

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 457

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC RORER S.A., francesa, com sede em 20, Avenue Raymond Aron, F 92165-Antony Cedex-França

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados de naftosultame e de medicamentos que os contêm"

INVENTORES: Claude Gueremy, Jean-Luc Malleron e Serge Mignani

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

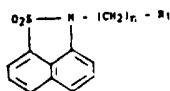
França em 23 de Abril de 1990 sob o nº 90 05115

"Processo de preparação de derivados de naftossultame e de medicamentos que os contêm"

para que
RHÔNE-POULENC RORER S.A., pretende obter
privilégio de invenção em Portugal.

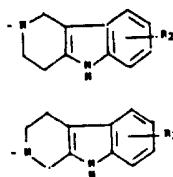
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula:



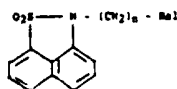
(I)

na qual n é igual a 2 ou 3 e R_1 representa um ciclo de fórmulas:



nas quais R_2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, bem como dos seus sais com ácidos minerais ou orgânicos.

O processo compreende fazer reagir um derivado halogenado de fórmula:



(II)

-2-

com uma amina de fórmula:



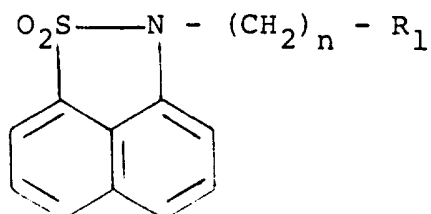
(III)

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de medicamentos contendo aqueles compostos.

-3-

MEMÓRIA DESCRITIVA

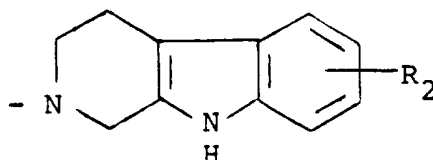
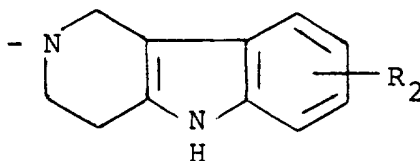
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula:



(I)

dos seus sais e de medicamentos que os contêm.

Na fórmula (I), n é igual a 2 ou 3 e R_1 representa um heterociclo escolhido de entre as seguintes fórmulas:

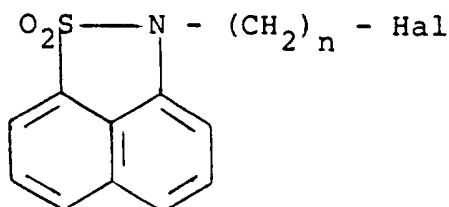


nas quais R_2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio.

O invento refere-se igualmente aos sais dos compostos de fórmula (I) com ácidos minerais ou orgânicos.

Os átomos de halogênio são de preferência átomos de flúor.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por reação de um derivado halogenado de fórmula:



(II)

na qual Hal representa um átomo de halogéneo e n tem os mesmos significados que na fórmula (I), com uma amina de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se geralmente em presença de uma base tal como hidrogenocarbonato de metal alcalino (de preferência, sódio ou potássio) ou uma trialkilamina, eventualmente em presença de iodeto de sódio, num solvente inerte tal como a dimetilformamida, o benzeno, o tolueno, o tetra-hidrofurano ou a acetona, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados halogenados de fórmula (II) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do método descrito por M.T. COMTE e colab., na patente EP 350403.

As aminas de fórmula (III) podem ser obtidas por aplicação ou adaptação dos métodos descritos por J.J. PLATTNER, Patente US 4 001 263 e Z. PELCHOWICZ e colab., J. Chem Soc., 847 (1959).

As misturas reaccionais obtidas pelos diversos processos descritos anteriormente são tratadas seguindo métodos clássicos físicos (evaporação, extracção, destilação, cristalização, cromatografia...) ou químicos (formação de sais,...).

Os compostos de fórmula (I), sob a forma de base livre, podem ser eventualmente transformados em sais de adição com um ácido mineral ou orgânico, por acção de um tal ácido no seio de um solvente orgânico tal como um álcool, uma cetona, um éter ou um solvente clorado.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais apresentam propriedades interessantes. Estes compostos possuem propriedades antagonistas da serotonina (receptores 5 HT₂) e são, portanto, úteis para o tratamento de afecções nas quais a serotonina está implicada, nomeadamente, de afecções do sistema nervoso central, do sistema cardiovascular e de perturbações gastrintestinais.

