

(11) *Número de Publicação:* PT 88215 B

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

C07D491/04 A

C07D209/12 B

C07D491/04 C

C07D311:00 C

C07D209:00 C

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) *Data de depósito:* 1988.08.08

(30) *Prioridade:* 1987.08.27 US 089881

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.06.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
08/94 1994.08.10

(73) *Titular(es):*

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION
685 THIRD AVENUE NEW YORK 10017 US

(72) *Inventor(es):*

CHIA-CHENG SHAW
KAREL PELZ

CA
CA

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS 1,3,4,9-TETRA-HIDROPIRANO-3,4-BIINDOLE-1-ACÉTICOS SUBSTITUÍDOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

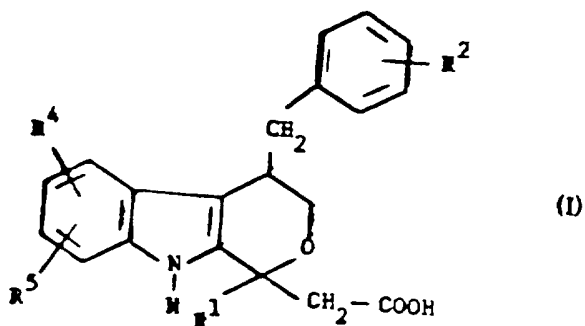
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de ácidos 1,3,4,9-tetra-hidropi-rano [3,4-b]indole-1-acéticos, possuindo actividade analgésica e anti-inflamatória.

Estes compostos apresentam a fórmula

(I):



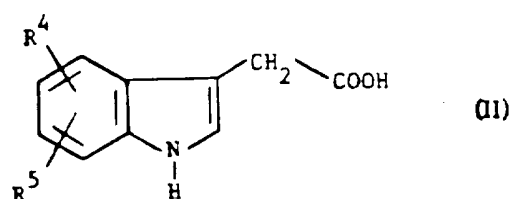
=====

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

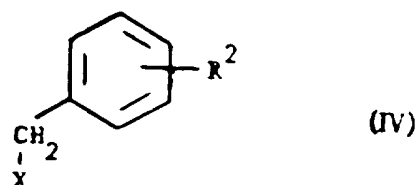
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS 1,3,4,9-TETRA-HIDROPI-RANO [3,4-b]INDOLE-1-ACÉTICOS SUBSTITUÍDOS"

em que R^1 é alquilo inferior contendo de 1 a 4 átomos de carbono; R^4 e R^5 são hidrogénio, alquilo inferior contendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou halogénio; e R^2 é hidrogénio, 4-halogénio, 2- e 4-di-halogénio, 3-trifluorometilo, ou 4-metoxi.

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



seguido pelos passos de alquilação do composto obtido com o haleto de fórmula



em que X é halogénio, de esterificação, de redução do éster, de reacção do composto obtido com $R^1C(=O)CH_2C(=O)OR^3$, em que R^3 é alquilo inferior contendo de 1 a 8 átomos de carbono, de separação dos isómeros A e B obtidos e de hidrólise do isómero A.

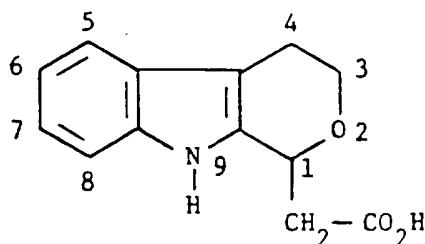
[Handwritten signature]

ANTECEDENTES DO INVENTO

a. Campo do Invento.

Este invento diz respeito a processos novos, para a produção de derivados de indole.

Mais especificamente, este invento diz respeito ao processo para a produção de derivados do ácido acético tricíclico, em que a sua parcela tricíclica é caracterizada por ter uma parcela de indole condensada a um anel pirano. Mais ainda especificamente, o processo deste invento produz o seguinte sistema de ácido acético tricíclico:



designado por ácido 1,3,4,9-tetra-hidropirano/3,4-b7indole-1-acético, em que os carbonos na posição 1 e 4, e facultativamente nas posições 5, 6 e 8 são, além disso, substituídos.

Os derivados de indole produzidos pelo processo em consideração, estão descritos em Katz e outro, U.S.S.N 838.510, pedida em 11 de Março de 1986; e Katz e outro, U.S.S.N. 002.825, pedida em 13 de Janeiro de 1987, incorporados nesta Memória Descritiva, a título de referência.

Os derivados de índole, produzidos

pelo processo em consideração, são conhecidos como exibindo propriedades farmacodinâmicas proveitosas, sem dar origem a efeitos secundários indesejáveis. Os atributos notáveis destes derivados são as actividades anti-inflamatórias e analgésicas.

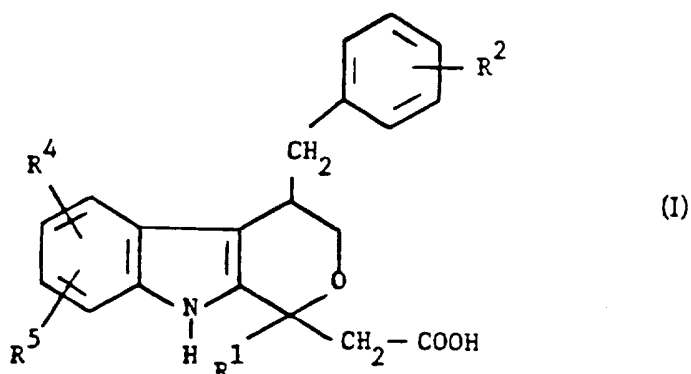
b) Técnica Anterior

A técnica anterior, a mais recente, do invento em consideração é:

Katz e outro, U.S.S.N. 838.510, pedida em 11 de Março de 1986; Katz e outro, U.S.S.N. 002.825, pedida em 13 de Janeiro de 1987; e Demerson e outro, Patente No. 3.939.178, dos Estados Unidos da América. Demerson e outro divulgaram a produção dos 1,3,4,9-tetra-hidropirano [3,4-b]indoles e 1,3,4,9-tetra-hidrotiopirano [3,4-b]indoles, que possuem actividade analgésica e anti-inflamatória. Patentes Relacionadas, dos Estados Unidos da América, são as No. 3.974.179 e No. 3.843.681.

