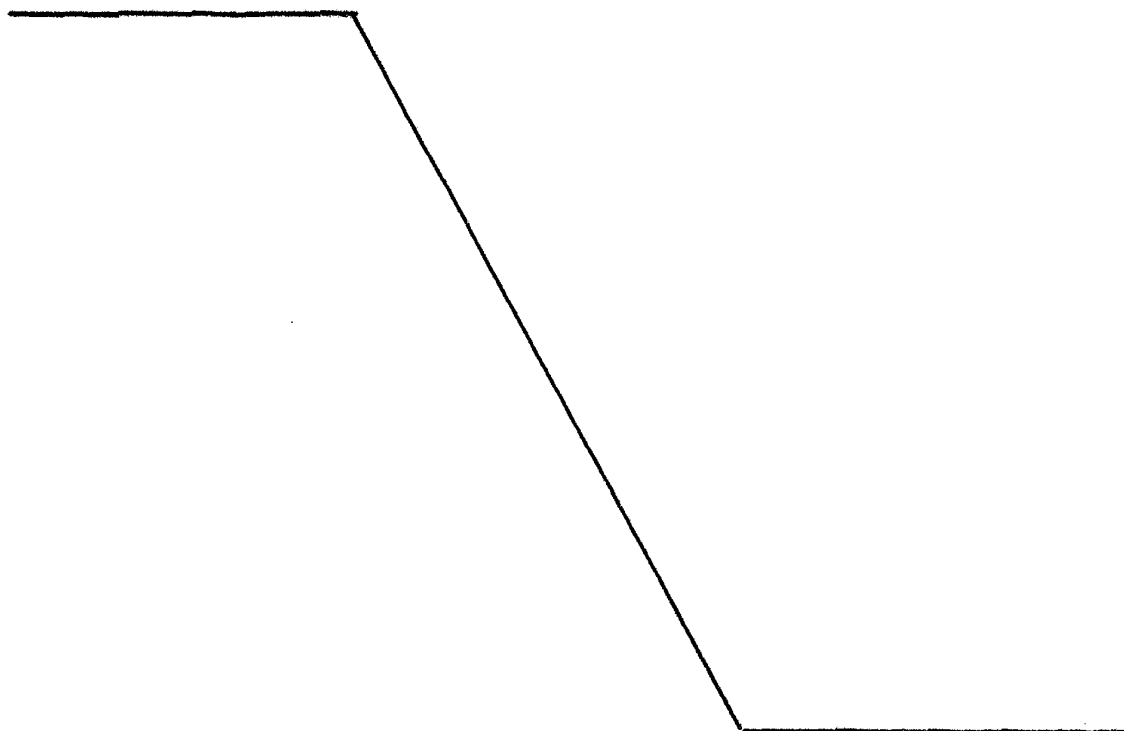
Velocidade do papel: 0,5 cm/min.

Adicionar da seguinte forma os reagentes nas cuvetes de referência e da amostra:

Referência	Amostra
0,8 ml de tampão fosfato 0,05	0,8 ml de tampão fosfato 0,05 M
0,8 ml de tampão do substrato cromogénico	0,8 ml de tampão do substrato cromogénico 10 microlitros de enzima (homogeneizado de tecido)

Determina-se em primeiro lugar a actividade não inibida do enzima (homogeneizado do tecido). Dissolver os compostos a testar num solvente adequado, e juntar em diluição adequadas ao excipiente do tampão. A taxa de reacção é determinada pela inclinação da alteração de absorvância registada. A taxa actual (mol/l/min) pode ser calculada conforme descrito na seguinte fórmula:

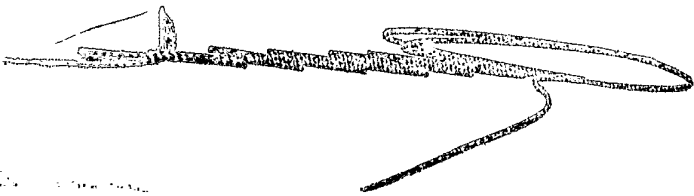
$$\text{taxa (mol/litro/minuto)} = \text{inclinação} / (1,36 \times 10^4)$$



Inibição da actividade da acetilcolina-esterase cerebral

TABELA 1

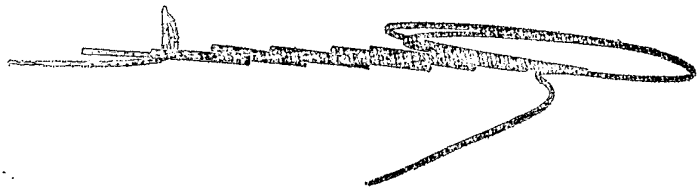
Composto	Concentração inibidora (10 ⁻⁶ M)
cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro- -1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/- -indol-6-il-metilcarbamato	0,23
cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahi- dro-1,3a,8-trimetilpirrolo- /2,3-b/-indol-6-il-ciclohexil- carbamato	5,50
cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a- -hexahidro-1,3a,8-trimetilpirro lo/2,3-b/-indol-6-il-metilcarba mato	0,013
cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro- -1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/- -indol-4-il-metilcarbamato	0,06
cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro- -1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-4- -il-ciclohexilcarbamato	0,55
Fisostigmina ((3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a -hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo /2,3-b/-indol-5-il-metilcarbamato	0,034



Quantidades eficazes dos compostos a que se refere a presente invenção podem ser administrados a um doente por qualquer dos métodos, por exemplo por via oral em cápsulas ou comprimidos, por via parentérica sob a forma de soluções esterilizadas ou suspensões esterilizadas, e em alguns casos por via intravenosa sob a forma de soluções estéreis. As bases livres dos compostos finais, ainda que eficazes por si só, podem ser formuladas e administradas sob a forma dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis, por motivos de estabilidade, conveniência da cristalização, para aumentar a solubilidade ou outros semelhantes. Os ácidos utilizáveis para a preparação dos sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico, bem como ácidos orgânicos tais como os ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, salicílico, maleico, fumárico e oxálico.