Estes compostos são, em particular, úteis para o tratamento da ansiedade, das perturbações do sono, da depressão, das psico

ses e, nomeadamente, da esquizofrenia, da enxaqueca, da asma, da hipertensão e da urticária, como analgésicos e como inibidores da agregação plaquetária.

A afinidade dos compostos de fórmula (I) pelos sítios de receptores centrais da serotonina (tipo S₂) foi determinada por uma técnica inspirada na de J.E. LEYSEN e colab., Mol. Pharmacol., 21, 301 (1982), que consiste em medir a afinidade dos produtos pelos sítios de ligação da cetanserina tritiada. Neste teste, a CI₅₀ dos compostos de fórmula (I) é geralmente inferior a 25 nM.

Os compostos de Formula (I) apresentam uma toxicidade fraca. Eles são, geralmente, atóxicos a 300 mg/kg por via oral, para o rato, numa única administração.

São particularmente interessantes os seguintes compostos:

- 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido/4,3-b-2-indolil)-etil} nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido
- 2-{2-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido/4,3-b-2-indolil)etil}-nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido
- 2-{3-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido/4,3-b-2-indolil)propil} nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido
- 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido/3,4-b-2-indolil)-etil} nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido
- 2-{3-(1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido/3,4-b-2-indolil)-propil} nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido

Para utilização terapêutica, pode fazer-se uso dos compostos de fórmula (I) tal qual ou no estado de sais farmacêuticamente aceitáveis.

Como sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser citados, nomeadamente, os sais de adição com os ácidos minerais tais como os cloridratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, ou orgânicos, tais como os acetatos propionatos, succinatos, oxalatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, metanossulfonatos, isetionatos, teofilinaacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metileno-bis- β -oxinaftoatos ou derivados de substituição destes derivados.

Os exemplos que se seguem, dados a título não limitativo, mostram como o invento pode ser posto em prática.

EXEMPLO 1

Leva-se ao refluxo durante 48 horas, uma mistura de 2,08 g de monoclóridrato de 1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]indolo, 2,67 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1,-dióxido, 1,68 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1,5 g de iodeto de sódio em 25 cm³ de dimetilformamida. Após evaporação até à secura a 80°C sob pressão reduzida 2,7 kPa (20 mm de mercúrio), o resíduo é retomado em 50 cm³ de água e extractado duas vezes com 50 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio e levadas até à secura a 80°C, sob pressão reduzida (2,7 kPa, 20 mm de mercúrio). O resíduo é purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 x 10⁵-1,5 x 10⁵ Pa) com uma mistura de diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 3,1 g de um óleo amarelo que é cristalizado em 30 cm³ de acetona ebuliente. Isolam-se assim 1,62 g de 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolil)etil}nafto-[1,8-cd]-isotiazolo-1,1-dióxido fundindo a 104°C.

O monoclóridrato de 1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-indolo pode ser preparado de acordo com o método descrito por J.J. PLATTNER, patente americana 4 001 263.

O 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado de acordo com o método descrito por M.T. COMTE e colab., patente europeia 350 403.

EXEMPLO 2

Leva-se ao refluxo durante 60 horas, uma mistura de 1,9 g de 8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-indolo, 2,67 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 0,84 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1,5 g de iodeto de sódio em 30 cm³ de dimetilformamida. Após evaporação até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa, 20 mm de mercúrio), o resíduo é retomado com 50 cm³ de água e extractado duas vezes com 50 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio e levadas até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio). O resíduo é purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a

-7-

pressão média ($0,5 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^5$ Pa) com uma mistura de diclorometano-metanol (97-3 em volume) como eluente. Obtêm-se 1,9 g de um óleo castanho que é cristalizado em 50 cm^3 de etanol ebuliente. Isolam-se assim 1,2 g de 2-{2-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-4,3-b-7-indolil)etil}nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido fundindo a 169°C .

O 8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-4,3-b-7indolo pode ser preparado de acordo com o método descrito por J.J. PLATTNER na patente americana 4 001 263.

EXEMPLO 3

Leva-se, ao refluxo durante 24 horas, uma mistura de 1,9 g de 8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-4,3-b-7indolo, 3,1 g de 2-(3-cloropropil)nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido e 0,84 g de hidrogenocarbonato de sódio em 30 cm^3 de dimetilformamida. Após evaporação até à secura, a 80°C , sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio), o resíduo é retomado em 50 cm^3 de água e extractado duas vezes com 50 cm^3 de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio e levadas até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio). O resíduo é purificado por cromatografia flash numa coluna de sílica sob pressão de azoto, a pressão média ($0,5 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^5$ Pa) com uma mistura de diclorometano-metanol (97-3 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,8 g de um óleo castanho que, dissolvido em 35 cm^3 de acetona e após adição de 0,41 g de ácido oxálico, origina 1,9 g de 2-{3-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-4,3-b-7-indolil)propil}nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido sob a forma de oxalato, fundindo a 250°C .

