

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 351

REQUERENTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllerstrasse, Berlin 65), República Federal da Alemanha.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS -CARBOLINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

INVENTORES: Dr. Andreas Huth, Dr. Martin Krüger, Dr. Dieter Rahtz, Dr. Dieter Seidelmann, Dr. Rapph Schmiechen, Dr. Lechoslaw Turski, Dr. John Stuart Andreas e Dr. Herbert Hans Schneider.

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

República Federal Alemã, em 23 de Dezembro de 1989, sob o N.º P 39 43 225.4.



Descrição referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllerstrasse, Berlin 65) República Federal da Alemanha, (inventores: Dr. Andreas Huth, Dr. Martin Krüger, Dr. Dieter Rahtz, Dr. Dieter Seidelmann, Dr. Ralph Schmiechen, Dr. Lechoslaw Turski, Dr. John Stuart Andreas e Dr. Herbert Hans Schneider, residentes na República Federal Alemã), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS β -CARBOLINAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

D E S C R I Ç Ã O

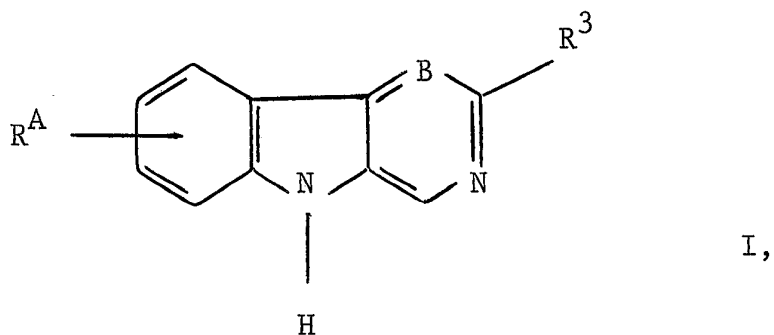
A invenção refere-se a novas β -carbolicas, à sua preparação e à sua utilização como medicamentos.

Sabe-se de numerosas publicações, como por exemplo da especificação EP-A-54 507, que as β -carbolicas influenciam o sistema nervoso central e prestam-se, por conseguinte, como agentes psico-fármacos. Surpreendentemente, verifica-se que as β -carbolicas, substituídas na posi



ção 3 de harmonia com a invenção, são biodisponíveis durante um período mais longo e possuem simultaneamente uma boa afinidade para receptores de benzodiazepina.

Os compostos de acordo com a invenção têm a fórmula geral I



na qual

R^A representa halogénio, $-CHR^1-R^2$, fenilo ou OR^5 e pode estar presente uma ou duas vezes e

R^1 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

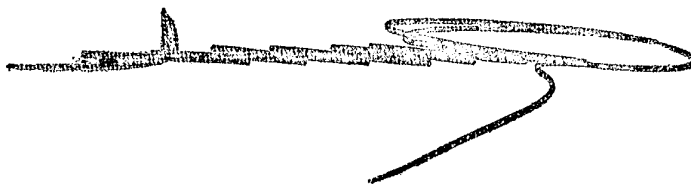
R^2 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, O-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alquilo, ou um radical fenilo, benzilo ou fenoxi eventualmente substituído, e

R^5 representa hidrogénio, trialquilsililo com 1 a 4 átomos de carbono em cada um dos grupos alquilo, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, ou um radical fenilo, benzilo ou heteroarilo eventualmente substituído e

B representa azoto ou CR^4 e

R^4 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxialquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi e 1 a 2 átomos de carbono na parte alquilo, e

R^3 representa $-CO-R$ ou $-CHOH-R$ e R representa um radical arilo ou heteroarilo eventualmente substituído, monocíclico ou bicíclico, ou representa um radical ci-



cloalquilo ou bicicloalquilo com 3 a 10 átomos de carbono, assim como os seus isómeros e sais de adição de ácido.

O substituinte R^A pode encontrar-se no anel A nas posições 5 a 8, de preferência nas posições 5, 6 ou 7.

O radical alquilo compreende, em cada caso, tanto os radicais de cadeia linear como também os de cadeia ramificada, como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo e t-butilo.

Por halogénio estendem-se, em cada caso, fluor, cloro, bromo e iodo.

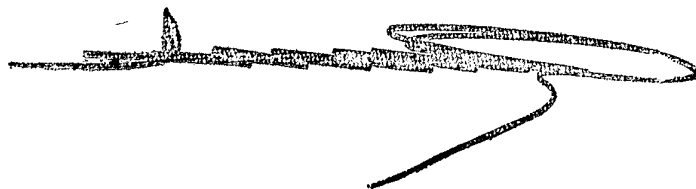
O grupo cicloalquilo pode representar em cada caso ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo e 2-metil-ciclopropilo, sendo preferidos para os substituintes R^5 3 a 5 átomos de carbono.

Se R^5 representar um radical heteroarilo, este tem então 5 ou 6 membros e contém 1 ou 2 heteroátomos, tais como azoto, oxigénio e/ou enxofre. Como exemplos citam-se os seguintes anéis heteroaromáticos de 5 e 6 membros: piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, imidazol.

Como radicais heteroarilo R^5 preferidos referem-se os heterociclos azotados, eventualmente substituídos por halogénio.

O substituinte do radical fenilo, benzilo e heteroarilo R^5 pode estar presente 1 até 3 vezes e em cada um dos casos em qualquer posição. Os substituintes apropriados são halogénio, nitro, ciano, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, amino e alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi, sendo especialmente preferidos fluor, cloro e bromo.

