(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92728 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D209/14 A	C07D231/56 B
C07D231/54 B	C07D405/12 B
C07D409/12 B	C07D411/12 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.12.27

(30) *Prioridade:* 1988.12.28 GB 8830312

(43) *Data de publicação do pedido:* 1990.06.29

(45) *Data e BPI da concessão:* 09/95 1995.09.05

(73) *Titular(es):*
H. LUNDBECK A/S
7-9 OTTILIAVEJ DK-2500 COPENHAGEN-VALBY DK

(72) *Inventor(es):*
JENS PERREGAARD DK
JOHN WILLIE STENBERG DK

(74) *Mandatário(s):*
JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

PI nº 92728

Descrição referente à patente de invenção de H. LUNDBECK A/S, dinamarquesa, industrial e comercial, com sede em 7-9 Ottiliavej, DK-2500 Copenhagen-Valby, Dinamarca, (inventores : Jens Perregaard e John Willie Stenberg, residentes na Dinamarca), para : "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novos compostos de piperazinil-butil-indois, -indazóis, aos correspondentes derivados 2,3-di-hidro e às 2-indolonas, para os quais se verificou possuirem actividade sobre a serotonina central com preferência para o receptor 5-HT_{1A} da serotonina.

Comparados com o fármaco anxiolítico buspirona, e com outros compostos investigados clinicamente tais como a ipsapirona e a gepirona, a maior parte dos compostos actuais possui eficácia inferior ao nível do receptor 5-HT_{1A} o que implica menos efeitos secundários associados à activação dos receptores.

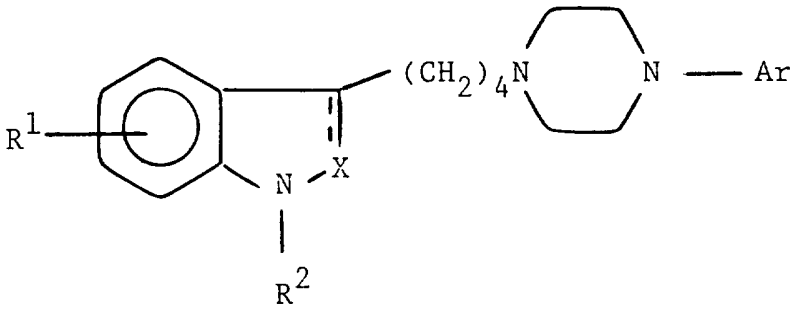
A presente invenção refere-se também aos sais de adição de ácido, aos métodos de preparação, às composições farmacêuticas e a um método para o tratamento de desor-

CR.

dens do SNC (sistema nervoso central) em estados de ansiedade, depressão, agressão e utilização abusiva do álcool, ou em estados de doenças associadas aos sistemas cardiovascular, gastrointestinal e renal, por administração dos derivados anteriormente referidos.

A separação e a utilização dos estereo-isómeros dos derivados 2,3-di-hidro e das 2-indolonas constitui também parte da presente invenção.

Os novos indóis, indazóis, 2-indolonas e seus derivados 2,3-di-hidro são todos representados pela fórmula I seguintes:



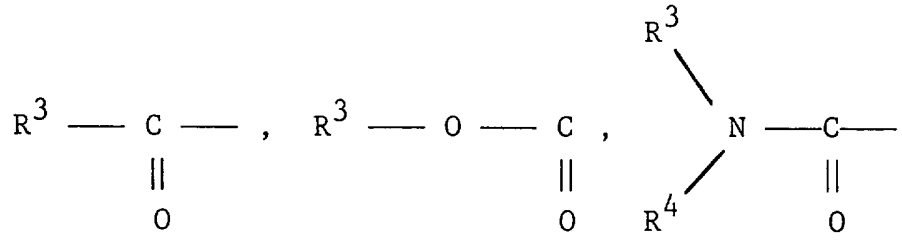
em que

a linha a traço interrompido representa uma ligação opcional;

X representa CH, CH_2, N(H) ou C = O;

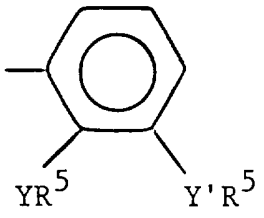
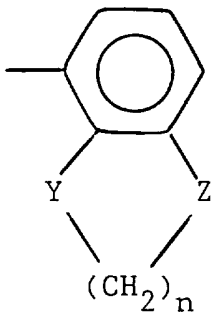
R^1 representa hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, alquenilo inferior, trifluoro-metilo;
(alquilo inferior significa uma cadeia de alquilo linear ou ramificada possuindo entre 2 e 6 átomos de carbono);

R^2 representa alquilo inferior ou alquenilo inferior (possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono inclusivé, de cadeia linear ou ramificada) opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxi, sendo qualquer grupo hidroxi presente opcionalmente esterificado com um ácido carboxílico alifático possuindo entre dois e vinte e quatro átomos de carbono inclusivé, ou com quaisquer dos grupos acilos seguintes.