O 2-(3-cloropropil)nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado de acordo com o método descrito por M.T. COMTE na patente europeia 350 403.

EXEMPLO 4

Leva-se ao refluxo, durante 48 horas, uma mistura de 1,7 g de 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido-3,4-b-7indolo, 2,67 g de 2-(2-cloroetil)nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido, 1,7 g de hidro

genocarbonato de sódio e 1,5 g de iodeto de sódio em 25 cm³ de dimetilformamida. Após evaporação até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio), o resíduo é retomado com 50 cm³ de água e extractado três vezes com 25 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio e levadas até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio). O resíduo é purificado por cromatografia flash numa coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média ($0,5 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^5$ Pa) com uma mistura de diclorometano-acetato de etilo (99,5-0,5 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,6 g de um sólido castanho que é recristalizado em 80 cm³ de acetonitrilo ebuliente. Isolam-se assim 2,2 g de 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido-3,4-b-7-2-indolil)etil}nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido fundindo a 180°C.

EXEMPLO 5

Leva-se ao refluxo, durante 16 horas, uma mistura de 1,7 g de 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido-3,4-b-7indolo, 3,4 g de 2-(3-cloropropil)nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido, 1,7 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1,5 g de iodeto de sódio em 40 cm³ de dimetilformamida. Após evaporação até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio), o resíduo é retomado com 50 cm³ de água e extractado três vezes com 50 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio e levadas até à secura a 80°C sob pressão reduzida (2,7 kPa; 20 mm de mercúrio). O resíduo é purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média ($0,5 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^5$) com uma mistura de diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,6 g de um sólido "beige" que é recristalizado numa mistura de 200 cm³ de etanol e de 50 cm³ de acetona ebuliente. Isolam-se, assim 2 g de 2-{3-(1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido-3,4-b-7-2-indolil)propil}nafto-1,8-cd-7isotiazolo-1,1-dióxido fundindo a 189°C.

Os medicamentos de acordo com o invento são constituídos por um composto de fórmula (I), sob forma livre ou sob a forma de um sal de adição com um ácido farmacêuticamente aceitável, no estado puro ou sob a forma de uma composição, na qual ele

está associado a qualquer outro produto farmacêuticamente compatível, que pode ser inerte ou fisiologicamente activo. Os medicamentos de acordo com o invento podem ser empregues por via oral, parenteral, rectal ou tópica.

Como composições sólidas para administração oral, podem ser utilizados comprimidos, pílulas, pós (cápsulas de gelatina, hóstias) ou grânulos. Nestas composições, o princípio activo de acordo com o invento é misturado com um ou vários diluentes inertes, tais como amido, celulose, sacatose, lactose ou sílica, sob corrente de árgon. Estas composições podem igualmente compreender outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo, um ou vários lubrificantes tais como estearato de magnésio ou talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral, podem utilizar-se soluções, suspensões, emulsões, xaropes e de elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes tais como água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou óleo de parafina. Estas composições podem compreender outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo, produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições estéreis para administração parentérica podem ser, de preferência, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode empregar-se a água, o propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular óleo de oliva, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo oleato de etilo ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem, igualmente, conter adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersões e estabilizantes. A esterilização pode ser feita de várias formas, por exemplo, por filtração assepticante, incorporando, na composição, agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Elas podem igualmente ser preparadas sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas, no momento de utilização, em água estéril ou qualquer outro meio estéril injectável.

As composições para administração rectal são os supositórios ou as cápsulas rectais que contêm, além do produto activo,

excipientes tais como manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

As composições para administração tópica podem ser, por exemplo, cremes, pomadas, loções, colírios, colutórios, gotas nasais ou aerossóis.

Em terapia humana, os compostos de acordo com o invento são particularmente úteis para o tratamento de afecções nas quais a serotonina está implicada e nomeadamente das afecções do sistema nervoso central, do sistema cardiovascular e das perturbações intestinais. Eles são úteis, em particular, para o tratamento da ansiedade, das perturbações do sono, da depressão, das psicoses e nomeadamente da esquizofrenia, da enxaqueca, da asma, da hipertensão e da urticária, como analgésicos e como inibidores da agregação plaquetária.