Como substituintes do radical fenilo, benzilo e fenoxi R^2 são apropriados os substituintes dos grupos aromáticos citados para R^5 especialmente halogénios, tais como cloro e bromo.



Os radicais arilo e heteroarilo que figuram na definição de R^3 podem estar presentes como monociclo ou biciclo e podem conter 5 a 12 átomos de anel, de preferência 5 a 9 átomos de anel, como por exemplo os radicais fenilo, bifenililo, naftilo, indenilo como radical arilo, e os radicais tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzo[1]tienilo, benzofurilo, como radicais heteroarilo, com 1 ou 2 heteroátomos tais como enxofre, oxigênio e/ou azoto.

Os substituintes dos radicais arilo e heteroarilo R pode estar presente 1 ou 2 vezes e é de preferência halogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ciano, amino ou nitro, sendo preferidos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e amino.

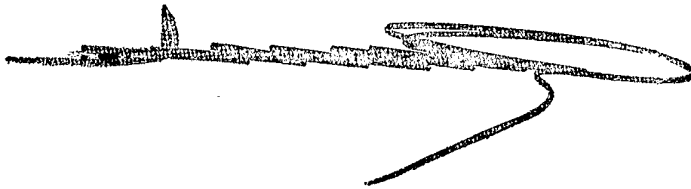
Por um radical bicicloalquilo R entende-se por exemplo o radical bicicloheptilo e biciclooctilo.

No caso de existir um centro quirálico, os compostos de fórmula I podem ocorrer na forma dos diastereómeros e das suas misturas.

Os sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis derivam dos ácidos orgânicos e inorgânicos conhecidos, como por exemplo os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, benzóico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, assim como de ácidos sulfônicos e de ácidos arilsulfônicos, como por exemplo os ácidos metanosulfônico, etanosulfônico, benzenosulfônico, p-toluenosulfônico, entre outros.

Como variantes especialmente preferidas para R interessam os cicloalquilos, já antes referidos, com 3 a 5 átomos de carbono, bem como eventualmente os grupos, fenilo, bifenilo, naftilo e tienilo substituídos.

Os compostos de fórmula I, assim como os seus sais de adição do ácido, devido à sua afinidade



aos receptores de benzodiazepina, são utilizáveis como medicamentos e exercem sobre as propriedades conhecidas das benzodiazepinas uma acção antagonística, inversa de agonística e agonística. Simultaneamente, os compostos de acordo com a invenção exibem uma acção duradoura prolongada.

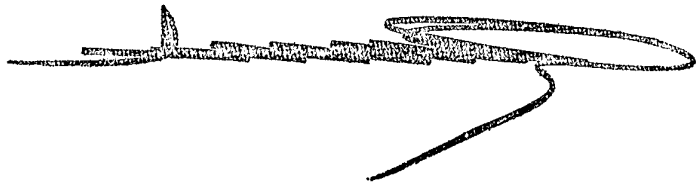
O quadro adiante, tomando por exemplo o derivado de 3-benzoilo em comparação com o derivado de 3-carboxilato de fenilo, permite deduzir que os compostos de acordo com a invenção não só possuem uma elevada estabilidade relativamente aos enzimas hepáticos, mas também possuem uma melhor afinidade para os receptores de benzodiazepina, especialmente uma melhor afinidade in vivo. A afinidade é determinada por ensaio do poder de deslocamento de flunitrazepame, marcado radioactivamente, dos receptores de benzodiazepina.

O valor ED_{50} representa a dose de uma substância de ensaio que causa uma redução da ligação específica do flunitrazepame ao receptor de benzodiazepina, num organismo vivo, de 50% do valor de controle.

O ensaio in vivo é realizado do seguinte modo:

A substância de ensaio é injectada a grupos de ratos a diversas doses, e normalmente por via intra-peritoneal. Passados 15 min. administra-se aos ratos, por via intra-venosa, o 3H -flunitrazepame. Passados mais 20 min. os ratos são mortos, os seus cérebros são removidos e mede-se a radioactividade ligada especificamente às membranas cerebrais por contagem por cintilação. O valor ED_{50} é determinado a partir das curvas dose/acção.

É determinada a estabilidade metabólica incubando-se a $37^{\circ}C$ um homogeneizado de tecido do fígado em soro fisiológico com a substância de ensaio, durante 0 ou 2 h. Seguidamente o preparado de incubação é extraído e determina-se o teor da substância ensaiada no extracto por HPLC/fluorimetria. A substância remanescente após 2 h, relativamente a 0 h, é expressa em percentagem de estabilidade.



	Inibição da ligação de ^3H -BD in vivo ED ₅₀ mg/kg	Estabilidade metabólica Homogeneizada de fígado humano 2 horas a 37°C
A	5,0	72%
B	> 90	

A = 6-benziloxi-4-metoximetil-3-benzoil- β -carbolina

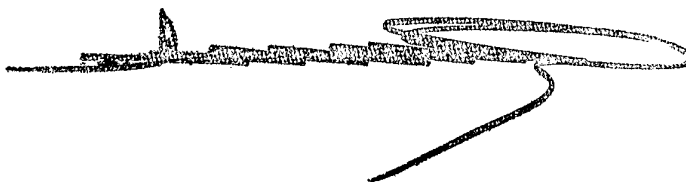
B = 6-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxilato
de fenilo

Os compostos de acordo com a invenção distinguem-se ainda por uma eficácia ansiolítica e anti-convulsiva.