nas quais

R^3 e R^4 representam hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada, possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono, ciclo-alquilo (C_3-C_6), adamantilo, aralquilo possuindo entre 4 e 13 átomos de carbono inclusivé;

Ar representa  ou 

nas quais

Y representa O ou S ;

Y' representa H, O, S ou CH_2;

Z representa O, S ou CH_2;

n representa o inteiro 1,2 ou 3; e

R^5 representa hidrogénio, alquilo inferior ou alquenilo inferior (de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono inclusive); e bem assim os seus estereo-isómeros e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos 4-fenil-1-piperazinil-alquil-3-indóis foram anteriormente descritos nas patentes seguintes : Francesa nº.1551082 (Sterling Drug Inc. - 1968); Norte-Americana nº. 3135794 (Sterling Drug Inc. - 1964);

Inglesa nº. 944443 (Sterling Drug Inc.-1963) e também nos documentos seguintes : Med. Pharm. Chem. 5, 932-943 (1962), Arch.intern.Pharmacodyn.157(1)67-89(1965).

Estas patentes e documentos visaram essencialmente os 4-fenil-1-piperazinil-etil-3-indóis com actividade anti-histamínica, sedativa, hipotensiva e tranquilizante sem contudo referir as doenças e a actividade serotonérgica em que se encontram implicadas as deficiências desses sistema neurotransmissor. O único derivado butílico englobado na presente invenção e especificamente referido nas patentes e documentos anteriormente indicados foi o 3-[1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil]-4-butil-indol (Compostos 2a).

No conjunto dos compostos de fórmula I, os compostos preferidos são os di-hidro-indóis, as 2-indolonas e os indazóis em que R^2 representa preferencialmente o átomo de hidrogénio ou o grupo metilo e R^1 representa preferencialmente o átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo ou um grupo trifluoro-metilo. O substituinte aromático Ar é preferencialmente 2-(alcoxi inferior)- fenilo, 1,4-benzo-dioxan-5-ilo ou 2,3-di-hidro-7-benzo-furanilo.

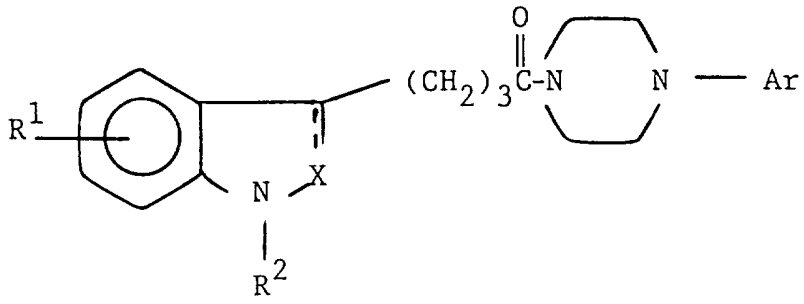
A presente invenção engloba também sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Esses sais são facilmente preparados por métodos conhecidos na especialidade. Faz-se reagir a base com a quantidade calculada de um ácido orgânico ou inorgânico num solvente miscível com a água, tal como a acetona ou o etanol, fazendo-se o isolamento do sal por concentração e por arrefecimento, ou faz-se reagir a base com o excesso de ácido num solvente imiscível com a água, tal como o éter etílico ou o clorofórmio, separando-se directamente o sal desejado. Os exemplos desses sais orgânicos são os que se preparam com os ácidos maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, embónico, succínico, oxálico, bis-metileno-salicílico, metano-sulfónico, etano-di-sulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucómico, láctico, málico, mandélico, cinâmico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino-benzóico, glutâmico, benzeno-sulfónico e teofílina-acético e

também as 8-halo-teofilinas, por exemplo, a 8-bromo-etofilina. Os exemplos destes sais inorgânicos são os que se preparam com os ácidos clorídrico aquoso, bromídrico aquoso, sulfúrico sulfâmico, fosfórico e nítrico.

Como é evidente, também é possível fazer a preparação destes sais utilizando o método clássico da dupla decomposição de sais apropriados, o qual é bem conhecido na especialidade.

De acordo com o processo da presente invenção, os compostos de fórmula I são preparados do modo seguinte:

a) reduzindo o grupo amida-carbonilo de um composto de fórmula II.

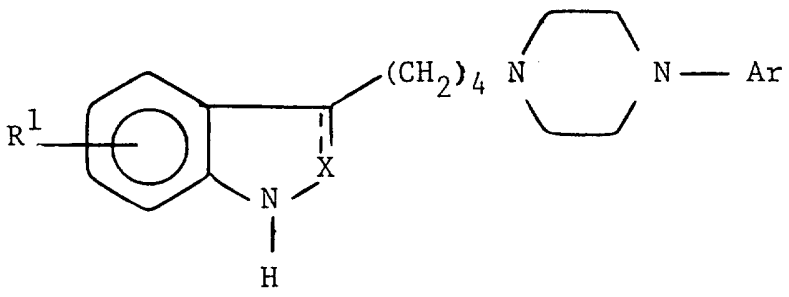


II

em que

R^1, R^2, X e Ar possuem as significações anteriormente definidas;