SUMÁRIO DO INVENTO

O processo do invento em consideração é dedicado à produção dos compostos representados pela fórmula (I)





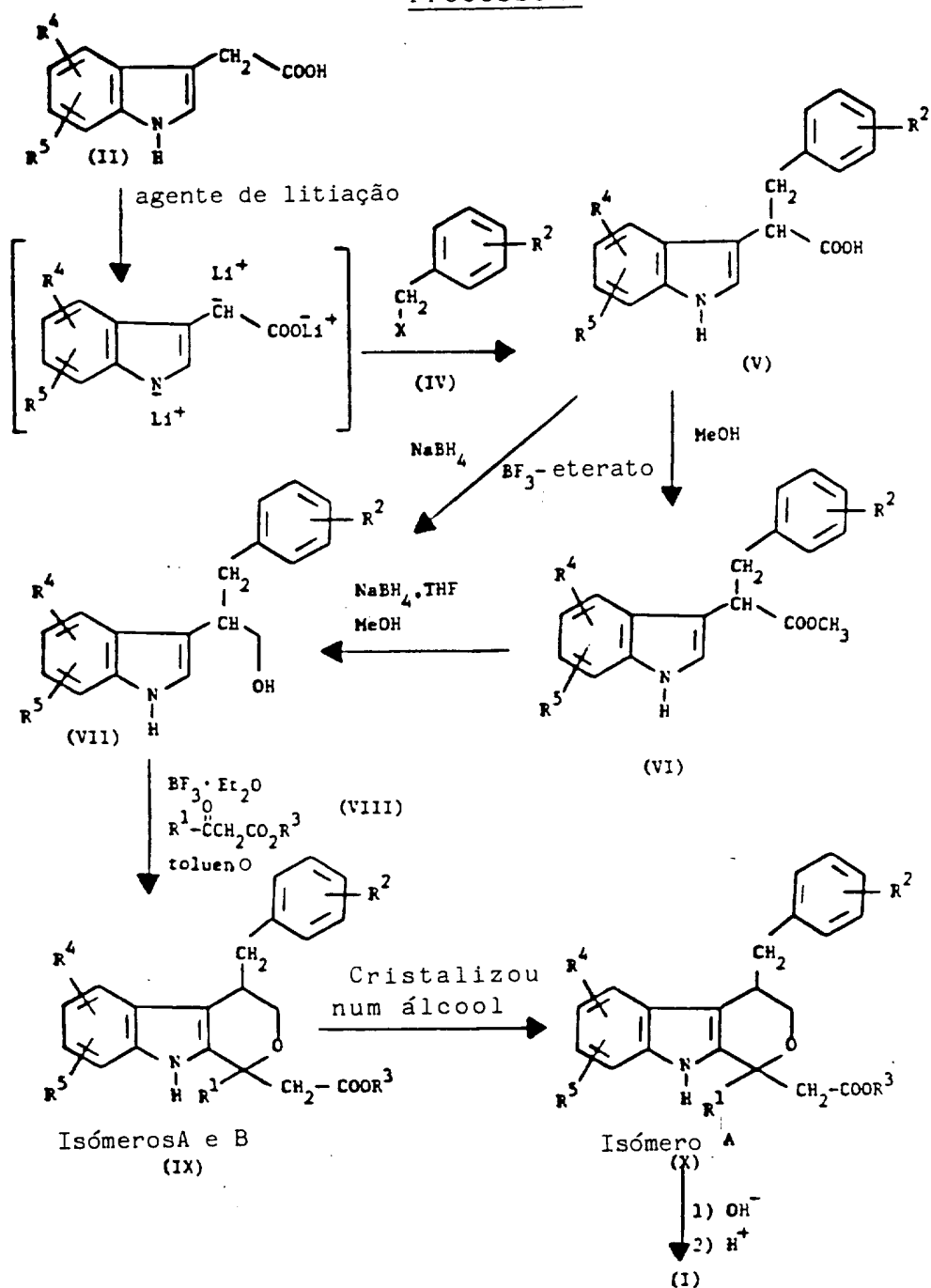
em que R^1 é um alquilo inferior, que possui de 1 a 4 átomos de carbono; R^4 e R^5 são hidrogénio, alquilo inferior que possui de 1 a 6 átomos de carbono, ou halogénio; e R^2 é 4-halogénio, 2- e 4-di-halogénio, 3-trifluorometilo, ou 4-metoxi; e é dedicado também à produção dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O processo preferido do invento em consideração é dedicado à produção do composto designado por ácido 1-etil-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano [3,4-b]indole, e à dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um aspecto, ainda mais preferido do invento em consideração, é dedicado à produção do ácido cis-1-etil-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano [3,4-b]indole-1-acético, e à dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

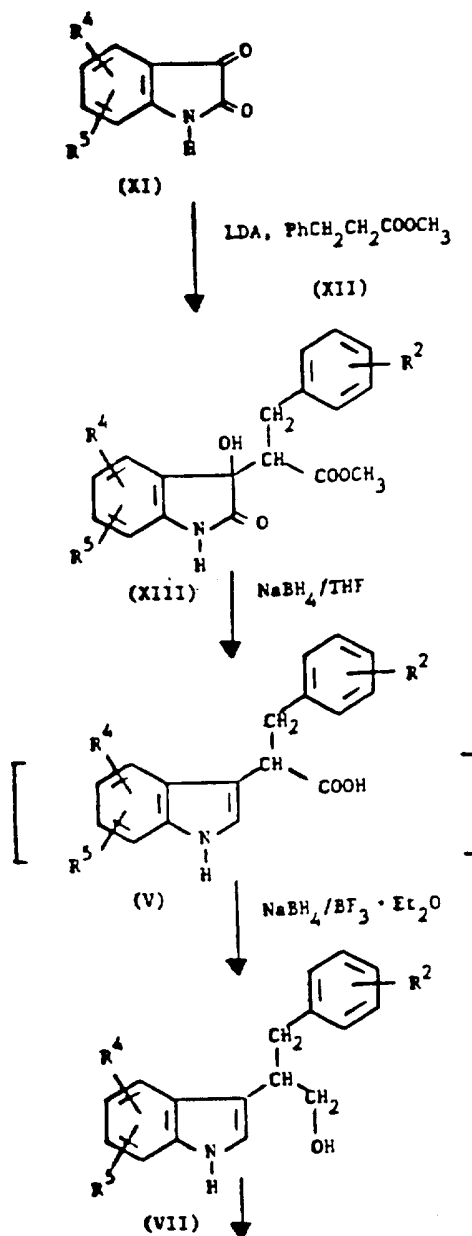
Os processos do invento em consideração estão representados pelas folhas de reacções, que se seguem:

Processo A



em que R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente; R^3 é um alquilo inferior, que possui de 1 a 8 átomos de carbono; e X é cloro, bromo ou iodo.