Para o ensaio da acção ansiolítica dos compostos são ensaiados pelo teste das 4 placas, de acordo com o método de Boissier et al, Eur. J. Pharmacol. 4, 145-150 (1968). Neste caso é indicada a dose eficaz mínima (MED) que eleva a actividade locomotora do rato açoitado, depois do tratamento i.p. Uma redução da actividade no teste das 4 placas, sem açoitar, indica propriedades sedativas.

Os compostos de fórmula I prestam-se especialmente para o tratamento de ansiedade causada por depressões, epilepsia, perturbações do sono, espasmos e relaxação muscular durante a anestesia, e evidenciam também propriedades amnésicas ou propriedades de estimulação da memória.

Para utilização dos compostos de acordo com a invenção como medicamentos, estes são postos na forma de uma composição farmacêutica activa, além da substância activa, contém substâncias veiculares inertes, orgânicas ou inorgânicas, farmacêuticamente apropriadas para aplicação entérica ou parentérica, como por exemplo água,



gelatina, goma arábica, lactose, amidos, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, etc.

As composições farmacêuticas podem apresentar-se em forma sólida, por exemplo como comprimidos, drageias, supositórios, e cápsulas, ou em forma líquida, por exemplo como soluções, suspensões ou emulsões. Eventualmente contêm adicionalmente substâncias auxiliares, tais como conservantes, estabilizadores, humectantes ou emulsificantes, sais para modificação da pressão osmótica ou tampões.

Para a utilização parentérica são apropriadas em particular soluções ou suspensões injectáveis, especialmente soluções aquosas dos compostos activos em óleo de rícino polihidroxietoxilado.

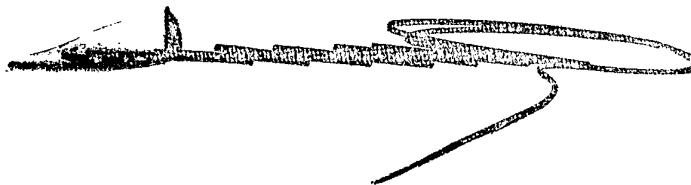
Como sistemas veiculares podem também ser utilizadas substâncias auxiliares tensioactivas, tais como sais de ácidos biliares ou fosfolípidos animais ou vegetais, mas também misturas dos mesmos, bem como liposomas ou os seus constituintes.

Para a aplicação oral são apropriados especialmente comprimidos, drageias ou cápsulas, com talco e/ou com substâncias veiculares ou aglutinantes de hidrocarbonetos, como por exemplo lactose, fécula de milho ou de batata. A utilização pode também realizar-se numa forma líquida, como por exemplo como sucos que eventualmente incorporam um edulcorante.

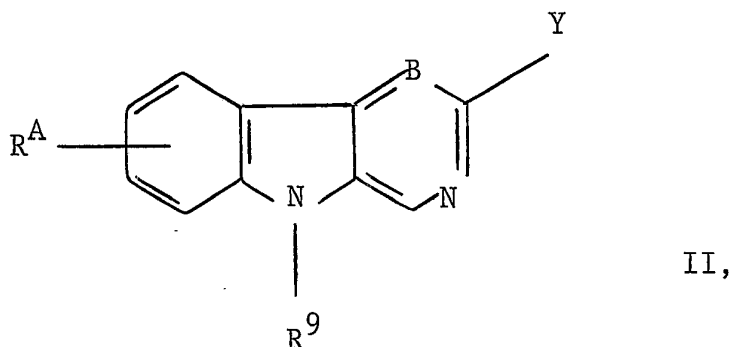
Os compostos de acordo com a invenção são administrados numa unidade de dosagem de 0,05 a 100 mg da substância activa numa substância veicular fisiologicamente aceitável.

Os compostos de acordo com a invenção são administrados em geral numa dose compreendida entre 0,1 e 300 mg/dia, de preferência de 0,1 a 30 mg/dia, e especialmente de preferência 1 a 20 mg/dia, por exemplo como agentes ansiolíticos análogos a diazepam.

A preparação dos compostos de acordo com a invenção pode ser realizada por processos conheci-



dos por si. Como exemplo obtêm-se os compostos de fórmula 1 fazendo-se reagir compostos de fórmula II.



na qual

R^A e B têm os significados acima indicados e

R^9 representa hidrogênio ou um grupo de bloqueio e

Y representa ciano ou $-CO-Z$ e

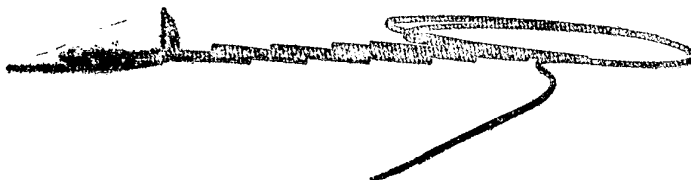
Z representa hidrogênio, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou um derivado de ácido,

com um composto organo-metálico de fórmula R-Me,

e eventualmente dissociando-se em seguida um grupo trialkil sililo, obtendo-se o grupo hidroxil, ou convertendo-se em éter um grupo hidroxil obtendo-se $R^A = OR^5$, ou oxidando-se R^3 no significado de $-CH-OH-R$ obtendo-se a cetona, ou dissociando-se os grupos de bloqueio, ou separando-se os isômeros, ou formando-se os sais de adição de ácido.