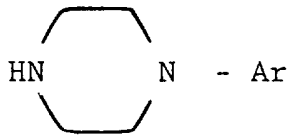
b) fazendo a alquilação, a acilação ou a arilação de um composto da fórmula III



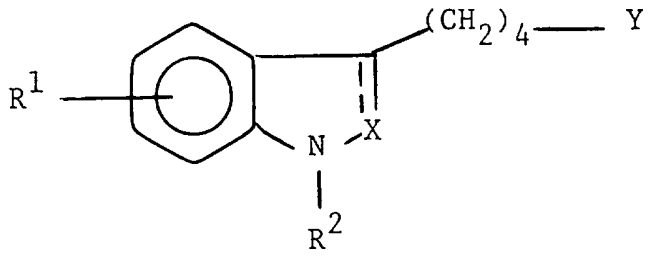
III

utilizando um halogeneto de alquilo, de acilo ou de fenilo de fórmula R^2X. R^1, X e Ar possuem as significações anteriormente definidas. A acilação do grupo NH com um cloreto de ácido carboxílico com posterior redução da amida proporciona também compostos de estrutura I ;

c) fazendo a alquilação de uma aril-piperazina de fórmula



com um reagente de alquilação com a seguinte fórmula IV.

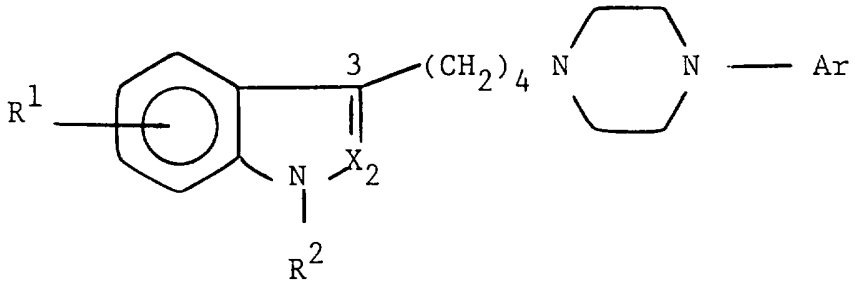


IV

em que

R^1, R^2 e X possuem as significações anteriormente definidas, representando Y um grupo removível tal como, por exemplo, halogéneo, mesilato ou tosilato;

d) fazendo a redução da dupla ligação na posição 2-3 num derivado de indol ou de indazol possuindo a seguinte fórmula V

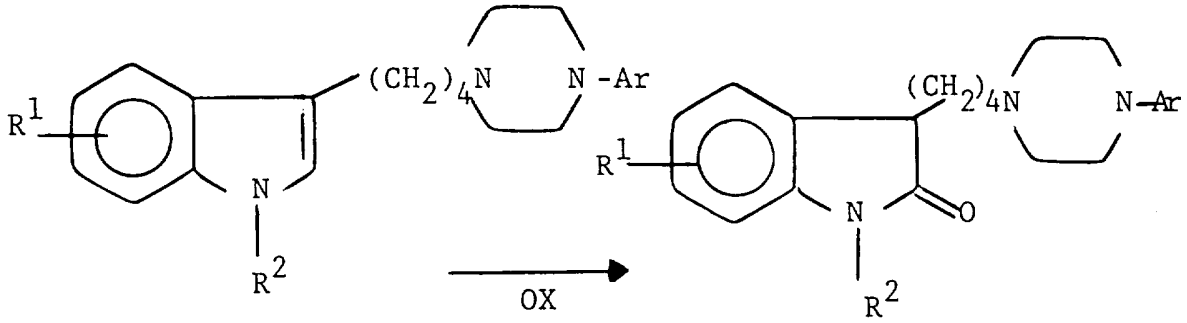


V

em que

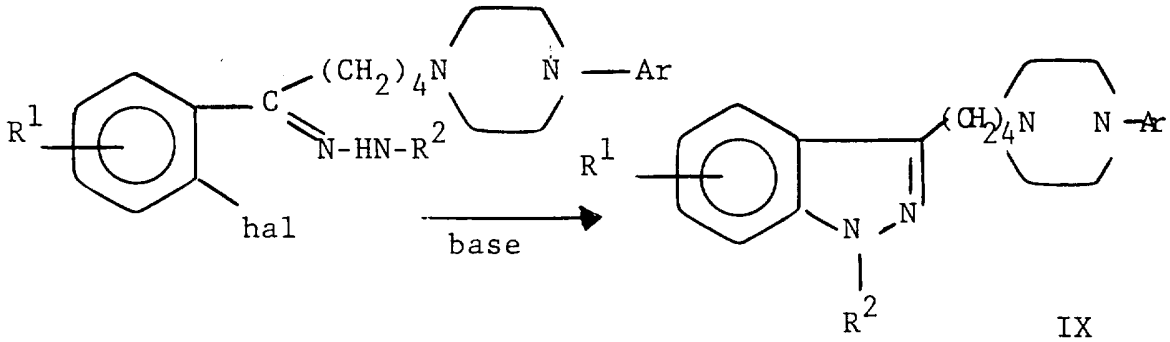
R^1, R^2, X e Ar possuem as significações anteriormente definidas;

e) fazendo a oxidação de um derivado de indol de fórmula VI para proporcionar um derivado de 2-indolona de fórmula VII.