Os compostos activos a que se refere a presente invenção podem ser administrados por via oral, por exemplo, com um diluente ou com um excipiente adequado. Podem ser incorporados em cápsulas de gelatina ou em comprimidos. Para fins de uma administração terapêutica oral os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados sob a forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e outros semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% de ingrediente activo, mas esse teor pode variar consoante a formulação galénica em causa, e pode situar-se de preferência entre 4% até cerca de 75% do peso da unidade de dosagem. A quantidade de composto presente nessas composições será tal que se obtenha uma posologia adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma que uma unidade de dosagem oral contenha entre 1.0 e 300 mg de ingrediente activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem ainda conter os seguintes ingredientes:



um agente de ligação tal como celulose microcristalina, goma tragante ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose; um agente de desintegração tal como ácido algínico, Primogel^R, amido de trigo ou outros semelhantes; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotex^R; um lubrificante tal como dióxido de silicónio coloidal; e um agente edulcorante tal como sacarose ou sacarina, ou um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, salicilato de metilo, ou aroma de laranja.

Quando a unidade de dosagem fôr uma cápsula pode conter adicionalmente aos ingredientes do tipo dos acima mencionados, um excipiente líquido tal como um óleo gordo. Outras formas de dosagem podem conter outros ingredientes vários que modifiquem a forma física da unidade posológica, por exemplo sob a forma de revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, gomas, ou revestimentos entéricos. Um xarope pode contar, para além dos ingredientes activos, sacarose como agente edulcorante e alguns conservantes, corantes e aromatizantes. As matérias primas utilizadas na preparação destas diferentes composições devem ser farmacêuticamente puras e não tóxicas nas quantidades utilizadas.

Para a administração terapêutica parentérica, os ingredientes activos a que se refere a presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% dos compostos acima mencionados, mas esse teor pode variar entre 0,5 e cerca de 30% do seu peso. A quantidade de ingredientes activos nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma a conter por unidade posológica parentérica entre 0,5 e 100 mg de composto activo.

As soluções ou suspensões podem conter ainda os seguintes ingredientes: um diluente esterilizado tal

como água para injeção, solução salina, óleos, polietileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou petil-parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes formadores de quelatos tais como ácido etilenodiamino-tetracético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos, e agentes para acerto da tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser vazada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas, em vidro ou plástico.

Exemplos dos compostos a que se refere a presente invenção incluem os abaixo indicados, bem como os seus isômeros 3aS-cis e 3aR-cis, e misturas racêmicas dos isômeros 3aS-cis e 3aR-cis.

cis-(+)-5-cloro-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-6-il-metilcarbamato;

(3aS-cis)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-6-il metilcarbamato;

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-6-il-metilcarbamatos;

(3aR-cis)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-6-il metilcarbamato;

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-4-il metilcarbamato;

(3aR-cis)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-4-il metilcarbamato;

cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-4-il metilcarbamato;

cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-2,3-b/indol-6-il benzilcarbamato;

cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimatilpirrolo-2,3-b/indol-6-il n-heptilcarbamato;


cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/
indol-6-il 3-clorofenilcarbamato;

cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/
indol-4-il n-heptilcarbamato.

Exemplo 1

2-Bromo-N-(3-metoxifenil)-N-metil-propanamida

Agitar a 0°C uma solução de N-metil-m-
-anisidina (265 g), trietil-amina (269 ml) e tolueno (550 ml),
adicionando gota a gota brometo de 2-bromopropionilo (202,6
ml). Agitar mecanicamente a mistura durante a noite, à tem-
peratura ambiente. Adicionar água à mistura de reacção e
separar a fase aquosa e extrair com acetato de etilo. Combinar
todas as fases orgânicas, lavar com HCl 2N e secar (Na₂SO₄).
Evaporar o solvente de modo a obter um óleo, que é purificado
através de destilação com condensador de esferas. Dissolver o
destilado em éter isopropílico. O composto sólido, 2-bromo-
-N-(3-metoxifenil)-N-metil-propanamida, p.f. 55-56°C, cristali-
za desta solução.

Análise:

Calculado para C₁₁H₁₄BrNO₂: 48.55% C 5.19% H 5.15% N

Obtido: 48.52% C 5.22% H 5.10% N

Exemplo 2

1,3-Dihidro-6-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-3-ona

Num balão de fundo redondo, com 1 litro
de capacidade e 3 gargalos, equipado com agitador mecânico,
funil de adição e condensador, e continuamente purgado com
nitrogénio, vazar AlCl₃ anidro (112 g), seguido de 160 ml de
1,2-dicloro-benzeno. Aquecer o sistema num banho de óleo pre-
viamente aquecido a 145°C. Quando a temperatura interna atin-
ge os 2130°C, adicionar-gota a gota 2-bromo-N-(3-metoxifenil)-


-N-metil-propanamida (65,5 g), durante um periodo de 15 minutos. Depois de a adição estar completa, lavar o funil com 1,2-dicloro-benzeno e juntar   mistura de reac o quente. Passadas duas horas a 145 C, arrefecer a mistura   temperatura ambiente e depois vazar numa mistura de 450 ml de HCl concentrado e 1,5 kg de gelo. Lavar o balão de reac o com 500 ml de cloreto de metileno e juntar   mistura. Agitar durante mais 10 minutos, Filtrar a mistura através de um disco de Celite, que   depois lavado com dicloro-metano (que passa a ser designado DCM). Vazar o filtrado numa ampola de decanta o. Recolher a fase orgânica e secar sobre Na₂SO₄. Evaporar o solvente e purificar o óleo assim obtido através de cromatografia em coluna de silica (1% MeOH/DCM). Obt m-se assim um óleo bruto (28 g) que   recristalizado com metanol/éter, de modo a obter 4,75 g de um p , 1,3-dihidro-6-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona, pf. 176-177 C. Uma segunda amostra do composto (19,6 g) -e obtida a partir de recristaliza o da soluço mãe, o que d  um rendimento total de 24,35 g.