As doses dependem do efeito pretendido, da duração do tratamento e da via de administração utilizada, elas estão geralmente compreendidas entre 10 e 300 mg por dia, por via oral, para um adulto, com doses unitárias que vão de 5 a 150 mg de substância activa.

De uma forma geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do sujeito a tratar.

Os exemplos seguintes ilustram composições de acordo com o invento.

EXEMPLO A

Preparam-se, de acordo com a técnica habitual, gélulas doseadas a 50 mg de produto activo possuindo a seguinte composição:

- 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-4,3-b-2-indolil)-etil nafto-1,8-cd-isotiazolo-1,1-di-óxido	50 mg
- Celulose	18 mg
- Lactose	55 mg
- Sílica coloidal	1 mg
- Carboximetilamido sódico	10 mg

-11-

- Talco 10 mg
- Estearato de magnésio 1 mg

EXEMPLO B

Preparam-se, de acordo com a técnica habitual, comprimidos doseados a 50 mg de produto activo possuindo a composição habitual:

- 2-{3-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido-
/4,3-b-2-indolil)propil}nafto/1,8-cd/iso
tiazolo-1,1-dióxido 50 mg
- Lactose 104 mg
- Celulose 40 mg
- Polividona 10 mg
- Carboximetilamido sódico 22 mg
- Talco 10 mg
- Estearato de magnésio 2 mg
- Silica coloidal 2 mg
- Mistura de hidroximetilcelulose, glicerina,
óxido de titânio (71-3, 5-24, 5)q.s.p. 1 comprimido
peliculado terminado a 245 mg

EXEMPLO C

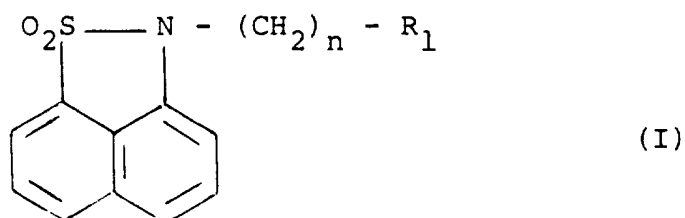
Prepara-se uma solução injectável, contendo 10 mg de produto activo, possuindo a seguinte composição:

- 2-{2-(1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido/3,4-b-2-indolil)etil}nafto/1,8-cd/isotiazolo-1,1-dióxido 10 mg
- Ácido benzoíco 80 mg
- Álcool benzílico 0,06 cm³
- Benzoato de sódio 80 mg
- Etanol a 95 % 0,4 cm³
- Hidroxido de sódio 24 mg
- Propileno-glicol 1,6 cm³
- Águaq.s.p. 4 cm³

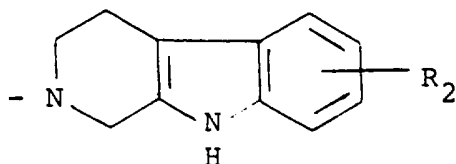
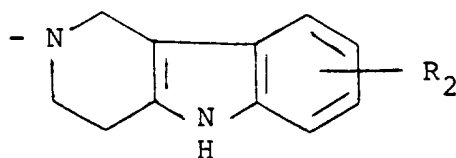
-12-

REIVINDICAÇÕES

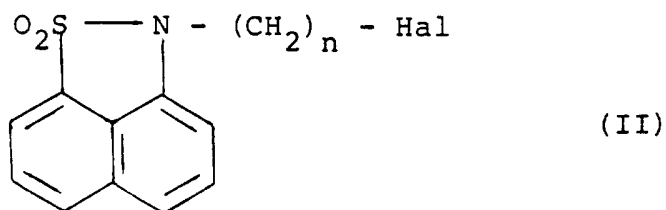
1 - Processo de preparação de compostos de fórmula (I):



na qual n é igual a 2 ou 3 e R_1 representa um ciclo escolhido de entre as fórmulas:



nas quais R_2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio, assim como dos seus sais com ácidos minerais ou orgânicos, caracterizado por se fazer reagir um derivado halogenado de fórmula:



na qual Hal representa um átomo de halogênio e n é igual a 2 ou 3, com uma amina de fórmula:

-13-

HR_1

(III)

nas quais R_1 tem os mesmos significados que anteriormente.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-se por se preparar um composto no qual R_2 representa um átomo de flúor, e os seus sais com ácidos minerais ou orgânicos.

3 - Processo de preparação de um medicamento, caracteriza-se por se associar pelo menos um composto de fórmula (I) da reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como princípio activo, com veículos^{ou}/excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa,

Por RHÔNE-POULENC RORER S.A.

- O AGENTE OFICIAL -