Como composto organometálico é apropriado por exemplo um composto de Grignard, como por exemplo R-Mg-halogênio, ou um composto organo-lítico de fórmula R-Li. Para a reação com o composto organo-metálico os derivados de ácido apropriados são por exemplo carboxilamidas de fórmula $-NR^7R^8$, na qual R^7 representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e R^8 representa alquilo ou alcoxi possuindo cada um 1 a 4 átomos de carbono, ou R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto formam um anel imidazol.

A reação com o composto organo-metálico pode ser realizada a temperaturas compreendidas desde $-70^\circ C$ à temperatura ambiente, em solventes polares



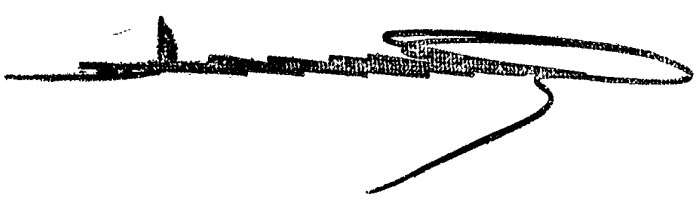
apróticos , tais como éteres cíclicos ou acíclicos, ou hidrocarbonetos. Como exemplos de dissolventes apropriados podem mencionar-se éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, hexano, etc.

Como grupos de bloqueio R_9 são adequados todos os grupos de bloqueio utilizados correntemente, como por exemplo os radicais alquilo, alcanóilo, aralquilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo ou sililo, sendo preferidos radicais sulfonilo, tais como tosilo e mesilo, e radicais trialquilsililo, tais como t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo e t-butoxicarbonilo.

No caso de existir um grupo de bloqueio R^9 , ou o grupo trialquilsililoxi com 1 a 4 átomos de carbono em cada parte alquilo, R^A , nos compostos de fórmula I, podem-se dissociar estes grupos com métodos correntes, como por exemplo por tratamento com bases, tais como hidróxidos ou alcoolatos de sódio ou de potássio, ou com ácidos, tais como ácidos minerais diluídos, ácido trifluoracético ou fluoreto de tetrabutílamônio, eventualmente com o tratamento da mistura reactiva à temperatura ambiente ou a uma temperatura mais elevada.

Se os compostos de acordo com a invenção, nos quais R^A tem o significado de hidroxilo, estiverem na forma de éter, podem então ser utilizados os métodos descritos nas especificações EP-237 467, EP-A-234 173 e EP-A-130 140, fazendo-se reagir por exemplo um derivado reactivo de fórmula R^5X , na qual X representa halogénio, tosilato, mesilato ou trifltato, na presença de uma base num dissolvente polar.

Se nos compostos de fórmula I R^3 tiver o significado de um grupo $-CHOH-R-$, este pode ser oxidado a um grupo $-CO-R$, oxidando-se eventualmente na presença de uma base orgânica, como por exemplo piridina, trietilamina ou cloreto de oxalilo, ou com um oxidante, como por exemplo dióxido de manganês, clorocromato de piridina, óxido de crómio, cloreto de ferro-III, ou de acordo com o método de Oppenauer ou deshidrogenando-se na presença de um catalisador de cobre. Também é possível recorrer-se à oxidação



com azodicarboxilatos, por exemplo analogamente ao método descrito por F. Yoneda et al. J. Org. Chem. 32, 727 (1967).

A reacção pode ser realizada à temperatura ambiente ou a uma temperatura mais elevada, que pode ascender até à temperatura de ebulição da mistura reactiva, num dissolvente inerte como por exemplo hidrocarbonetos clorados, hidrocarbonetos acetona, ou álcoois, tais como t-butanol.

As misturas de isómeros podem ser separadas, de harmonia com métodos correntes, como por exemplo a cristalização, a cromatografia ou a formação de sais, para obtenção dos diastereómeros ou dos enantiómeros.

Para a formação dos ensaios de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis dissolve-se um composto de fórmula I, por exemplo num pouco de álcool, e mistura-se com uma solução concentrada do ácido pretendido.

Sempre que não se descreva a preparação dos compostos de partida, estes são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a compostos conhecidos, ou por processos aqui descritos.


Como exemplo a preparação do derivado de 3-formilo de fórmula II pode realizar-se analogamente aos métodos descritos nas especificações EP-A-218 541 e EP-A-305 322. A preparação dos 3-carboxilatos e dos seus derivados reactivos está descrita por exemplo nas especificações EP-A-54 507, EP-A-237 467, EP-A-234 173, EP-A-137 390, EP-A-239 667 e EP-A-222 693. A preparação dos nitrilos é realizada por exemplo de harmonia com o processo descrito na especificação EP-A-234 137.

Os exemplos que se seguem permitem elucidar mais pormenorizadamente o processo da invenção.

Preparação dos compostos de partida:

A) Dimetilamida do ácido 6-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxílico

Numa solução de 1,0 g de imidazolida do ácido 6-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxílico em 25 ml de dimetilformamida fez-se passar, durante 5 min., dimetilamina gasosa. Em seguida diluiu-se com ace-



tato de etilo e lavou-se com água, secou-se, filtrou-se e concentrou-se. O resíduo foi recristalizado com acetato de etilo e produziu 680 mg do composto de título com pf. 174-176°C.