Análise:

Calculado para C₁₀H₁₁NO₂: 67.77% C 6.27% H 7.91% N

Obtido: 67.56% C 6.24% H 7.87% N

Exemplo 3

1,3-Dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona

Agitar   temperatura ambiente uma mistura de 1,3-dihidro-6-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (56,6 g), carbonato de potássio triturado (65,9 g) e acetona para HPLC (420 ml), adicionando gota a gota dimetil-sulfato (44,1 g). Substituir o funil de adi o por um condensador e deixar ferver a mistura sob refluxo durante 5 horas. Filtrar o K₂CO₃ e lavar bem com acetona. Evaporar a acetona e purificar o resíduo por meio de destila o com condensador de esferas, de modo a obter 37,2 g de  leo. Dissolver o óleo em 75 ml de éter e colocar num frigorífico, onde depois de ter permanecido duran-

te uma noite, solidifica de modo a obter-se 31,3 g de 1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona. p.f. 44-46°C.

Análise:

Calculado para $C_{11}H_{13}NO_2$: 69.09% C 6.85% H 7.32% N

Obtido: 68.91% C 6.71% H 7.26% N

Exemplo 4

3-Cianometil-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona

Dissolver 1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (16,4 g) e iodo-acetonitrilo (6,7 ml) em etanol anidro (125 ml), e agitar enquanto se adiciona gota a gota etóxido de sódio, 5,8 g, 32 ml de uma solução a 21% em peso, em tetrahidrofurano). Depois de a adição estar completada, deixar a mistura ferver sob refluxo durante 3 horas. Evaporar o etanol sob pressão reduzida e distribuir o resíduo entre éter e água. Secar a fase etérea sobre Na_2SO_4 e concentrar de modo a obter um resíduo, que é purificado por meio de cromatografia preparativa 500 (DCM), de modo a obter 13,2 g do composto, sob a forma de um óleo. Triturando com éter obtêm-se 10,4 g de um composto sólido, 3-cianometil-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona, p.f. 107-109°C.

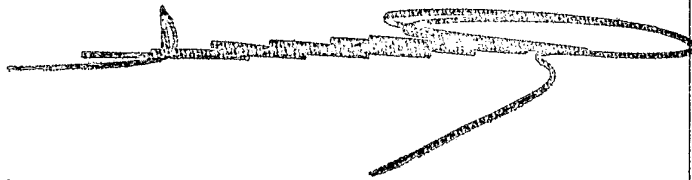
Análise:

Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O$: 67.81% C 6.13% H 12.17% N

Obtido: 67.75% C 6.03% H 12.13% N

Exemplo 5

Salicilato de 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona, hemidrato



Dissolver 3-(cianometil)-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (3 g) em metanol (35 ml) e HCl concentrado (4,4 ml). Combinar esta solução com PtO_2 a 10% (0,1 g) e hidrogenar sob uma pressão de 50 psi durante 2 horas. Evaporar o metanol sob pressão reduzida e diluir o resíduo em 35 ml de água gelada e 2,5 ml de NaOH a 50%. Extrair o composto com CH_2Cl_2 , secar com MgSO_4 e evaporar de modo a obter um óleo. Purificar este óleo por meio de cromatografia preparativa 500 (10% MeOH/DCM) de modo a obter 2,5 g de um óleo. Precipitar o salicilato de uma solução etérea, de modo a obter 3,3 g de composto 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona, sob a forma de salicilato hemihidratado, p.f. 160°C .

Análise:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3 \times$

0,5 H_2O : 62.97% C 6.62% H 7.25% N

Obtido: 63.22% C 6.56% H 7.30% N

Exemplo 6

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/-indol

Dissolver 3-(2-aminoetil)-1,3-dihidro-6-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (52 g) em etanol (1,5 l) e deixar ferver sob refluxo sob atmosfera de azoto. Adicionar sódio metálico (aprox. 75 g) em pequenos pedaços, ao longo de 1/2 hora. Depois de todo o sólido ter reagido, aquecer a mistura sob refluxo durante mais 15 minutos. Evaporar o etanol sob pressão reduzida. Diluir o resíduo com água (1,5 l) e extrair com CH_2Cl_2 (2,5 l). Secar a solução de CH_2Cl_2 e evaporar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (3% MeOH/DCM), de modo a obter 17,7 g de um óleo.

Precipitar o fumarato de MeOH/éter, de modo a obter um composto sólido, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/-indol, p.f. 176-177°C.

Análise:

Calculado para $C_{13}H_{18}N_2O \times C_4H_4O_4$ 61.07% C 6.63% H 8.38% N

Obtido: 60.84% C 6.71% H 8.26% N

Exemplo 7

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/indol (12 g) em metanol (250 ml) com trietil-amina (20 ml) e formaldeído aquoso a 37% (28,6 ml). Agitar a mistura á temperatura ambiente durante 1/2 hora e depois arrefecer a 0°C. Adicionar lentamente, em porções, borohidreto de sódio (8,6 g). Passada uma hora, concentrar a mistura no rotavapor. Adicionar ácido clorídrico 2N numa quantidade suficiente para dissolver o resíduo. Extrair esta solução ácida novamente com éter, alcalinizar com solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e extrair com éter. Purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM) de modo a obter 9,8 g de um óleo, cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol. O fumarato, p.f. 138-139°C é precipitado de uma solução em metanol/éter.