Processo B



utilize o Processo A, para produzir (I).

em que R^2, R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente.



Em relação ao processo A, o ácido indole-3-acético substituído (II) foi litiado, directamente, com cerca de 4 equivalentes molares de di-isopropilamina de lítio em tetra-hidrofurano, a uma temperatura de -5° a -10°C , dando origem ao 1, α -dilítioindole-3-acetato de lítio, substituído (III). A alquilação de (III), com um excesso amplo de haleto de benzilo substituído, proporcionou o ácido α -benzilindole-3-acético substituído (V), com uma produção elevada do produto bruto. O ácido bruto (V) foi transformado no correspondente éster de metilo (VI), com uma produção e com um grau de pureza, elevados.

O processo em consideração possui as vantagens seguintes:

1. A reacção da litiação pode ser levada a efeito a temperaturas de -5°C a -10°C , o que se atinge, convenientemente, numa instalação fabril experimental;
2. Não se produz uma massa informe, na reacção da litiação; e
3. Os produtos [ácido (V) ou o éster de metilo (VI)] podem ser isolados, com uma produção elevada e com um grau de pureza elevado, sem a produção de uma massa uniforme.

O 1, α -dilítioindole-3-acetato de lítio substituído (III) pode, também ser produzido no local, em tetra-hidrofurano, empregando-se 4 equivalentes molares de n-butil-lítio, a -78°C , e, em seguida, até -48°C , para se formar uma solução amarela, de acordo com W. Adam e outro, J. Org. Chem, 45447 (1980).

A transformação do α -benzilindole-3-acetato de metilo substituído (VI) no correspondente β -benzil-triptofol substituído (VII) foi levada a efeito, com uma produção elevada, com o hidreto de alumínio e lítio ou com o borohidreto de sódio. O borohidreto de sódio é o preferido, por ser menos perigoso.

Num processo de alternativa preferido, o ácido α -benzilindole-3-acético substituído (V), preparado de acordo com o Processo A, foi transformado, directamente, no β -benziltriptofol substituído (VII), por meio de NaBH_4 e BF_3 -eterato (formação no local de diborano), tornando, deste modo, o processo uma fase mais curta.

A transformação conclui-se em cerca de 2 horas, a 20° , quando comparada com cerca de 25 horas, ao refluxo, para a transformação com NaBH_4 do α -benzilindole-3-acetato de metilo substituído (VI).

A produção do éster (IX) foi levada a efeito, de preferencia, pela reacção do β -benziltriptofol substituído (VII) com o éster de alquilo do ácido 3-oxo-2-alcanoico, de fórmula (VIII), a cerca de -15°C , em tolueno.

A produção do éster (IX) foi, de preferencia, feita por uma adição de transformação do β -benziltriptofol substituído (VII), numa solução de tolueno, a uma mistura fria do éster de alquilo do ácido 3-oxo-2-alcanoico (VIII) e do eterato de trifluoreto de boro em tolueno. A vantagem da adição de transformação é que o produto (IX) isolado apresentava uma proporção mais contante dos dois isómeros A e B. A proporção dos dois diastereómeros A e B é cerca de 2,1:1, a favor do desejado isómero A.

O material de partida (VII) e o produto (IX) não são estáveis em solução, na presença de eterato de



trifluoreto de boro; por este motivo, devem ser evitados tempos prolongados de reacção, a temperaturas mais elevadas, para impedir a formação das impurezas polares. O produto bruto (IX), sem ter sido filtrado através do gel de sílica, foi directamente cristalizado fraccionadamente, para se obter o produto cristalino puro (X), o isómero A.

O produto (X), o isómero A, foi submetido à hidrólise básica, e, mediante a acidificação, o produto (I) foi obtido com uma produção elevada. A purificação final de (I) foi levada a efeito pela recristalização em álcoois aquosos, de preferencia em etanol/água ou isopropanol/água.

Em relação ao Processo B, na reacção de isatina (XI) com o 3-fenilpropionato de metilo (XII), obtiveram-se boas produções, por arrefecimento brusco a um pH ligeiramente acidico, isto é, pela adição da mistura da reacção a uma solução aquosa contendo ácido acético, de modo a minimizar a aldolização, num meio alcalino aquoso.

Para a redução do composto (XIII) no triptofol (VII), empregaram-se os reagentes borohidreto de sódio e o eterato de borotrifluoreto de sódio, seguros e pouco dispendiosos. Esta transformação processa-se em duas fases. Na primeira, o composto (XIII) é reduzido, facilmente e quantitativamente, e, simultaneamente, o éster é hidrolisado pelo NaBH_4 em tetra-hidrofurano seco, para dar origem ao ácido benzilindolilacético. A adição subsequente do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ leva ao seu termo, em cerca de duas horas, a redução do grupo carboxilico no álcool primário, e o β -benziltrip- tofol (VII) é obtido com uma boa produção de 57,0% da isatina total.

Para comparação, a transformação com o hidreto de aluminio e litio deu origem ao triptofol (VII),

com produções variáveis compreendidas entre 25% e 49% da isatina total.

Deve ter-se em atenção que a redução directa do éster (XIII), com o diborano, exige cerca de 15 horas, ao refluxo, para a levar ao seu termo, e que as produções são inferiores às do processo de duas fases, precedente.

Pode empregar-se o hidreto de bis(2-metoxietoxi)alúminio de sódio, para a transformação do éster (XIII), mas a produção é inferior e o reagente é dispendioso.

O β -benziltryptofol (VII) produzido pelo Processo B é transformado no produto final (I), pelo processo A.