VII

f) Efectuando uma reacção de fecho do anel da hidrazona de fórmula VIII para proporcionar o derivado de indazol de fórmula IX.



IX

após o que se faz o isolamento de um composto de fórmula I na forma de base ou na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e se desejado, procede-se à separação em isómeros ópticos individuais.

A redução de acordo com o método a) pode ser efectuada preferencialmente num solvente orgânico inerte tal como o éter dietílico ou o tetra-hidrofurano na presença de hidreto de alumínio-lítio à temperatura de refluxo.

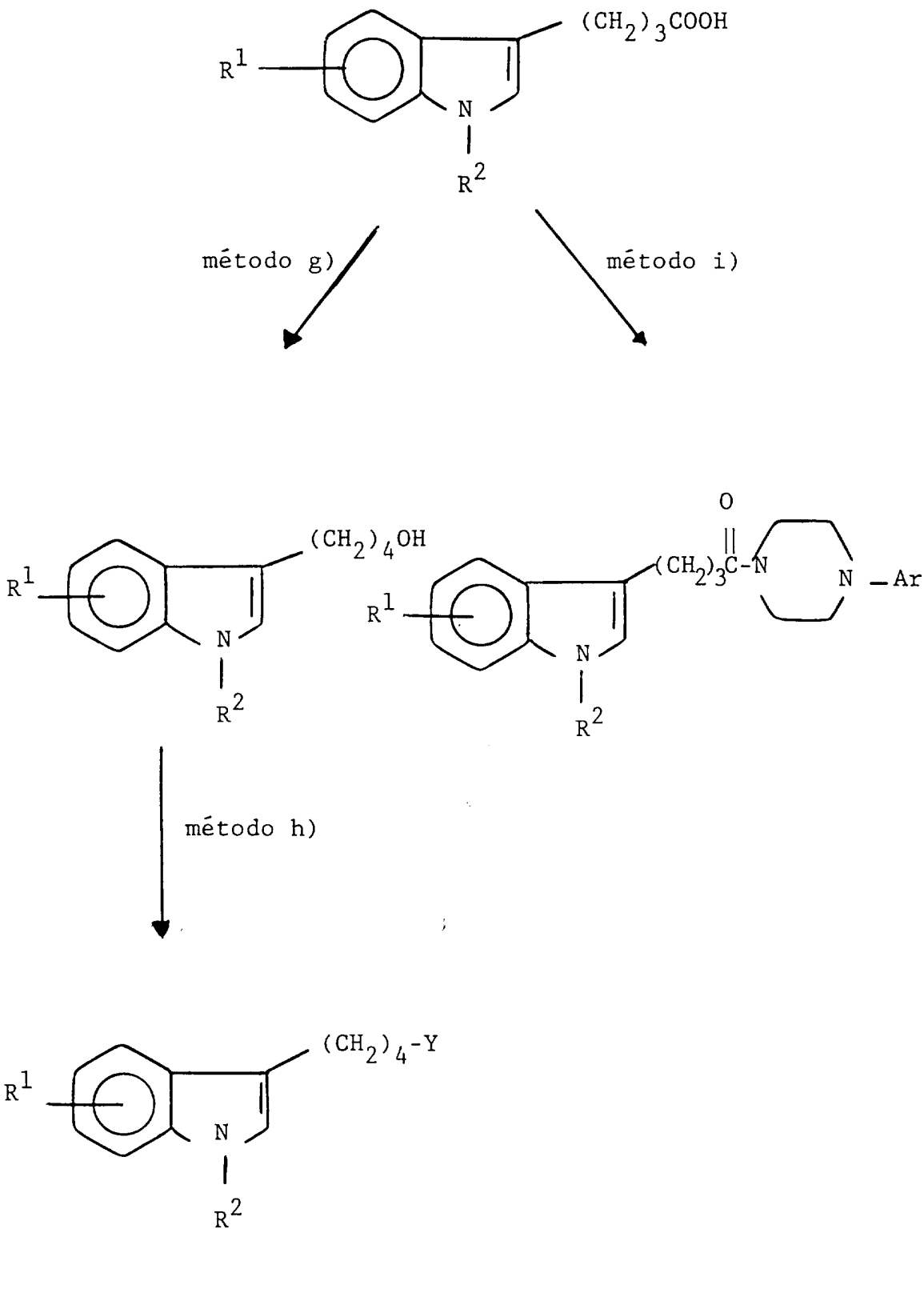
A redução da dupla ligação 2-3 dos indóis ou dos indazóis de acordo com o método d) efectua-se convenientemente por hidrogenação catalítica de um álcool utilizando platina ou por hidroboração com diborano ou com um precursor diborano tal como a trimetil-amina ou o complexo de sulfeto de dimetilo em tetra-hidrofurano ou dioxano a uma temperatura compreendida entre 0ºC e a temperatura de refluxo, seguindo-se a hidrólise do derivado de borano intermediário, catalizada por ácido.