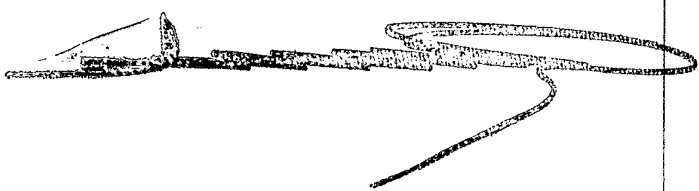
Análise:

Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O \times C_4H_4O_4$: 62.05% C 6.94% H 8.04% N

Obtido: 62.29% C 7.10% H 8.07% N

Exemplo 8

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol



Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol(5g) em DCM (50 ml). Adicionar esta solução a uma solução de BBr_3 (32,4 ml, 1M em DCM), agitando a 0°C sob atmosfera de azoto. Agitar a mistura durante uma hora, e depois juntar gota a gota 150 ml de uma solução saturada de NaHCO_3 . Juntar ainda mais 300 ml de solução saturada de NaHCO_3 e extrair a mistura com CHCl_3 /álcool isopropílico 4:1 (que passa a ser designado AIP). Secar os extractos orgânicos (Na_2SO_4), filtrar e evaporar de modo a obter um composto sólido. Dissolver esse composto sólido em CHCl_3 e juntar uma pequena quantidade de silicagel. Agitar a mistura à temperatura ambiente durante 10 minutos, sob atmosfera de N_2 . Filtrar a mistura e descolorar o filtrado com carvão activo, e evaporar de modo a obter 2,3 g de um óleo, Precipitar o fumarato (400 mg) de uma solução de MeOH/éter, de modo a obter um composto sólido, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol, p.f. $193-194^\circ\text{C}$

Análise:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 61.07% C 6.63% H 3.38% N

Obtido: 60.78% C 6.85% H 3.17% N

Exemplo 9

Salicilato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol metilcarbamato

Introduzir cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol(1,5-g) em benzeno desgasificado (150 ml). Depois de agitar durante 5 minutos à temperatura ambiente, juntar à mistura 1,8-diaza-biciclo/5.4.0/undec-7-eno (que passa a ser designado DBU) (0,1 ml). Depois adicionar muito lentamente metil-isocianato (0,9 ml, em diversas porções), durante um período de 1,5 horas. Evaporar o benzeno e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM) de modo a obter

1,15 g de óleo. O salicilato (920 mg), p.f. 148-149°C, é precipitado de éter dietílico anidro.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2 \times C_7H_6O_5$: 63.91% C 6.58% H 10.16% N

Obtido: 64.31% C 6.43% H 10.20% N

Exemplo 10

Salicilato de (+)-(3aR*,8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il (R)-(α-metilbenzil)carbamato

Introduzir cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol (1 g) em benzeno desgaseificado (150 ml). Depois de agitar durante 5 minutos à temperatura ambiente, adicionar DBU (0,1 ml) à mistura. Adicionar lentamente gota a gota, (R)-(+)-α-metilbenzil-isocianato (0,66 ml) e a reacção está completa passa 1/2 hora. Evaporar o benzeno e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM), de modo a obter 0,63 g de um óleo. O composto, salicilato de (+)-(3aR*,8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-6-il (R)-(α-metilbenzil)carbamato, p.f. 119-120°C (0,72 g), é precipitado de éter dietílico anidro.

Análise:

Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2 \times C_7H_6O_3$: 69.17% C 6.61% H 8.34% N

Obtido: 69.12% C 6.31% H 8.36% N

Exemplo 11

Salicilato de (+)-(3aR*,8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il (S)-(α-metilbenzil)carbamato



Introduzir cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrólo/2,3-b/indol-6-ol (1 g) em benzeno desgaseificado (150 ml). Depois de agitar durante 5 minutos à temperatura ambiente, adicionar DBU (0,1 ml) à mistura. Adicionar lentamente, gota a gota, (S)-(-)-(α-metilbenzil-isocianato (1 ml). A reacção está completada ao fim de 1/2 hora. Evaporar o benzeno e purificar o resíduo através de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM), de modo a obter 0,79 g de um óleo. Este composto é misturado com um outro lote de composto preparado de forma idêntica, que é comprovadamente puro segundo a cromatografia em camada fina. O salicilato do composto combinado é precipitado de éter dietílico anidro, obtendo-se assim um sal, (+)-(3aR*,8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrólo/2,3-b/-indol-6-il (S)-(α-metilbenzil)carbamato, p.f. 118-119°C.

salicilato de

Análise:

Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2 \times C_7H_6O_3$: 69.17% C 6.61% H 8.35% N

Obtido: 69.17% C 6.65% H 8.29% N

Exemplo 12

Salicilato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrólo/2,3-b/indol-6-il ciclohexil-carbamato

Introduzir cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrólo/2,3-b/indol-6-ol (1 g) em benzeno desgaseificado (150 ml). Depois de agitar durante 5 minutos à temperatura ambiente, adicionar DBU (0,1 ml) à mistura: Juntar lentamente, gota a gota, ciclohexil-isocianato (0,76 ml) e a reacção está completada ao fim de 1/2 hora. Evaporar o benzeno e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM), de modo a obter 0,90 g de um óleo. O composto é misturado com outro lote de composto preparado de forma idêntica, que é comprovadamente puro segundo a cromatografia em camada fina.

tografia em camada fina. O salicilato de composto combinado é precipitado de éter dietílico anidro e recristalizado com EtOAc/hexano, de modo a obter o composto salicilato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-6-il ciclohexil-carbamato, p.f. 155-156°C.

Análise:

Calculado para $C_{20}H_{29}N_3O_2 \times C_7H_6O_3$: 67.34% C 7.33% H 8.73% N

Obtido: 66.97% C 7.25% H 8.60% N

Exemplo 13

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il 3/3-azabicyclo/3.2.2/nonano/carbamato

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol (2 g) em dicloro-metano desgaseificado. Adicionar de uma só vez 1,1'-carbonyldiimidazol (1,64 g). Agitar a mistura durante 0,5 horas à temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 . Juntar 3-azabicyclo/3.2.2/nonano (1,7 g) e agitar a mistura à temperatura ambiente durante a noite, sob atmosfera de azoto. Evaporar a solução e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (3% MeOH/DCM) de modo a obter 1,25 g de composto sob a forma de óleo. Precipitar o fumarato de MeOH/éter de modo a obter 0,82 g de composto sólido. Juntar este composto a 0,6 g de composto de outro lote preparado de forma idêntica, que se revelou puro segundo a análise por cromatografia em camada fina. Recristalizar o composto combinado com metanol, de modo a obter o composto, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il 3-/3-azabicyclo/3.2.2/-nonano/carbamato, p.f. 153-154°C.