Os compostos de fórmula (I) formam sais com bases inorgânicas e orgânicas, farmacologicamente aceitáveis, adequadas. O ácido de fórmula (I) é transformado, com uma produção excelente, nos sais farmacologicamente aceitáveis correspondentes, pela neutralização do citado ácido com a base inorgânica ou orgânica adequada. As bases inorgânicas adequadas, para se formarem estes sais, incluem, por exemplo, os hidróxidos, os carbonatos, os bicarbonatos, ou os alcóxidos dos metais alcalinos ou dos metais alcalino-terrosos, por exemplo, o sódio, o potássio, o magnésio, o cálcio, e outros afins. As bases orgânicas adequadas incluem as aminas seguintes: mono-, di-, e tri-alquilaminas inferiores, cujos radicais contêm até três átomos de carbono, tais como a metilamina, a dimetilamina, a trimetilamina, a etilamina, a di- e a trietilamina, a metiletilamina, e outras afins; a mono-, a di- e a tri-*alcanol*amina, cujos radicais de *alcanol* contêm até três átomos de carbono, tais como a mono-, a di-, e a tri-*etanol*amina; as *alquilenodiaminas*, que contêm



até seis átomos de carbono, tais como a hexametilenodiamina; os açúcares de amino, tais como a glucosamina; as bases saturadas ou não saturadas, cíclicas, contendo até seis átomos de carbono, tais como a pirrolidina, a piperidina, a morfolina, a piperazina, e os seus derivados de N-alquilo e de N-hidroxi-alquilo, tais como a N-metilmorfolina e a N-(2-hidroxietil)piperidina, bem como a piridina. Além de mais, podem ser mencionados os sais quaternários correspondentes, tais como o tetra-alquilo (por exemplo, o tetrametilo), o alquil-alcanol (por exemplo o metiltrimetanol, e o trimetil-monoe-tanol) e os sais de amônio cíclicos, por exemplo os sais de N-metilpiridínio, de N-metil-N-(2-hidroxietil)-morfolínio, de N,N-dimetilmorfolínio, de N-metil-N-(2-hidroxietil)-morfolínio, de N,N-dimetilpiperidínio, que são caracterizados por uma boa solubilidade em água.

As transformações nos sais podem ser levadas a efeito por uma diversidade de processos, conhecidos na técnica. Por exemplo, no caso de sais de bases inorgânicas, é preferível dissolver o ácido de fórmula (I) em água, contendo, pelo menos, uma quantidade equivalente de um hidróxido, de um carbonato, ou de um bicarbonato. De preferencia, a reacção é efectuada num solvente orgânico miscível em água, inerte, às condições da reacção, por exemplo, o metanol, o etanol, o dioxano, e outros afins, na presença de água. Por exemplo, um tal emprego de hidróxido de sódio, de carbonato de sódio, ou de bicarbonato de sódio, dá origem a uma solução de sais de sódio. A evaporação da solução ou a adição de um solvente miscível em água de uma polaridade mais moderada, por exemplo, um alcanol inferior, tal como o butanol, ou uma alcanona inferior, tal como a metil etil cetona, dá origem ao sal sólido, se essa modalidade for a desejada.

Para se produzir um sal de aminas, o ácido de fórmula (I) é dissolvido num solvente adequado de

polaridade, quer moderada, quer baixa, por exemplo, etanol, acetona, acetato de etilo, éter de dietilo, ou benzeno. Pelo menos, uma quantidade equivalente da amina correspondente ao catião desejado é, em seguida, adicionada àquela solução. Se o sal resultante não se precipitar, ele pode ser obtido, habitualmente, na modalidade de sólido, pela adição de um diluente miscível de polaridade inferior, por exemplo, o benzeno ou o éter de petróleo, ou pela evaporação. Se a amina for relativamente volátil, qualquer excesso pode ser retirado, facilmente, pela evaporação. É preferível empregarem-se quantidades substancialmente equivalentes das aminas menos voláteis.

Os sais, em que o catião é o amônio quaternário, são produzidos misturando-se o ácido de fórmula (I) com uma quantidade equivalente do hidróxido de amônio quaternário correspondente em solução de água, seguido pela evaporação da água.

Incluído no invento em consideração encontra-se o processo para a produção dos diastereoisómeros do composto (I), em que o substituinte 4 é quer o cis, quer o trans, para a cadeia do ácido acético na posição um. Quando a estrutura dos diastereoisómeros não é conhecida, eles são designados por isómero A e B.

Também incluído neste invento encontra-se o processo para a transformação dos compostos de fórmula (I), nos seus isómeros ópticos. Os isómeros ópticos dos compostos de fórmula (I) resultam dos centros assimétricos, contido neles. Tais isómeros podem ser obtidos numa forma substancialmente pura, pelas técnicas de separação clássica e pela síntese controlada estericamente. Incluído encontra-se o caso específico da transformação do ácido 1-etil-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano[3,4-b]indol-1-acético nos seus isómeros ópticos, pela separação do correspondente éster de [(1S)-endo]-1,7,7-trimetil-biociclo

2,2.17heptan-2-ilo, seguida pela hidrólise básica.

Os exemplos, que se seguem, tornam mais claro ainda o invento em consideração.

EXEMPLO 1

PROCESSO A.

Preparação do Ácido α -Benzilindole-3-acético

(V: R², R⁴, R⁵ = -H)

Um balão foi cheio com azoto e foi carregado com 400 ml de diisopropilamida de lítio (LDA), em tetra-hidrofurano solução de ciclohexano (1,93 M, 772 mmoles). A solução foi arrefecida até -5° a -10°C. A esta solução fria, adicionou-se uma solução de ácido indol-3-acético (33,78 gramas), em tetra-hidrofurano (150 ml), durante um periodo superior a 1 hora, enquanto se mantinha a temperatura do balão compreendida entre -5° e -10°C.

Depois de se agitar a -5°C, durante 2 horas, a mistura da reacção foi arrefecida a -10°C, e adicionou-se-lhe o cloreto de benzilo (53,6 gramas), durante um periodo superior a 30 minutos, enquanto se mantinha a temperatura do balão a -10° a -5°C. Deixou-se que a temperatura da reacção se elevasse até a temperatura ambiente, e continuou-se a agitação, a esta temperatura, durante 18 horas.

A mistura da reacção foi arrefecida até -10°C, e adicionaram-se-lhe 150 ml de água. A mistura foi evaporada, sob uma pressão reduzida, para se remover cerca de 70 ml de tetra-hidrofurano. A esta solução residual, adicionaram-se 200 ml de tolueno e 150 ml de água. A parcela aquosa foi separada; a parcela de tolueno foi ex-

traída com 50 ml de água. As parcelas aquosas reunidas foram arrefecidas até 0° a 10°C, e foram acidificadas, com o ácido clorídrico a 20%, a pH cerca de 1 a 2. A mistura foi extraída com tolueno (100 ml x 3); os extratos de tolueno foram reunidos e foram lavados com água, até que a parcela aquosa se apresentasse neutra. Após a evaporação, eles deram origem a 49 gramas de produto, como um sólido quase branco (produção bruta a 95,9%), com o ponto de fusão de 144 a 148°C (com decomposição). Este produto foi empregado para a reacção subsequente, sem qualquer purificação.