B) Imidazolida do ácido 6-benziloxi-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico

1,34 g do ácido 6-benziloxi-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico foram misturados em 50 ml de tetra-hidrofurano absoluto, à temperatura ambiente, com 45 ml de uma solução recém-preparada 0,27 molar de tioni-diimidazol em tetrahidrofurano e agitou-se durante 2 h com total ausência de humidade. Depois da eliminação do dissolvente por destilação tomou-se o resíduo em acetato de etilo/água, lavou-se 2 vezes com água e 1 vez com solução saturada de cloreto de sódio. A fase em acetato de etilo foi seca, e concentrada, e o produto bruto obtido foi triturado com acetato de etilo. Obtiveram-se 1,31 g do composto de título com o pf. 184-185°C.

Analogamente prepararam-se também:

Imidazolida do ácido 6-(2-piraziniloxi)-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico

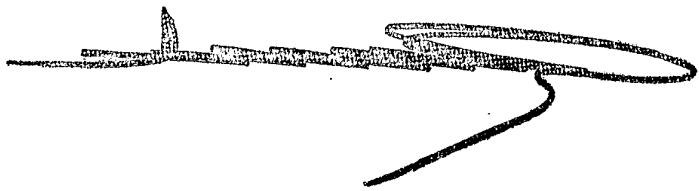
Imidazolida do ácido 5-(4-clorofenoxi)-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico

Imidazolida do ácido 5-(4-fluorbenziloxi)-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico

Exemplo 1

6-benziloxi-3-ciclopropilcarbonil-4-metoximetil-β-carbolina

A 618 mg de imidazolida do ácido 6-benziloxi-4-metoximetil-β-carbolino-3-carboxílico em 45 ml de tetra-hidrofurano absoluto, adicionaram-se gota a gota a uma temperatura compreendida entre -6 e -10°C durante cerca de 10 min, 18 ml de uma solução 0,5 molar de brometo de ciclopropil-magnésio em tetrahidrofurano e agitou-se durante 1 h, mediante arrefecimento por gelo. Passadas 16 h de tempo de reacção à temperatura



ambiente acidificou-se moderadamente a uma solução diluída de ácido clorídrico, concentrou-se e extraiu-se com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com água, com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio com solução saturada de cloreto de sódio, foi seca e concentrada. Por cromatografia de coluna através de sílica-gel, com cloreto de metileno/etanol 12:1 e recristalização em acetato de etilo/éter de petróleo, obtiveram-se 133 mg do composto de título com o ponto de fusão 133°C.

Análogamente foram ainda obtidos:

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(1-naftil)-carbonil- β -carbolina pf. 223-224°C (acetato de etilo, etanol, hexano).

6-benziloxi-3-(2-metilciclopropilcarbonil)-4-metoximetil- β -carbolina

5-(4-clorofenoxi)-3-ciclopropilcarbonil-4-metoximetil- β -carbolina

6-benziloxi-3-(ciclobutilcarbonil)-4-metoximetil- β -carbolina pf. 153-154°C (acetato de etilo, hexano)

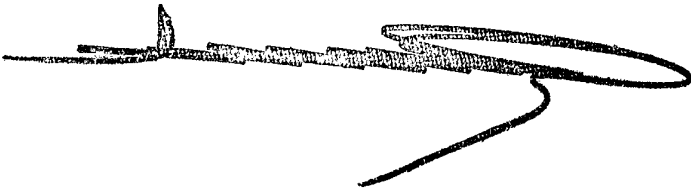
6-(2-piraziniloxi)-3-ciclopropilcarbonil-4-metoximetil- β -carbolina pf. 167-169°C (acetato de etilo/hexano)

5-(4-fluorbenziloxi-3-ciclopropilcarbonil)-4-metoximetil- β -carbolina

Exemplo 2

6-benziloxi-4-metoximetil-3-benzoil- β -carbolina

Uma solução de 1,09g de 6-benziloxi-4-metoximetil-4-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de isopropilo em 20 ml de tetrahydrofurano absoluto, foi misturada a -60°C, sob atmosfera de argon, com 2,1 ml de uma solução 1,08 molar de fenil-lítio em éter/hexano, agitou-se uma hora a -60°C e em seguida aqueceu-se lentamente até à temperatura ambiente. Depois de 3 h de tempo de reacção à temperatura ambiente acidi-



ficou-se com ácido clorídrico normal e eliminou-se o dissolvente por destilação. Depois de se tomar o resíduo em acetato de etilo/água separou-se a fase orgânica, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. Por cristalização em etanol/éter de petróleo obtiveram-se 435 mg do composto de título, de pf. 167- -168°C.

Análogamente foram ainda obtidos:

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(tiofeno-2-il)- β -carbolina, pf. 165°C (acetato de etilo/éter de petróleo)

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(2-metoxibenzoil)- β -carbolina, pf. 145-146°C (acetato de etilo/éter de petróleo)

3-benzoil-6,7-dimetoxi-4-etil- β -carbolina, pf. 182-184°C (cloreto de metileno etanol) a partir de 6,7-dimetoxi-4-etil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo, pf. 160-161°C (isopropanol).

3-benzoil-5-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolina, pf. 195-198°C (ciclohexano/acetato de etilo) a partir de 5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo, pf. 149-150°C (acetato de etilo).


3-benzoil-5-isopropoxi-4-metil- β -carbolina, pf. 234-235°C (ciclohexano/acetato de etilo) a partir de 5-isopropoxi-4-metil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de metilo, pf. 197-198°C (acetato de etilo).