Análise:

Calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$: 64.31% C 7.27% H 8.65% N

Obtido: 64.35% C 7.18% H 8.59% N

Exemplo 14

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il fenilcarbamato

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol (3 g) em THF (200 ml). Juntar DBU (1 ml), seguido de fenil-isocianato (2,1 ml). Agitar a mistura à temperatura ambiente durante a noite, sob atmosfera de azoto. Evaporar o solvente sob pressão reduzida, e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (3% MeOH/DCM) de modo a obter 1,3 g de um óleo. Dissolver este óleo numa pequena quantidade de metanol. Dissolver também ácido fumárico (0,49 g) em metanol, e juntar à solução da base livre. Depois de juntar éter etílico, cristalizar o composto desta solução de modo a obter 1,2 g de composto sólido, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il fenilcarbamato, p.f. 180°C.

Análise:

Calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$: 63.57% C 6.00% H 9.27% N

Obtido: 63.14% C 6.11% H 9.13% N

Exemplo 15

Fumarato de cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol (21,2 g) em metanol (200 ml) e HBr a 48% (0,5 ml), e tratar com N-bromo-succinimida (17,9 g) em diversas porções, a 0°C. Passada uma hora à temperatura ambiente, evaporar a solução e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (3% MeOH/DCM) de modo a obter 13 g de óleo. Dissolver o óleo (2 g) em metanol e juntar gota a gota uma solução concentrada de ácido fumárico (0,82 g) em metanol. O sal precipita (1,8 g)

da solução após a adição de éter dietílico. A recristalização do composto com metanol fornece 1,4 g de composto puro, fumarato de cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol, p.f. 177-178°C.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_{19}BrN_2O \times C_4H_4O_4$: 50.60% C 5.43% H 6.56% N

Obtido: 50.69% C 5.49% H 6.50% N

Exemplo 15a

cis-(+)-5-Bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol

Dissolver cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-6-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol (11 g) em DCM anidro (200 ml) e adicionar gota a gota a uma solução de BBr_3 em DCM (300 ml), agitando sempre., a uma temperatura de 0°C. Aquecer a mistura à temperatura ambiente, e agitar durante a noite sob atmosfera de azoto. Juntar à mistura solução aquosa de Na_2CO_3 e solução aquosa de $NaHCO_3$, a 0°C, até alcalinizar. Secar a fase orgânica e evaporar de modo a obter uma espuma (10 g). Os espectros de IV, RMN e massa confirmam a pureza e identidade deste composto.

Exemplo 16

Sesquifumarato de cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il metilcarbamato

Juntar cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-ol (2,4 g) a uma solução de DBU (1,3 ml) em benzeno (200 ml). Em seguida juntar gota a gota metil-isocianato (0,71 ml). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Evaporar a solução e purificar o resíduo por meio

de cromatografia preparativa 500 (1 % TEA / 5% MeOH / 94% DCM) de modo a obter 1,1 g de um óleo. Juntar ácido fumárico (0,36 g) em metanol ao óleo igualmente dissolvido em metanol. Depois de juntar éter dietílico, o sal do composto (0,860 g) precipita da solução. Juntar este composto a 600 mg de composto de um outro lote preparado de forma idêntica, que se revelou puro de acordo com a análise por cromatografia em camada fina. Recristalizar o composto combinado com metanol, de modo a obter 900 mg de composto, sesquifumabato de cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-6-il metilcarbamato, p.f. 180°C.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{20}BrN_3O_2 \times 1,5 C_4H_4O_4$; 47.73% C 4.97% H 7.95%N

Obtido;

47.72% C 4.99% H 7.91% N

Exemplo 17

1,3-Dihidro-4-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona

Num balão de fundo raso, com 1 litro de capacidade e 3 gargalos, equipado com agitador mecânico, funil de adição e condensador, e purgado com azoto, colocar $AlCl_3$ anidro (256,5 g) e depois 380 ml de 1,2-dicloro-benzeno. Aquecer o sistema em banho de óleo previamente aquecido a 145°C. Quando a temperatura interna for de aprox. 130°C, adicionar gota a gota 2-bromo-N-(3-metoxifenil)-N-metil-propanamida (150 g). Depois de adição estar completa, lavar o funil de adição com 1,2-dicloro-benzeno e juntar à mistura de reacção quente. Passadas 2 horas a 145°C, arrefecer a mistura à temperatura ambiente e depois vaziar numa mistura de 1 litro de HCl concentrado e 3 kg de gelo, agitando sempre. Lavar o balão de reacção com alguns mililitros de CH_2Cl_2 e juntar à mistura anterior, e agitar durante mais 10 minutos. Filtrar a mistura através de um disco de celite e vaziar o filtrado numa ampola de decantação. Recolher a fase orgânica e secar

sobre $MgSO_4$. Evaporar o solvente e juntar o óleo residual a um outro lote de composto preparado de forma idêntica, que se revelou puro por meio de análise por cromatografia sobre coluna de SiO_2 (20 % acetato de etilo/hexano). O composto, 1,3-dihidro-4-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona monohidratada (27,5 g), p.f. 150-151°C, cristaliza directamente do eluente.

Análise:

Calculado para $C_{10}H_{11}NO_2 \times H_2O$: 61.53% C 6.71% H 7.17% N

Obtido: 61.83% C 6.77% H 7.18% N

Exemplo 18

1,3-Dihidro-4-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona

Agitar mecanicamente à temperatura ambiente, uma mistura de 1,3-dihidro-4-hidróxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (50 g), carbonato de potássio triturado (60,1 g) e acetona para HPLC (400 ml), adicionando gota a gota dimetil-sulfato (41,4 ml). Substituir o funil de adição por um condensador, e ferver a mistura sob refluxo durante 18 horas. Filtrar o K_2CO_3 e lavar bem com acetona. Evaporar a acetona e purificar o resíduo através de cromatografia em coluna, de modo a obter 46,5 g de um óleo. Dissolver o óleo em éter e colocar no frigorífico, onde depois de permanecer durante a noite, a noite, o composto cristaliza, p.f. 73-74°C.