A alquilação de uma aril-piperazina de acordo com o método c) efectua-se convenientemente num solvente orgânico inerte tal como um álcool ou uma cetona adequadamente em ebulição, de preferência na presença de uma base (carbonato de potássio ou trietil-amina), à temperatura de refluxo.

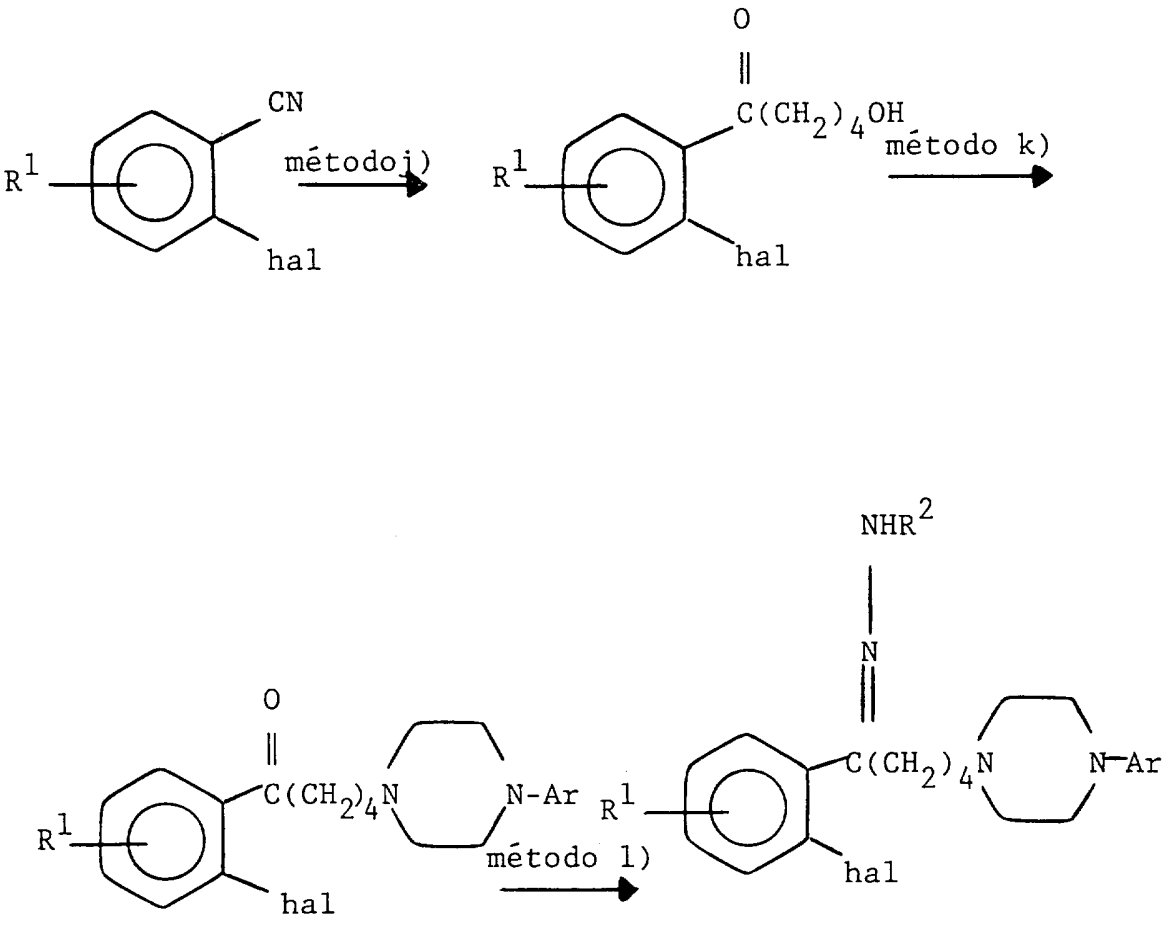
As 1-aril-piperazinas encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas de acordo com métodos descritos por " Martin e outros J.Med.Chem., 32 1052--1056(1989)".

Os ácidos 3-indo-butíricos constituem materiais de partida convenientes para a preparação de amidas de ácido indol-butírico (fórmula II, X = CH) e para a alquilação de derivados indol-butílicos (fórmula IV, X = CH). Os ácidos butíricos são preparados de acordo com as patentes DE 3421641 A1 ou HUN.PAT. Nº.187127.

Os ácidos carboxílicos são ainda submetidos à reacção de acordo com o esquema seguinte:


(CH2)3COOH
R1
N
R2
método g)
método i)
(CH2)4OH
O
(CH2)3C-N
N
Ar
método h)
(CH2)4-Y

As hidrazonas da fórmula geral VIII são obtidas convenientemente de acordo com o seguinte procedimento de reacção:



Os métodos da presente invenção serão seguidamente ilustrados com alguns exemplos os quais não constituem, todavia, qualquer limitação.