Um protótipo analítico foi preparado pela recristalização em éter/hexano (1:1), dando origem ao produto puro, como cristais brancos finos, com o ponto de fusão de 152 a 154°C.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 3,06 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 5H), 7,33 (ddd, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 10,93 (b.s., 1H, D₂O permutável), 12,15 (b.s., 1H, D₂O permutável)

IR (KBr): 3390, 1700 cm⁻¹

EXEMPLO 2

Processo A.

Preparação do α-benzilindole-3-acetato de metilo.

(VI: R², R⁴, R⁵ = -H)

A uma solução do ácido α-benzilindole-3-acético (12 gramas), em metanol (200 ml), adicionaram-se 2 ml de ácido sulfúrico concentrado; a mistura foi agitada à temperatura do refluxo, durante 2 horas. A mistura da reacção foi concentrada, sob uma pressão reduzida, a um volume de cerca de 50 ml, e, em seguida, foi diluída com

200 ml de tolueno. A solução do tolueno foi lavada com água, com uma solução saturada de NaHCO_3 , e, novamente, com água. Após a evaporação, ela deu origem a 12,3 gramas (produção bruta de 97,6%) do produto, como um óleo viscoso, castanho pálido. O produto bruto cristalizou-se lentamente, ao assentar-se, à temperatura ambiente. Ele foi triturado com heptano, dando origem a cristais brancos finos, com o ponto de fusão de 62 a 68°C.

EXEMPLO 3

Processo A.

Preparação de β -benziltryptofol

(VII: R^2 , R^4 , R^5 = -H)

A uma solução de α -benzilindole-3-acetato de metilo (11,6 gramas, pureza de 92,5%), em tetra-hidrofurano (60 ml), adicionaram-se 3,65 gramas de borohidreto de sódio, numa só dose. A mistura foi aquecida, com agitação, sob o azoto a 65°C a 70°C.

A mistura em refluxo, precedente, adicionaram-se, gota a gota e lentamente, 18 ml de metanol, durante um periodo superior a 8 horas. Após a adição, a mistura foi agitada, a 60°C a 70°C, de um dia para o outro. A cromatografia de camada fina de um protótipo de laboração não revelou qualquer material de partida. A mistura da reação foi arrefecida a 10°C a 15°C, e adicionaram-se-lhe 60 ml de água fria, durante um periodo superior a 15 minutos. A mistura foi agitada durante 10 minutos, adicionaram-se-lhe 100 ml de tolueno, e a mistura foi agitada, vigorosamente, durante 15 minutos. A parcela aquosa foi separada e foi extraída com 50 ml de tolueno. Os extractos de tolueno foram reunidos e foram lavados com água (80 ml x 2), com o ácido clorídrico a 10% (50 ml), e, em seguida, com água (80 ml x 4).

A parcela orgânica foi filtrada; o filtrado foi evaporado, sob uma pressão reduzida, dando origem a 9,62 gramas do produto, como uma goma de cor bege. A análise da cromatografia do gás do produto revelou uma pureza de 98,8% (produção de 98,0%).

EXEMPLO 4

Processo A.

Preparação de β -benziltryptofol.

(VII: R^2 , R^4 , R^5 = -H)

A uma solução de ácido 2-(3-indolil)-3-fenilpropiónico (2,0 gramas, 7,55 mmole), em 30 ml de tetra-hidrofurano, adicionou-se, por parcelas, mantendo-se a temperatura a 20°C, o borohidreto de sódio (0,86 grama, 22,65 mmole). A mistura foi agitada, a 20°C, durante 0,5 hora. A ela se adicionou, durante mais de 0,5 hora, a 20°C, o eterato de borotrifluoreto (4,18 gramas, 29,44 mmole) e agitou-se, a 20°C, durante 2 horas.

A mistura da reacção, adicionaram-se 40 ml de tolueno, seguido por uma adição lenta de 30 ml de água, a 20°C. Em seguida, adicionaram-se 1,5 ml de 2NHCl, para pH=3. A parcela orgânica foi separada e foi lavada com 2 x 25 ml de água; em seguida, ela foi evaporada no vaporizador rotativo até à secura, dando origem ao produto, com um rendimento de 93,8%.

EXEMPLO 5

Processo A.

Preparação do éster de metilo do ácido *cis*-1-etil-
-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano[3,4-b]in-
dole-1-acético

(X: R^2 , R^4 , R^5 = -H; R^3 = -CH₃)

A uma solução de eterato de trifluoreto de boro (10,9 gramas) em tolueno seco (45 ml), arrefecido a 0°C, adicionaram-se, 5,0 gramas de acetato de propiónilo de metilo. A mistura foi agitada e arrefecida a -15°C \pm 2°C, sob azoto.

A solução fria precedente, adicionou-se, gota a gota e lentamente, durante um periodo superior a 30 minutos, uma solução de β -benziltryptofol (9,62 gramas) em tolueno seco (30 ml), enquanto se mantinha a temperatura do balão a -15°C a -10°C. Depois da adição, a mistura foi agitada a -15°C \pm 2°C, durante 4 horas, e, em seguida, foi deixada no ambiente frio (-15°C), sem se agitar, de um dia para o outro.

A mistura da reacção fria, adicionaram-se 9 ml de piridina, durante um periodo superior a 15 minutos, enquanto se mantinha a temperatura do balão abaixo de +10°C (formou-se uma massa de sal orgânico). Depois da adição, a mistura foi agitada durante 10 minutos, em seguida adicionaram-se 30 ml de água fria, e a mistura foi agitada, vigorosamente, durante 10 minutos. A parcela aquosa foi separada e extraída com 40 ml de tolueno. Os extractos de tolueno foram reunidos e foram lavados com água (50 ml x 2),

e, em seguida, com ácido clorídrico a 10% (40 ml), seguido por água (50 ml x 3).

A parcela orgânica foi filtrada e foi evaporada, sob uma pressão reduzida, dando origem a 13,46 gramas do produto bruto, como uma goma de cor bege.

Uma análise quantitativa da Cromatografia líquida de elevada precisão deste produto revelou que ele continha 53,0% do cis-diastereómero e 25,0% do trans-diastereómero (a proporção dos dois diastereómeros era 2,1:1). O produto bruto cristalizou-se, lentamente, ao assentar-se, à temperatura ambiente.

O rendimento reunido de ambos os isómeros era 76,4%.

O cis-diastereómero foi obtido pela cristalização em isopropanol, dando origem a uma recuperação de 82,3%, com o ponto de fusão de 119,5° a 120,5°C. A cromatografia líquida de elevada precisão revelou 96,6% de cis-isómero e 1,7% de trans-isómero.