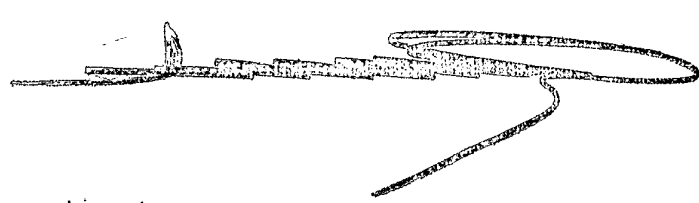
Análise:

Calculado para $C_{11}H_{13}NO_2$: 69.09% C 6.85% H 7.32% N

Obtido: 68.99% C 6.77% H 7.34% N

Exemplo 19

3-Cianometil-1,3-dihidro-4-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona



Dissolver 1,3-dihidro-4-metóxi-1,3-dimetil-2H-2-ona (43 g) e iodo-acetonitrilo (17,5 ml) em etanol anidro (325 ml), e agitar enquanto se adiciona gota a gota atóxido de sódio (83,9 ml de uma solução a 21% em etanol). Depois de a adição estar completa, agitar a mistura durante a noite sob atmosfera de azoto. Evaporar o etanol sob pressão reduzida, e distribuir o resíduo entre éter e água. Lavar a fase etérea com NaOH a 10% e secar sobre Na_2SO_4 . Evaporar o éter e purificar o resíduo por meio de cromatografia em coluna (15% ETOAc/hexano) de modo a obter 41,2 g do composto, 3-cianometil-1,3-dihidro-4-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona, sob a forma de óleo, que solidifica depois de deixar repousar. Triturando com éter obtém-se um composto sólido (15.0 g), p.f. 92-93°C.

Análise:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 67.81% C 6.13% H 12.17% N

Obtido: 67.74% C 6.15% H 12.16% N

Exemplo 20

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/-indol

Dissolver 3-cianometil-1,3-dihidro-4-metóxi-1,3-dimetil-2H-indol-2-ona (15.0 g) em tetrahydrofurano (750 ml) e agitar a 0°C. Adicionar gota a gota hidreto de alumínio e lítio (130,4 ml de uma solução 1M em THF), sob atmosfera de N_2 . Ferver a mistura sob refluxo durante 1/2 hora, arrefecer e juntar 5 ml de H_2O e depois, 7,5 ml de NaOH a 10%, e por fim mais H_2O (15 ml). Os sais de hidróxido de alumínio são filtrados através de um disco de Celite, Lavar bem com THF. Concentrar o filtrado. Juntar água (250 ml) e extrair a solução aquosa com éter (1 litro). Secar o extracto etéreo com MgSO_4 e evaporar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5 % MeOH/DCM) de modo a obter

8,3 g de um óleo. Precipitar o fumarato de metanol/éter, de modo a obter o sal, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/-indol, p.f. 132-133°C.

Análise:

Calculado para $C_{13}H_{18}N_2O \times C_4H_4O_4$: 61.07% C 6.63% H 8.38% N

Obtido: 61.10% C 6.74% H 8.30% N

Exemplo 21

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-3a,8-dimetilpirrolo/2,3-b/indol (2,1 g) em metanol (50 ml). Juntar trietil-amina (3,3 ml) e formaldeído aquoso a 37% (5 ml), e agitar a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Arrefecer a solução a 0°C e juntar em porções $NaBH_4$ (1,5 g). Ao fim de 1 hora, juntar à solução HCl 2N suficiente para acidificar ligeiramente a mistura. Evaporar o metanol sob pressão reduzida, e juntar ao resíduo solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Extrair esta solução aquosa com éter. Evaporar o éter e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 de modo a obter 2 g de um óleo. Precipitar o fumarato de metanol/éter de modo a obter o sal, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol, p.f. 187-188°C.

Análise:

Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O \times C_4H_4O_4$: 62.05% C 6.94% H 8.04% N

Obtido: 62.17% C 6.96% H 8.04% N

Exemplo 22

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ol

~~CONFIDENTIAL~~

Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-4-metóxi-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol (22.0 g) em DCM (300 ml). Adicionar esta solução gota a gota a uma solução de tribrometo de boro (300 ml de uma solução 1M), e agitar a 0°C sob atmosfera de azoto. Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Vazar então a mistura de reacção lentamente para uma solução saturada de Na₂CO₃ (200 ml) a 0°C, agitando sempre. Juntar lentamente solução saturada de Na₂HCO₃ até a mistura ficar ligeiramente alcalina, e depois extrair com CHCl₃/álcool isopropílico 4:1. Secar os extractos orgânicos (MgSO₄), filtrar e evaporar de modo a obter 20 g de uma espuma. Cromatografar aprox. 2 g deste produto através de cromatografia preparativa 500 (10% MeOH/DCM) de modo a obter 1,2 g de um óleo que se dissolve em metanol. Dissolver igualmente ácido fumárico (0,7 g) em metanol e juntar à base livre. Juntar lentamente éter etílico e 1,1 g de composto fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ol, p.f. 196-198°C. cristaliza dessa solução.

Análise;

Calculado para C₁₃H₁₈N₂O x C₄H₄O₄: 61.05% C 6.64% H 8.38% N

Obtido:

61.00% C 6.75% H 8.22% N

Exemplo 23

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ilmetilcarbamato

A uma solução de DBU (0,1 g) em benzeno (100 ml) juntar cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ol (1,5 g) e depois metil-isocianato (0,81 ml). Agitar a mistura durante a noite sob atmosfera de azoto. Evaporar a solução e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (3% MeOH/DCM) de modo a obter 0,65 g de um óleo. Dissolver o óleo em metanol e juntar gota a gota uma solução de ácido fumárico (0,30 g) em metanol. De-

pois de juntar éter, precipita da solução 560 mg de composto puro, fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-4-il metilcarbamato, p.f. 175°C.