Exemplo 1

Métodos i) e a)

5-fluoro-3-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1 H--indol, 1a

A uma solução de 5-fluoro-3-(3-carboxi--propil)-1H-indol (11g) em 200 ml de THF seco adicionou-se 1-(2-metoxi-fenil) piperazina (9,6 g) e depois adicionou-se N,N-diciclo-hexil-carbo-di-imida (12,5 g) e 4-(N,N-dimetil--amino)piridina (0,5 g).

Agitou-se a mistura durante a noite, filtrou-se e evaporou-se o solvente in vacuo. Dissolveu-se o óleo remanescente em acetato de etilo (200 ml) e lavou-se com uma solução salina (2 x 100 ml), secou-se a fase orgânica ($MgSO_4$), filtrou-se e finalmente evaporou-se proporcionando 19 g de um óleo viscoso. Fez-se a eluição do produto através de gel de sílica (900 g) utilizando acetato de etilo, para proporcionar 9,8 g da amida de ácido carboxílico na forma de um óleo.

Gota a gota adicionou-se a amida (9,8 g) em THF seco (100 ml) a uma suspensão de $LiAlH_4$ (5 g) em THF seco (80 ml). Levou-se a mistura ao refluxo durante 2 horas. Após arrefecimento em banho de gelo adicionou-se gota a gota THF contendo 10% de água, com agitação. Adicionou-se NH_4Cl sólido (25 g) e procedeu-se à filtração dos sais inorgânicos precipitados. Fez-se a evaporação dos solventes e removeu--se a água remanescente por evaporação duas vezes com tolueno. Dissolveu-se o resíduo (9,2 g) em éter isopropílico. O composto em epígrafe cristalizou por refrigeração. Produção = 7,4 g; p.f. 98-100ºC.

Por um processo idêntico também se preparou:

6-cloro-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H--indol, 1b. p.f. 135-138ºC.

EXEMPLO 2

Métodos g) e c)

3-[4[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-indol, 2a

Gota a gota adicionou-se uma solução de 3-(3-carboxi-propil)-1H-indol (20 g) em éter dietílico (300ml) a uma suspensão de $LiAlH_4$ (12 g) em éter dietílico (200 ml). Levou-se a mistura de reacção ao refluxo durante 2 horas e arrefeceu-se para 10ºC. Fez-se a hidrólise da mistura cuidadosamente por adição de água e depois filtrou-se. Lavou-se muito bem o produto de filtração utilizando THF. A evaporação dos solventes proporcionou 17 g do derivado de butanol bruto.

A uma solução do butanol (8 g) em diclo ro-metano (200 ml) adicionou-se trietil-amina (9 ml). Após arrefecimento para a temperatura de 5ºC adicionou-se gota a gota cloreto de metano-sulfonilo (4,5 ml) em dicloro-metano (35 ml) a uma temperatura compreendida entre 5 e 10ºC. Manteve-se a agitação durante mais 0,5 horas. Dissolveu-se a mistura em acetato de etilo/dicloro-metano (1:1) e filtrou-se através de gel de sílica. Fez-se a evaporação dos solventes para proporcionar 9g do ester do ácido metano-sulfónico.

A uma solução do ester (8g) em acetona seca (100 ml) adicionou-se 1-(2-metoxi-fenil)piperazina(5,5g) e K_2CO_3 (6 g, anidro). Levou-se a mistura ao refluxo durante 24 horas. Evaporou-se a acetona e dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e água. Acidificou-se a fase aquosa por adição de ácido acético e depois separou-se a fase orgânica e eliminou-se. Alcalinizou-se a fase aquosa (pH=10) por adição de NH_4OH. A extracção com acetato de etilo (2 x 100 ml) e o posterior processamento das fases orgânicas combinadas proporcionou 10 g de produto bruto.

O composto em epígrafe 2a puro cristalizou a partir de éter dietílico, p.f. 113-115ºC.

Por um processo idêntico também se preparou:

3-[4-[4-(2,3-di-hidro-7-benzofuranil)-1-piperazinil]-1-butil]--1H-indol, 2b p.f. 136-138ºC.

Oxalato de 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1--butil]-1H-indol 2C. p.f. 174-177ºC.

Oxalato de 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1--butil]-5-fluoro-1H-indol, 2d., p.f. 188ºC.

3-[4-[4-(2,3-di-hidro-7-benzofuranil)-1-piperazinil]-1-butil]--5-fluoro-1H-indol, 2e, p.f. 102-103ºC.

EXEMPLO 3
Método d)

Dioxalato de 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]--1H-2,3-di-hidro-indol, 3a

Dissolveu-se o composto 2a (10 g) e o complexo borano/trimetil-amina (24 g) em dioxano (160 ml). Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (18 ml) a uma temperatura compreendida entre 25 e 30ºC, durante 30 minutos. Depois aqueceu-se lentamente a mistura à temperatura de refluxo e manteve-se ao refluxo durante uma hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionou-se-lhe ácido clorídrico 6M (60 ml) e levou-se a mistura ao refluxo durante mais 0,5 horas. Após o arrefecimento adicionou-se-lhe éter dietílico (200 ml) e uma solução diluída de NaOH (200 ml). Separou-se a fase orgânica. Extraiu-se o produto alcalino com uma solução de ácido metano-sulfónico 0,2 M. Alcalinizou-se a fase ácida aquosa utilizando NH_4OH e extraiu-se o produto com éter dietílico. Evaporou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e filtrou-se. Finalmente evaporou-se o éter.