3-benzoil-5-(4-fluorbenziloxi)-4-metoximetil- β -carbolina, pf. 213-214°C a partir de 5-(4-fluorbenziloxi)-4-metoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo, pf. 149-150°C

3-[(2-metil)-benzoil]-6-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolina pf. 164°C (acetato de etilo, etanol, hexano)

3-(4-fenilbenzoil)-6-benziloxi-4-metoximetil- β -carbolina p.f. 108-109°C (acetato de etilo, etanol, hexano)

3-benzoil-4-metoximetil-5-(4-clorofenoxi)- β -carbolina pf. 238-240°C (cloreto de metileno, acetato de etilo, hexano) a partir de 5-(4-clorofenoxi)-4-meto-



ximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de isopropilo, pf. 185-187°C.

Exemplo 3

2-benzoil-8-fenoxi-5H-pirimido[5,4-b]indol

Análogamente ao exemplo 2 obtém-se o composto de título a partir 8-fenoxi-5-tosil-5H-pirimido[5,4-b]indol-2-carboxilato de etilo pf. 251-253°C (acetato de etilo).

Preparação do produto de partida:

2-amino-5-fenoxi-benzonitrilo é transformado, analogamente à síntese descrita por K. Clarke, W. Richard e R.M.Scrowston, J. Chem. Res. 1980 (2) 833-847, em 3-amino-4-fenoxi-1-tosilindol-2-carbonitrilo, o qual é depois transformado, analogamente ao processo descrito na especificação EP-A-115 248, em 8-fenoxi-5-tosil-5H-pirimido[5,4-b]indol-2-carboxilato de etilo, com o pf. 136-139°C (etanol).

Exemplo 4

3-benzoil-5-etoximetil- β -carbolina

Análogamente ao exemplo 2 obtém-se o composto de título a partir de 5-etoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo pf. 195-197°C (acetato de etilo).

Preparação no composto de partida:

Por tosilação do 5-etoximetil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo conhecido da especificação EP-110 813, pf. 142-143°C (etanol).

Exemplo 5

3-benzoil-4,5-etoximetil- β -carbolina

Análogamente ao exemplo 2 obtém-se o composto de título a partir de 4,5-dimetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo pf. 208-209°C (acetato de etilo).

A preparação dos compostos de partida realizou-se por esterificação e tosilação conhecidas por si do ácido 4,5-dimetil- β -carbolino-3-carboxílico.

Exemplo 6



3-benzoil-5-etoximetil-4-metoximetil- β -carbolina

Analogamente ao exemplo 2 obtém-se o composto de título a partir de 5-etoximetil-4-metoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo pf. 180-182°C (etanol).

A preparação dos compostos de partida realizou-se por tosilação do 5-etoximetil-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo, conhecido na especificação EP-A-161 575, pf. 90-92°C (etanol).

Exemplo 7

3-benzoil-4-metoximetil-6-triisopropilsililoxi- β -carbolina


Uma solução de 230 mg de 4-metoximetil-9-tosil-6-triisopropilsililoxi- β -carbolino-3-carboxilato de isopropilo em 3,5 ml de tetrahydrofurano absoluto foi misturada a -60°C, sob atmosfera de argon, com 0,38 ml de uma solução 1,08 molar de fenil-lítio em éter/hexano, agitou-se uma hora a -60°C e aqueceu-se lentamente até à temperatura ambiente. Depois de 16 h de repouso à temperatura ambiente misturou-se a mistura reactiva com ácido acético 1N/acetato de etilo, lavou-se a fase acetato com água e com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. Depois de cromatografia por coluna através de sílica-gel, com ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluente, obtiveram-se 69 mg do composto de título.

Preparação do produto de partida:

A) 4-metoximetil-6-(triisopropilsililoxi)- β -carbolina-3-carboxilato de isopropilo

314 mg de 6-hidroxi-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxilato de isopropilo foram agitados em 20 ml de diclorometano conjuntamente com 61 mg de 4-dimetilaminapiridina, 0,31 ml de trietilamina e 425 mg de clorotriisopropilsilano, durante 7 h à temperatura ambiente.

Em seguida lavou-se com água e com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se a fase orgânica e concentrou-se. Depois da purificação do produto bruto através de uma coluna de sílica-gel, com dicloro-



metano/etanol 10:1 como eluente e recristalização em éter/éter de petróleo, obtiveram-se 392 mg do composto pretendido, de pf. 144-145°C.

B) 4-metoximetil-9-tosil-6-(triisopropilsililoxi)-β-carbolino-3-carboxilato de isopropilo

1 g de 4-metoximetil-6-(triisopropilsililoxi)-β-carbolino-3-carboxilato de isopropilo, 132 mg de 4-dimetilaminopiridina e 0,45 ml de trietilamina foram misturados em 10 ml de diclorometano, a cerca de 40°C, com 615 mg de cloreto de tosilo e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h. Depois de 16 h de repouso à temperatura ambiente diluiu-se com diclorometano e lavou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio. A partir da fase orgânica isolada, depois de cromatografia através de sílica-gel no sistema ciclo-hexano/acetato de etilo 1:1, obtiveram-se 1,32 g do composto de título.