Análise:

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$: 58,30% C 6.44% H 10.74% N

Obtido: 58.47% C 6.50% H 10.73% N

Exemplo 24

Fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahideo-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-il ciclohexilcarbamato

Introduzir cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ol (2,1 g) em benzeno degaseificado (500 ml). Juntar DBU (1,6 ml) à mistura e depois ciclohexil-isocianato (1,8 ml). Agitar a mistura de reação durante a noite à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Evaporar o benzeno e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (5% MeOH/DCM) de modo a obter 2,3 g de uma espuma. Dissolver ácido fumárico (0,78 g) em álcool isopropílico, e juntar a essa espuma que é igualmente dissolvida em álcool isopropílico. O fumarato precipita da solução após adição de éter dietílico, obtendo-se assim 1,5 g do sal fumarato de cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-il ciclohexil-carbamato, p.f. 179-180°C.

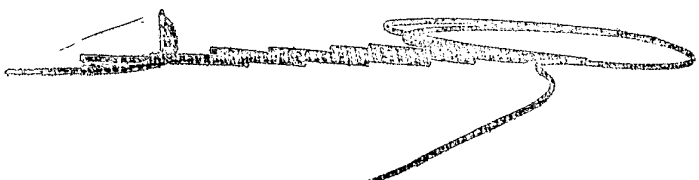
Análise:

Calculado para $C_{20}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$: 62,73% C 7.24% H 9.14% N

Obtido: 62.78% C 7.22% H 9.07% N

Exemplo 25

(R)-(α-metilbenzil)carbamato de cis-(+)-(3aR*,8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ilo



Dissolver cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ol (2 g) de THF degaseificado (200 ml). Juntar DBU (0,8 ml) à mistura e depois R-(+)- α -metilbenzil-isocianato (2 g). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Evaporar o solvente sob pressão reduzida, e purificar o resíduo por meio de cromatografia preparativa 500 (4% MeOH/DCM) de modo a obter 1,2 g de um composto sólido. Juntar este composto a 600 mg de composto preparado de forma idêntica, que se revelou puro através de análise por cromatografia em camada fina. Triturar o composto com éter isopropílico e filtrar de modo a obter 1,8 g de (R)-(α -metilbenzil) carbanato de cis-(+)-(3aR*, 8aS*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/indol-4-ilo, p.f. 151-155°C.

Análise:

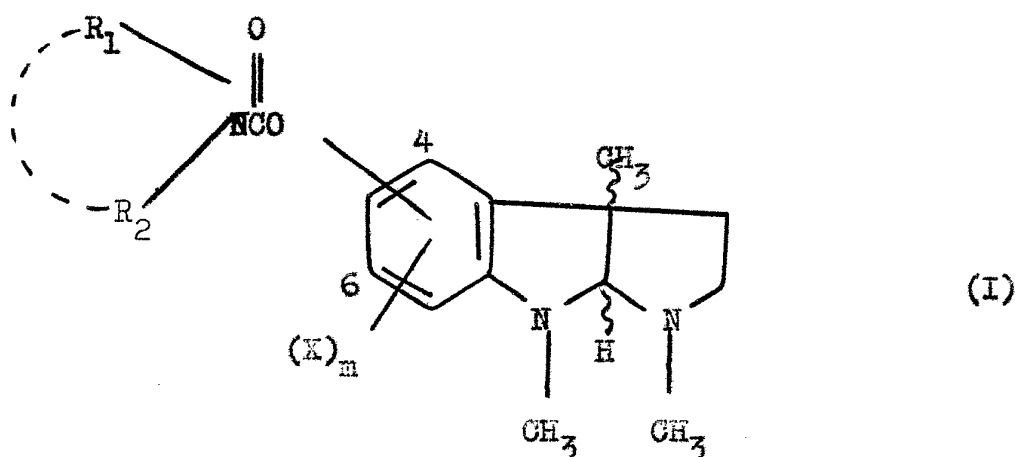
Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2$: 72.30% C 7.45% H 11.50% N

Obtido: 72.32% C 7.58% H 11.53% N.

REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para preparação de um composto da fórmula geral I

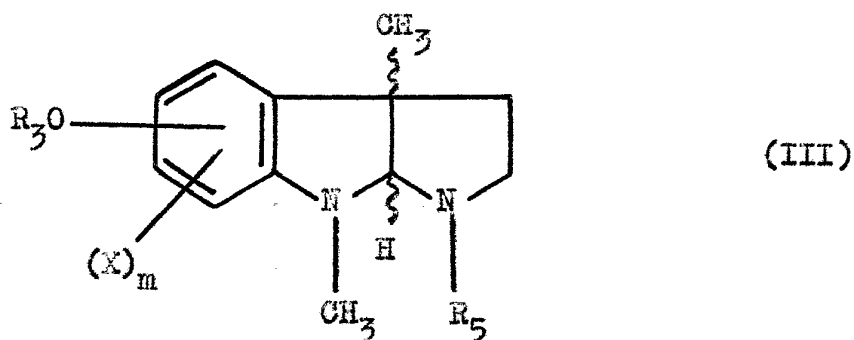


na qual R_1 representa alquilo, ciclo-alquilo, biciclo-alquilo, arilo ou arilalquilo de cadeia curta; R_2 representa hidrogênio ou alquilo, ou o grupo $-NR_1R_2$ representa em conjunto um anel monocíclico ou bicíclico com 5-12 átomos de carbono; m representa 0, 1 ou 2; Cada X representa, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquilo de cadeia curta nitro ou amina;

bem como dos seus isômeros ópticos incluindo os isômeros ópticos β aS-cis e β aR-cis, ou da sua mistura racêmica ou dos seus de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis,

caracterizado por

a) se fazer reagir um composto da fórmula geral III



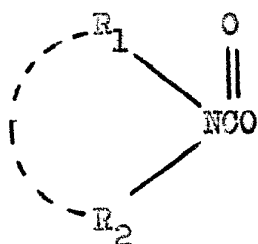
na qual R_3 representa hidrogênio; R_5 representa metilo, X e m têm as definições anteriores, com um isocianato da fórmula geral $R_1-N=C=O$, na qual R_1 tem as definições anteriores, num solvente inerte, na presença de uma amidina bicíclica como catalizador; ou

b) se fazer reagir um composto da fórmula geral III acima indicada, na qual R_3 representa hidrogênio; R_5 representa metilo; X e m têm as definições anteriormente indicadas, com 1,1'-carbonil-diimidazol, e depois se adicionar uma amina monocíclica ou bicíclica com 5-12 átomos de carbono, num solvente inerte,