Exemplo 6

Processo A.

Preparação do ácido cis-1-etil-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano [3,4-b]indol-1-acético

(I: $R^2, R^4, R^5 = -H$)

O éster de metilo do ácido cis-1-etil-1,3,4,9-tetra-hidro-4-(fenilmetil)-pirano [3,4-b]indole-1-acético, em 3 partes de metanol e NaOH aquoso, foi refluído, durante 45 minutos. O metanol foi retirado e foi substi-

tuido por água/EtOH, para uma concentração final de 6 partes de água e 3 partes de EtOH. Adicionou-se o ácido acético (20% de excesso, baseado em NaOH), a 50°C, e deixou-se o produto bruto a cristalizar-se a 50°C. Em seguida, o pH foi ajustado a 2, a 25°C, com o ácido clorídrico/água, na proporção de 1:1.

O produto bruto foi filtrado e foi seco a 60°C, durante 20 horas, dando origem a uma produção de 95,0%, com o ponto de fusão de 145,5 a 147°C (com decomposição). A cromatografia líquida de elevada precisão revelou uma pureza de 98,6%.

O produto bruto foi recristalizado em isopropanol/água, na proporção de 2:1, dando origem a 99,7% de produto puro, com o ponto de fusão de 147 a 148°C.

Exemplo 7

Processo B.

Preparação do 2,3-di-hidro-3-hidroxi- α -(fenilmetil)-2-oxo-1H-indole-3-acetato de metilo

A uma suspensão refrigerada (-5°C) de isatina (8,85 gramas, 0,0602 mole) e 3-fenilpropionato de metilo (9,88 gramas, 0,0602 mole), em 220 ml de tetra-hidrofurano seco, sob uma atmosfera de nitrogénio, adicionou-se a di-isopropilamida de lítio (LDA) (75 ml, 0,1275 mole de uma solução a 1,72 M), durante um período superior a 1,5 horas. A mistura da reacção foi agitada a -5°C, durante uma hora e, em seguida, foi derramada numa solução refrigerada (0 a 5°C) de tolueno (140 ml) e ácido acético (30,6 gramas, 0,51 mole, excesso de 300%), durante um período superior a 0,5 hora, sob uma atmosfera de azoto. A trans-

ferência concluiu-se com uma lavagem de água de 200 ml.

A mistura foi agitada, durante 0,5 hora, a 5 a 10°C, a pH 5,5. O estrato aquoso foi separado e foi extraído com tolueno (140 ml). As parcelas de tolueno reunidas foram lavadas com salmoura a 10% (50 ml) e foram agitadas, durante 0,5 hora, com o carvão vegetal activado (4,4 gramas). O carvão vegetal foi removido por filtração e foi lavado com tolueno (2 x 50 ml). O filtrado foi evaporado até à secura, no vácuo, dando origem a 11,82 gramas de residuo contendo 7,48 gramas do produto (rendimento de 68,0%).

Exemplo 8.

Processo B.

Preparação de β -benziltriptofol

(VII: R^2 , R^4 , R^5 = -H)

A uma solução de 2,3-di-hidro-3-hidroxi- α -(fenilmetil)-2-oxo-1H-indol-3-acetato de metilo (3,11 gramas, 10 mmoles), em tetra-hidrofurano (40 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se, em parcelas, a 25°C, o borohidreto de sódio (0,76 grama, 20 mmoles). A mistura foi agitada, a 25°C, durante uma hora. A esta mistura adicionou-se, durante um periodo superior a uma meia hora, a 25°C, o borotrifluoreto-eterato (3,8 gramas, 26,6 mmoles). A mistura foi agitada a 25°C, durante 1,5 horas, em seguida foi refluída durante 2 horas, e, em seguida, foi arrefecida até 20°C.

A mistura da reacção, adicionaram-se 50 ml de tolueno, seguido pela adição lenta de 50 ml de 2N HCl, e, em seguida, ela foi agitada a 25°C, durante uma meia hora. A parcela orgânica foi separada e foi lavada com

2 x 25 ml de água, e, em seguida, foi evaporada num vaporizador rotativo até à secura, dando origem a um residuo de 2,82 gramas contendo 2,13 gramas de β -benziltryptofol, com um rendimento de 84,8%.

Exemplo 9

Processo B.

Preparação de β -benziltryptofol

(VII:R², R⁴, R⁵ = -H)

A uma solução de 2,3-di-hidro-3-hidroxi- α -(fenilmetil)-2-oxo-1H-indol-3-acetato de metilo bruto (9,05 gramas, obtido de 4,43 gramas de isatina, pelo processo do Exemplo 7), em tetra-hidrofurano (63 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se, em parcelas, a 25°C, o borohidreto de sódio (1,79 gramas). A mistura foi agitada a 25°C, de um dia para o outro. A esta mistura adicionou-se, durante mais de meia hora, a 20°C, o borotrifluoreto-eterato (8,91 gramas). A mistura foi agitada, a 20°C, durante 2 horas, e, em seguida, durante 2 horas, a 50°C, e, em seguida, foi arrefecida até 20°C.

A mistura da reacção, adicionaram-se 80 ml de tolueno, seguidos pela adição lenta de 32 ml de água e 3 ml de 2N HCl, para pH 2. A parcela orgânica foi separada e foi lavada com 2 x 25 ml de água, e, em seguida, foi evaporada, no vaporizador rotativo, até a secura, dando origem a um resíduo contendo 4,3 gramas de β -benziltryptofol, com um rendimento de 57,0% do total da isatina.

Exemplo 10

Processo B.

Preparação de β -benziltriptofol

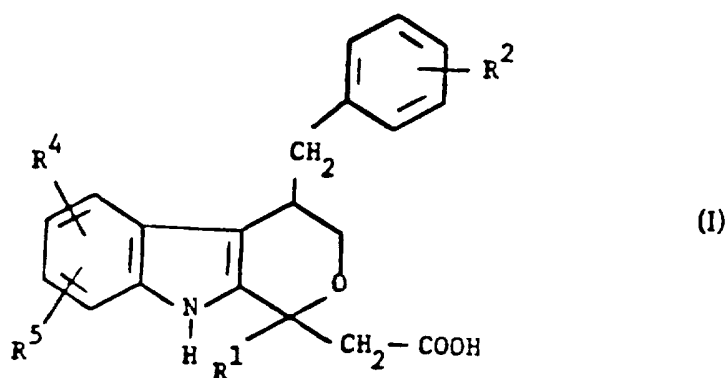
A uma solução de hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio de sódio (30,4 ml, 103,48 mmoles de uma solução a 3,4M), em 124 ml de tolueno seco, a 20°C, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 2,3-di-hidro-3-hidroxi- λ -(fenilmetil)-2-oxo-1H-indole-3-acetato de metilo (10 gramas, 20,31 mmoles), dissolvida em 12 ml de tolueno e 28 ml de tetra-hidrofurano.