Exemplo 8

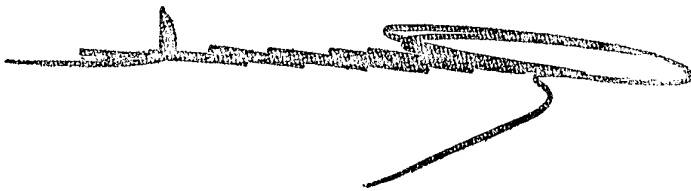
3-benzoil-6-hidroxi-4-metoximetil-β-carbolina

530 mg de 3-benzoil-6-triisopropilsililoxi-4-metoximetil-β-carbolina foram dissolvidos em 7,5 ml de tetrahidrofurano absoluto e depois da adição de 1,1 ml de uma solução 1,1 molar de fluoreto de tetrabutilamônio em tetrahidrofurano, agitou-se durante meia hora sob atmosfera de árgon à temperatura ambiente. Depois da adição de acetato de etilo a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. Depois da agitação com acetato de etilo/éter de petróleo obtiveram-se 315 mg do composto de título, de pf. 258°C.

Exemplo 9

3-benzoil-6-(5-bromopiridino-2-iloxi)-4-metoximetil-β-carbolina

332 mg de 3-benzoil-6-hidroxi-4-metoximetil-β-carbolina e 130 mg de hidróxido de potássio em pó foram misturados em 3 ml de sulfóxido de dimetilo, sob



atmosfera de árgon, com 285 mg de 2,5-dibromopiridina em 1 ml de sulfóxido de dimetilo e aqueceu-se durante 1 h a 90-95°C. A mistura reactiva foi vertida em água gelada, foi acidificada a pH 5 com ácido acético 1N e foi extraída com acetato de etilo. A fase em acetato foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. Depois da cromatografia através de sílica-gel com diclorometano/acetato de etilo 1:1 como eluente, e recristalização da fracção principal em acetato de etilo/éter de petróleo, obteve-se o composto de título com o pf. 193-194°C.

Exemplo 10

6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-4-metoximetil-β-carbolina

A uma solução de etilato de sódio, obtida a partir de 50 mg de hidreto de sódio a 80% e 30 ml de etanol absoluto, adicionaram-se 300 mg de 6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-4-metoximetil-9-(4-metilfenilsulfonil)-β-carbolina e aqueceu-se ao refluxo durante 2 h sob atmosfera de árgon. Depois da eliminação do dissolvente por destilação, o resíduo foi tomado em acetato de etilo e foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio. A partir da fase acética seca com sulfato de magnésio e concentrada, obtiveram-se após cromatografia em coluna através de sílica-gel no sistema diclorometanol/etanol 12:1, 211 mg do composto de título depois da sua recristalização em acetato de etilo/éter de petróleo, pf. 190-191°C.

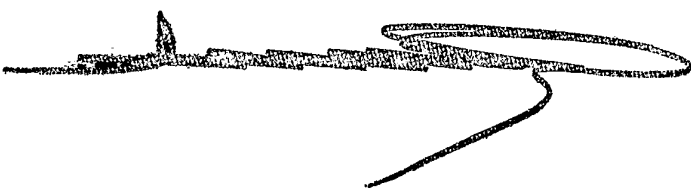
Analogamente obteve-se:

6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-ciclopentilmetil)-4-metoximetil-β-carbolina.

Preparação do produto de partida:

6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-4-metoximetil-9-(4-metilfenilsulfonil)-β-carbolina

Uma solução de 1,0 g de 6-benziloxi-3-formil-4-metoximetil-9-(4-metilfenilsulfonil)-β-carbolina em 60 ml de tetrahidrofurano absoluto foi misturada a -60°C



sob atmosfera de argón, com 2,4 ml. de uma solução 1,0 molar de fenil-lítio em éter/hexano, agitou-se durante 1 h a -60°C e em seguida aqueceu-se lentamente até à temperatura ambiente. Depois de se tomar o resíduo em acetato de etilo/água separou-se a fase orgânica, lavou-se a mesma com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. Depois da cromatografia em coluna através de sílica-gel com o sistema diclorometano/etanol 15:1 e ciclohexano/acetato de etilo 1:1, obtiveram-se 717 mg do composto de título com o pf. 169-171°C.

Analogamente obtive-se:

Com brometo de ciclopentilmagnésio, 6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-ciclopentilmetil)-4-metoximetil-9-(4-metilfenilsulfonil)- β -carbolina
pf. 146-147°C (acetato de etilo, etanol, hexano)

Exemplo 11

6-benzoil-5-(2-clorofenoximetil)-4-metoximetil- β -carbolina

Analogamente ao exemplo 2, obtém-se o composto de título a partir de 5-(2-clorofenoximetil)-4-metoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo, pf. 149-152°C (etanol).

Preparação do produto de partida:

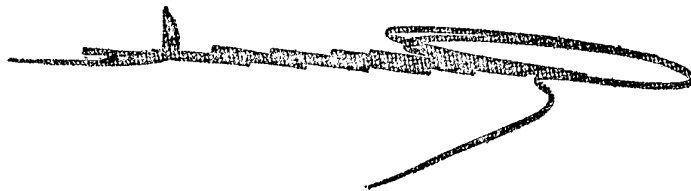
a) 4-(2-clorofenoxi)-metilindol

A uma solução de trifenilfosfina (2,92g) 2-clorofenol (1,43 g) azodicarboxilato de dietilo (1,49 g) em tetrahydrofurano (50 ml) adiciona-se gota a gota uma solução de 4-hidroximetilindol (1,0 g) em tetrahydrofurano (10 ml). Depois de agitação contínua durante 3 h da mistura reactiva procede-se ao restante tratamento de forma corrente e o produto bruto é cromatografado.