O composto em epígrafe 3a cristalizou na forma de sal dioxalato a partir de uma mistura de etanol/acetona em ebulição, por adição de ácido oxálico.
Produção = 11,2 g (75%);
p.f. 169-170ºC.

Por um processo idêntico também se preparou:

dioxalato de 3-[4-[4-(2-metil-tio-fenil)-1-piperazinil]-1--butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3b, p.f. ; 152ºC.

dioxalato de 3-[4-[4-(2-etoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]--1H-2,3-di-hidro-indol, 3c, p.f. 93-94ºC.

dioxalato de 3-[4-[4-(2-isopropil-oxi-fenil)-1-piperazinil]-1--butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3d, p.f. 176-177ºC.

oxalato de 5-cloro-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1--butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3e, p.f. 137-138ºC.

hidrato de tricloridrato de 6-cloro-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)--1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3f, p.f. 168--172ºC.

5-fluoro-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H--2,3-di-hidro-indol, 3g, p.f. 70-73ºC.

3-[4-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3--di-hidro-indol, 3h, p.f. 111-112ºC.

dioxalato de 3-[4-[4-(2,3-di-hidro-7-benzofuranil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3i, p.f. 81-83ºC.

dioxalato de 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1--butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 3j, p.f. 168-169ºC.

oxalato de 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1--butil]-5-cloro-1H-2,3-di-hidro-indol, 3k, p.f. 143ºC.

dioxalato de 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1--butil]-5-fluoro-1H-2,3-di-hidro-indol, 3l, p.f. 163ºC.

3-[4-[4-(2,3-di-hidro-7-benzofuranil)-1-piperazinil]-1-butil]--5-fluoro-1H-2,3-di-hidroindol 3m, p.f. 59ºC.

EXEMPLO 4

3-[4-[4-(2-hidroxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di--hidro-indol, 4a

Durante 1,5 horas aqueceu-se a uma temperatura entre 190 e 200ºC uma mistura de 4g do composto 3a e de 40 g de cloridrato de piridina, sob uma atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionou-se NH_4OH diluído e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e evaporou-se o acetato de etilo. O óleo remanescente cristalizou a partir de éter isopropílico, proporcionando 2,1 g do composto 4a em epígrafe p.f.: 87-88ºC.

EXEMPLO 5

Método b)

Oxalato de 1-acetil-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]--1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 5a.

A uma solução do composto 3a (3g) e de trietil-amina em dicloro-metano (50 ml) adicionou-se cloreto de acetilo (1 ml) em dicloro-metano (10 ml) à temperatura ambiente e durante 10 minutos. Após agitação durante 2 horas verteu-se a mistura em NH_4OH diluído. Separou-se a fase de dicloro-metano, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e evaporou-se. A cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluição feita com 4% de trietil-amina em acetato de etilo) proporcionou 2,5 g de um óleo.

Isolou-se o composto 5a em epígrafe na forma de sal oxalato, p.f. 115-117ºC.

EXEMPLO 6

Método b)

Oxalato de 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]--1-metil-1H-2,3-di-hidro-indol 6a.

Misturou-se o composto 3a (7g) trietil--amina (8 ml) e cloro-formato de etilo (5 ml) em dicloro-metano (100 ml) arrefecido com gelo. Após refluxo durante 5 horas lavou-se a mistura de reacção com uma solução de NH_4OH 0,5 M (2 x 50 ml), separou-se a fase orgânica, secou--se ($MgSO_4$) e evaporou-se o solvente para proporcionar 8 g de carbamato bruto.

Gota a gota adicionou-se o produto bruto em éter dietílico (100 ml) e uma suspensão arrefecida de 0g $LiAlH_4$ em éter dietílico seco (200 ml). Após 2 horas ao refluxo fez-se cuidadosamente a hidrólise da mistura. Filtrou-se o material sólido e lavou-se com dicloro-metano. Procedeu-se à secagem ($MgSO_4$) das fases orgânicas combinadas e evaporou-se os solventes para proporcionar 6,2 g do composto em epígrafe na forma de um óleo. O sal oxalato 6a precipitou--se em acetona, p.f. 117-120ºC.

EXEMPLO 7

Resolução do Composto 3a

(+)-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 7a

(-)-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 7b

Dissolveu-se o composto 3a (55 g) em acetona (600 ml).