A mistura foi agitada, a 25°C, durante 2 horas, e, em seguida, foi aquecida, lentamente, ao refluxo, e a maior parte do tetra-hidrofurano foi destilada, à pressão atmosférica. A temperatura interna foi elevada a 110°C. A mistura foi refluída, durante 2 horas, e, em seguida, foi arrefecida a 20°C.

A mistura, adicionou-se, lentamente, a 20°C, uma solução de 44,35 ml de ácido sulfúrico em 205 ml de água, sendo agitada durante meia hora. A parcela aquosa foi separada e foi extraída com 30 ml de tolueno. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 3 x 30 ml de água, e, em seguida, foram agitados com 1 grama de Norite, durante meia hora. A mistura foi filtrada sobre Celite, e o bolo de Celite foi lavado com 2 x 30 ml de tolueno. O filtrado foi evaporado no vaporizador rotativo, até a secura, dando origem a β -benziltriptofol com uma produção de 65,8%.

REIVINDICAÇÕES

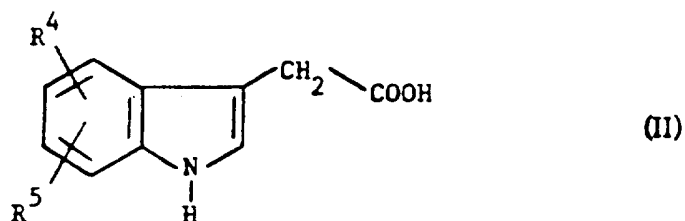
1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I)



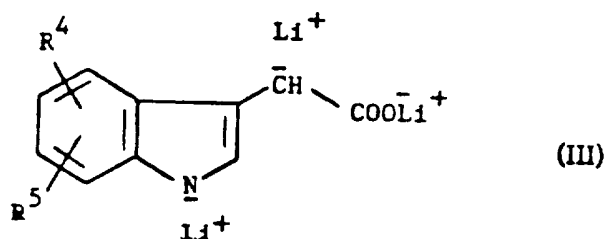
em que R^1 é alquilo inferior contendo de 1 a 4 átomos de carbono

R^4 e R^5 são hidrogénio, alquilo inferior contendo de 1 a 6 átomos de carbono ou halogénio; e R^2 é hidrogénio, 4-halogénio, 2- e 4-di-halogénio, 3-trifluorometilo, ou 4-metoxi; e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender os passos de:

a) litiação de ácidos indole-3-acéticos substituidos de fórmula (II)

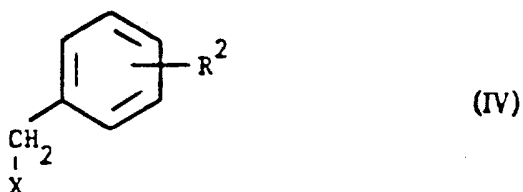


em que R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente, para produzir o 1, α -dilitioindole-3-acetato de lítio substituído de fórmula (III)

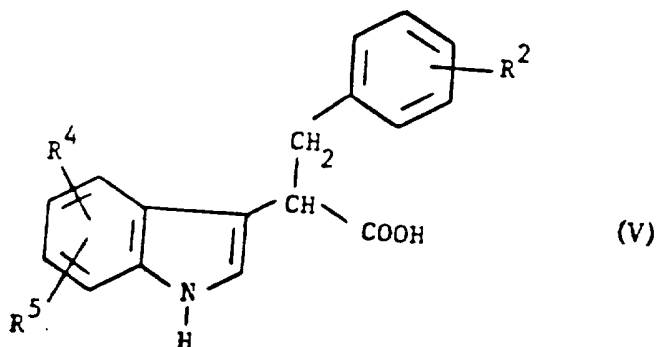


em que R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

b) alquilação do referido composto (III), com o haleto de fórmula (IV)

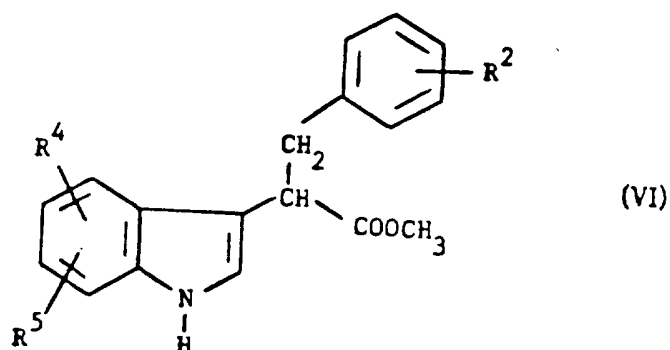


em que R^2 é o que ficou estabelecido no precedente e X é halogênio, selecionado do grupo constituído por cloro, bromo e iodo, para produzir os ácidos indole-3-acéticos substituídos de fórmula (V)



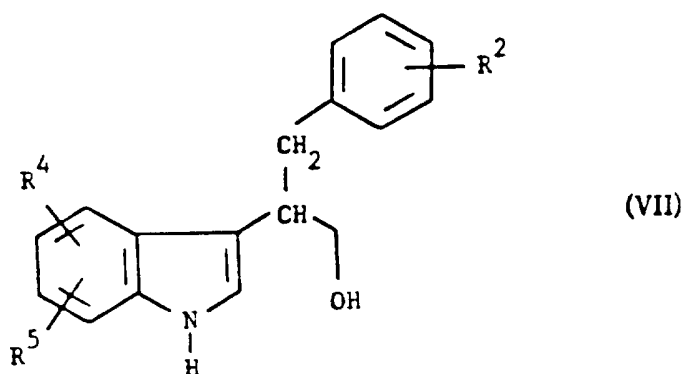
em que R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

c) esterificação dos referidos ácidos indole-3-acéticos substituídos de fórmula (V), para produzir o éster correspondente de fórmula (VI)



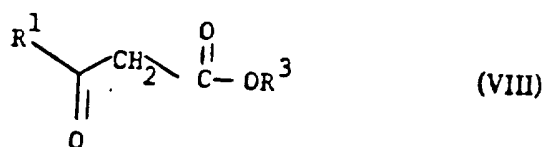
em que R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

d) transformação do referido éster de fórmula (VI), para produzir o β -benziltryptofol substituído de fórmula (VII)