Pf. 138-140°C (ciclohexano)

b) 5-(2-clorofenoxi)-metil-4-metoximetil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo

Preparação análoga a F. Neef et al, 1983 Heterocyclus 20, 1295-1313 (via a) pf. 167-168°C



c) 5-(2-clorofenoxi)-metil-4-metoximetil-9-tosil- β -carbolino-3-carboxilato de etilo

Obtenção analogamente ao exemplo 7B

pf. 149-152°C (etanol)

Exemplo 12

6-benziloxi-3-ciclopentilcarbonil)-4-metoximetil- β -carbolina

50 mg de 6-benziloxi-3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-4-metoximetil- β -carbolina são agitados em 10 ml de cloreto de metileno com 300 mg de dióxido de manganês durante 1 h à temperatura ambiente.

Depois da filtração através de Kieselgur o filtrado foi evaporado à secura e o resíduo foi purificado cro matograficamente através de sílica-gel com cloreto de metileno:acetato de etilo = 2:1.

Obtém-se 20 mg do composto de título.

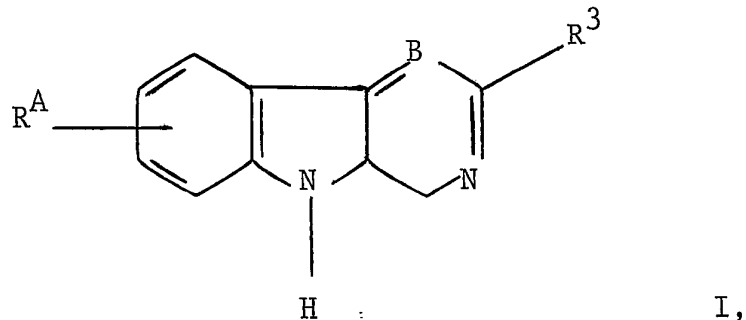
•
•
•

~~SECRET~~

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1º -

Processo para a preparação de um
composto de fórmula I



na qual

R^A representa halogénio, $-CHR^1-R^2$, fenilo ou OR^5 e pode estar presente uma ou duas vezes e

R^1 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

R^2 representa hidrogénio alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, O-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alquilo, ou um radical fenilo, benzilo ou fenoxi eventualmente substituído, e

R^5 representa hidrogénio, trialquilsililo com 1 a 4 átomos de carbono em cada grupo alquilo, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, ou um radical fenilo, benzilo ou heteroarilo eventualmente substituído e

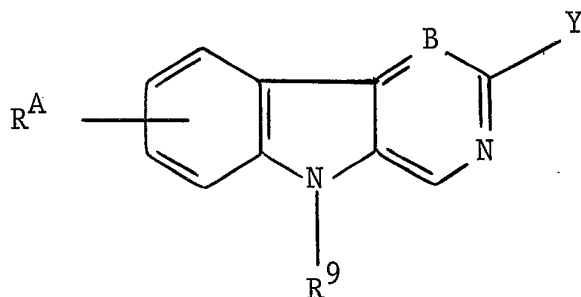
B representa azoto ou CR^4 e

R^4 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoialquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi e 1 a 2 átomos de carbono na parte alquilo, e

R^3 representa $-CO-R$ ou $-CHOH-R$ e R representa um radical arilo ou heteroarilo eventualmente substituído, monocíclico ou bicíclico, ou representa um radical ci-



cloalquilo ou bicicloalquilo com 3 a 10 átomos de carbono,
assim como os seus isómeros e sais de adição de ácido,
caracterizado por se fazerem reagir compostos de fórmula II



II,

na qual

R^A e B têm os significados acima indicados e

R^9 representa hidrogénio ou um grupo de bloqueio e

Y representa ciano ou $-CO-Z$ e

Z representa hidrogénio, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou um derivado de ácido,

com um composto organometálico de fórmula $R-Me$,

e eventualmente em seguida se dissociar um grupo trialquil sililo, com obtenção do grupo hidroxil, ou se converter em éter um grupo hidroxil, obtendo-se $R^A = OR^5$, ou se oxidar R^3 no significado de $-CH-OH-R$ à cetona, ou se dissociarem os grupos de bloqueio, ou se separarem os isómeros, ou se formarem os sais de adição de ácido.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos

6-benziloxi-4-metoximetil-3-benzoil-carbolina,

6-(5-bromopiridino-2-iloxi)-4-metoximetil-3-benzoil- β -carbolina,

6-benziloxi-3-ciclopropilcarbonil-4-metoximetil- β -carbolina.

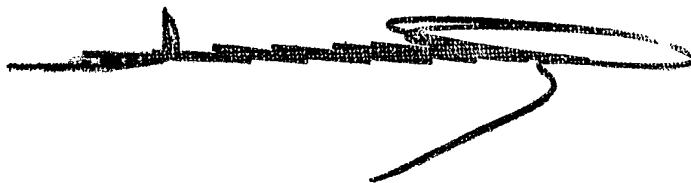
- 3ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar um ingrediente activo um composto de fórmula I, quando preparado por um processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, em combinação com substâncias veiculares e auxiliares correntes, de forma que se possam administrar doses diárias compreendidas entre 0,1 e 300 mg.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 23 de Dezembro de 1989, sob o nº P 39 43 225.4.

Lisboa, 21 de Dezembro de 1990.
COMISSÃO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



éter um grupo hidroxí, obtendo-se $R^4 = OR^5$, ou se oxidar R^3 no significado de $-CH-OH-R$ à cetona, ou se dissociarem os grupos de bloqueio, ou se separarem os isómeros, ou se formarem os sais de adição de ácido.