- 28 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula I na qual o grupo

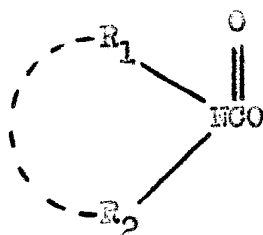
- 40 -



se encontra na posição 6 do anel.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula geral I, na qual o grupo



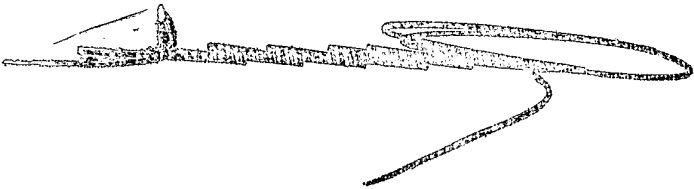
se encontra na posição 4 do anel.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto da fórmula geral I na qual X representa hidrogênio.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto da fórmula geral I, na qual R_1 representa alquilo de cadeia curta, ciclo-alquilo, biciclo-alquilo, arilo ou aril-alquilo de cadeia curta, e R_2 representa hidrogênio.



- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter um composto da fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alquilo de cadeia curta ou ciclo-alquilo.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter, designadamente, cis-(+)-1,2,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-6-il-metilcarbamato ou os seus isômeros 3aS-cis ou 3aR-cis, ou um dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis.

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter, designadamente, cis-(+)-5-bromo-1,2,3,3a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-6-il-metilcarbamato, ou os seus isômeros 3aS-cis ou 3aR-cis, ou um dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis.

- 9a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter, designadamente, cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-4-il-metilcarbamato, ou os seus isômeros 3aS-cis ou 3aR-cis, ou um dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis.

- 10a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter, designadamente, cis-(+)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo/2,3-b/-indol-4-

- 42 -

-il-ciclohexil-carbamato, ou os seus isómeros 3aS-cis ou 3aR-cis, ou um dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis.

- 11a -

Processo para preparação de composições farmacêuticas para alívio de disfunções da memória caracterizadas por uma função colinérgica diminuída, tal como a doença de Alzheimer, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1, em conjunto com os adjuvantes farmacêuticos adequados.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 3 de Novembro de 1989, sob o número de série 431,103.

Lisboa, 2 de Novembro de 1990

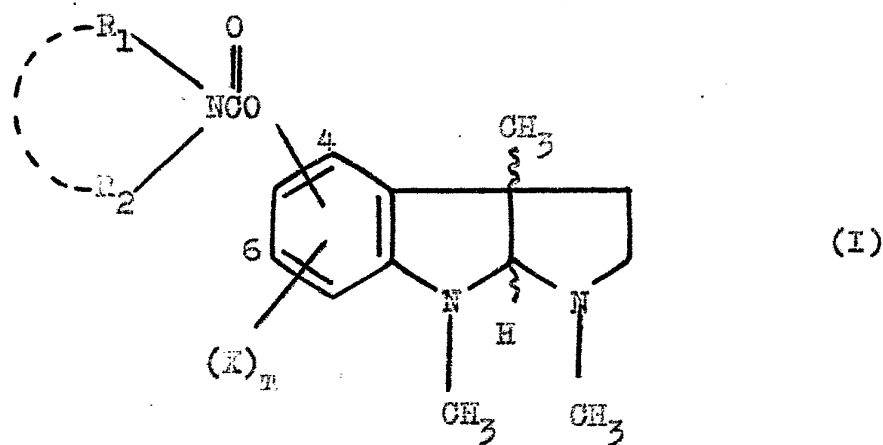
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



RESUMO

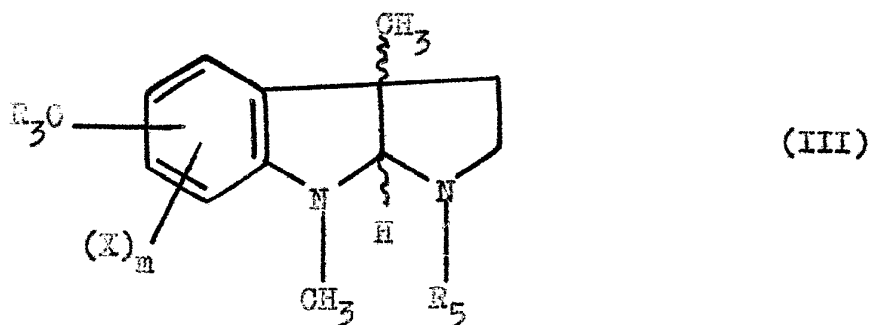
"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-CARBAMATOS E 6-CARBAMATOS RELACIONADOS COM A FISCOSTIGMINA, DOS SEUS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para preparação de um composto da fórmula geral I



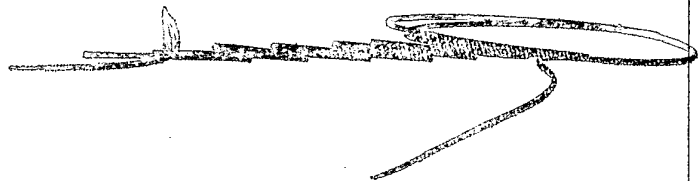
bem como dos seus isômeros ópticos incluindo os isômeros ópticos 3aS-cis- e 3aR-cis-, ou da sua mistura racêmica ou dos seus sais de adição a ácidos farmacologicamente aceitáveis, que compreende

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral III



com um isocianato da fórmula geral $R_1-N=C=O$, num solvente inerte, na presença de uma amidina bicíclica como catalizador; ou

b) fazer-se reagir um composto da fórmula geral III acima in-



dicada, com 1,1'-carbonil-diimidazol, e depois adicionar-se uma amida monocíclica ou bicíclica com 5-12 átomos de carbono, num solvente inerte.

J

J