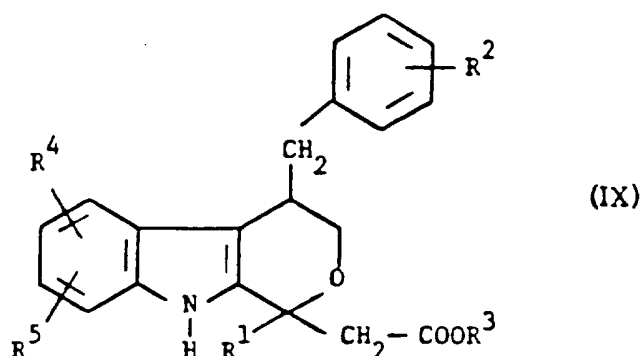


em que R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

e) reacção do referido tryptofol de fórmula (VII), com o éster alquílico do ácido 3-oxo-2-alcanoico de fórmula (VIII)



em que R^1 é o que ficou estabelecido no precedente e R^3 é um alquilo inferior, contendo de 1 a 8 átomos de carbono, para produzir os isômeros A e B do éster alquilico da fórmula (IX)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

f) separação do referido isômero A do isômero B, pela cristalização do isômero A a partir de um solvente de álcool e hidrólise do isômero A, para se obter o composto desejado de fórmula (I).

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser etilo, e R^2 , R^4 e R^5 serem hidrogénio.

3a. - Processo de acordo com a

reivindicação 1, caracterizado por, no passo d), a transformação do éster de fórmula (VI) ser levada a efeito com NaBH_4 em tetra-hidrofurano, com adição de um álcool alifático inferior.

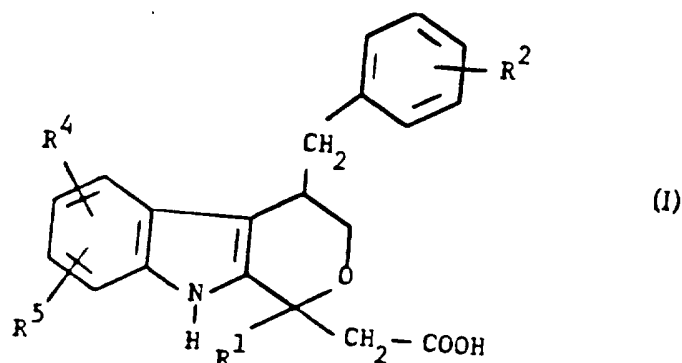
4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, no passo e), o referido éster alquilico do ácido 3-oxo-2-alcanoico ser propionil-acetato de metilo, e a reacção ser levada a efeito na presença de eterato de trifluoreto de boro.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no passo e) uma solução em tolueno do referido triptofol de fórmula (VII) ser adicionada a uma mistura fria do éster alquilico do ácido 3-oxo-2-alcanoico e de eterato de trifluoreto de boro em tolueno.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no passo f), a separação do referido isómero A do isómero B ser levada a efeito por cristalização do isómero A a partir de álcool isopropílico.

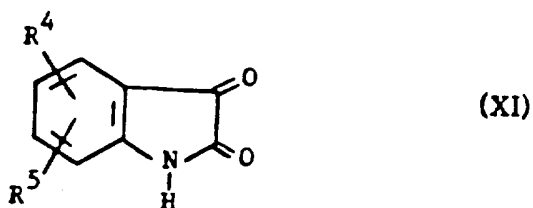
7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido ácido indole-3-acético substituído de fórmula (V) ser transformado com NaBH_4 e eterato, de BF_3 , para se produzir, directamente, o β -benziltryptofol substituído de fórmula (VII).

8a. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I)

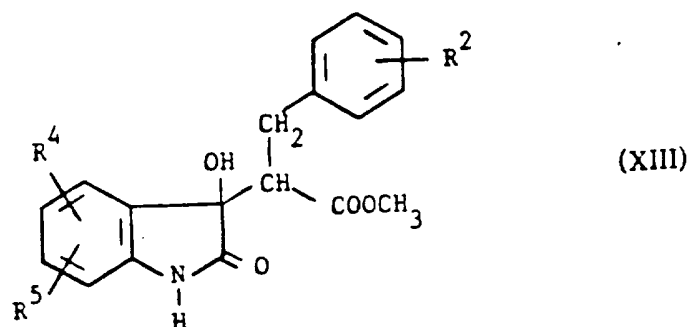


em que R^1 é um alquilo inferior, contendo de 1 a 4 átomos de carbono; R^4 e R^5 são hidrogénio, alquilo inferior contendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou halogénio; e R^2 é hidrogénio, 4-halogénio, 2- e 4-di-halogénio, 3-trifluorometilo, ou 4-metoxi; e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender os passos de:

a) alquilação de isatina de fórmula (XI)

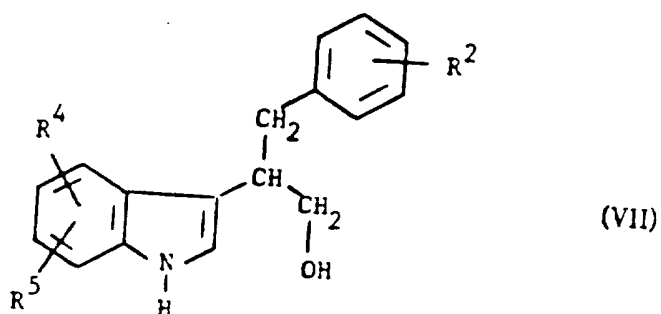


em que R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente, para produzir o composto de fórmula (XIII)



em que R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente,

b) redução do referido composto de fórmula (XIII), para produzir o β -benziltryptofol substituído de fórmula (VII)

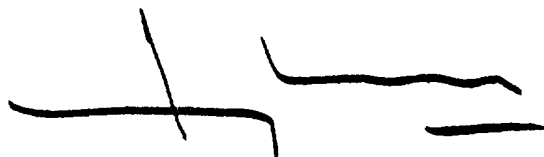


em que R^2 , R^4 e R^5 são o que ficou estabelecido no precedente.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o referido composto de fórmula (XIII) ser transformado com NaBH_4 e éterato de BF_3 ,

para produzir directamente β -benziltryptofol substituido de fórmula (VII).

Lisboa, 8 de Agosto de 1988



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