Adicionou-se ácido (+)-0,0-dibenzoil-tartárico (85 g) à temperatura de refluxo. Deixou-se a mistura arrefecer e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrou-se o sal precipitado.
Produção = 53 g (fracção I).
Evaporou-se a solução remanescente e depois adicionou-se-lhe NH_4OH diluído e éter dietílico. Separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e evaporou-se o éter. A 14 g do óleo remanescente adicionou-se ácido (-)-0,0-dibenzoil-tartárico (21 g) em acetona (200 ml)ao refluxo. Deixou-se a mistura arrefecer e depois deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrou-se o sal precipitado.
Produção = 20 g (fracção II).

Dissolveu-se a fracção I (31 g) em acetona em ebulição (300 ml). Após o arrefecimento e agitação durante 3 horas à temperatura ambiente filtrou-se o sal precipitado.
Produção = 20 g;
p.f. 98ºC.
Adicionou-se o sal assim obtido a uma mistura de NH_4OH diluído e de éter dietílico. Separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se o éter para proporcionar 10 g de um óleo. Dissolveu-se o óleo em acetona (50 ml) e adicionou-se ácido oxálico (3,5 g). Filtrou-se o precipitado cristalino e secou-se. Produção igual 8,1 g $[\alpha]_D$ 3 + 7,39º (c=1, metanol). Adicionou-se o sal oxalato a uma mistura de NH_4OH diluído e de éter dietílico. Separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o óleo remanescente em ciclo-hexano e deixou-se durante

a noite num frigorífico.

Filtrou-se o produto cristalino precipitado para proporcionar 2,5 g do (+)-isómero em epígrafe, 7a; p.f.68ºC. $[\alpha]_D$ = + 41,50º (c = 1, metanol).

De modo idêntico obteve-se o (-)-isómero 7b a partir da fracção II. Produção = 1,6 g ; p.f. 68ºC $[\alpha]_D$= = -39,27º (c= 1, metanol).

Por um processo idêntico fez-se a resolução do composto 3j :

dioxalato de (+)-3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 7c, p.f. 169ºC. $[\alpha]_D$=+ 1,93º (c = 1, água).

dioxalato de (-)-3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-il)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol, 7d, p.f. 169ºC. $[\alpha]_D$ = -2,02º (c = 1, água).

EXEMPLO 8

Métodos g), h) e e)

dicloridrato de 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol-2-ona, 8a.

A uma solução de 3-indolil-4-butan-1-ol (preparado conforme descrito no Exemplo 2) (14 g) em terc-butanol a 95% (500 ml) adicionou-se N-bromo-succinamida (16 g) durante 1,5 horas em pequenas quantidades, à temperatura ambiente. Depois de se ter agitado durante mais 0,5 horas adicionou-se 200 ml de etanol e 20 ml de água. Agitou-se a mistura com $NaBH_4$ (4g) durante 1,5 horas. Procedeu-se à evaporação dos solventes orgânicos e extraiu-se o 2-indolon-butanol utilizando acetato de etilo.

Secou-se ($MgSO_4$) a fase orgânica e depois evaporou-se o solvente para proporcionar 11 g do produto bruto. O composto puro cristalizou a partir de éter isopropílico ; p.f. 82ºC.

Ao derivado de 2-indolon (5 g) preparado anteriormente adicionou-se trietil-amina (5 ml) em dicloro-metano (100 ml). Arrefeceu-se a mistura com 5ºC e adicionou-se-lhe gota a gota cloreto de metano-sulfónico (2,5 ml) em dicloro-metano (25 ml), durante 20 minutos.

Agitou-se a mistura durante mais uma hora à temperatura ambiente. Adicionou-se-lhe água (200 ml) e separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se o dicloro-metano para proporcionar 7 g de um óleo.

A este óleo em acetona (150 ml) adicionou-se 1-(2-metoxi-fenil)piperazina (7 g) e K_2CO_3 (5 g). Levou-se a mistura ao refluxo durante 17 horas. Procedeu-se à filtração dos sais inorgânicos precipitados e depois evaporou-se a acetona para proporcionar 3 gramas de composto em epígrafe bruto. O sal dicloridrato 8a precipitou a partir de acetona. Produção = 1,9 g;
p.f. 181-184ºC.

EXEMPLO 9

Métodos c) e f)

Oxalato de 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]--5-trifluoro-metil-1H-indazol 9a.

A uma suspensão de aparas de magnésio (27g) em tetra-hidrofurano seco (100 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se brometo de etilo (28 g) em tetra-hidrofurano seco (100 ml) durante 45 minutos e à temperatura de refluxo. Após agitação durante mais 0,5 horas adicionou-se 4-cloro-1-butanol (44 g) em tetra-hidrofurano seco (100 ml), durante uma hora e à temperatura de refluxo. Após agitação durante mais 0,5 horas adicionou-se a mistura de reacção cuidadosamente a uma solução de 2-cloro-5-trifluoro-metil-benzonitrilo (40 g) em tetra-hidrofurano seco (150 ml). Manteve-se a temperatura a um valor inferior a 35ºC. Depois de se ter agitado durante uma hora verteu-se a mistura de reacção em gelo (500 g) e em HCl concentrado (100 ml).

Adicionou-se éter (200 ml) e agitou-se a mistura vigorosamente e depois deixou-se alcançar lentamente a temperatura ambiente.

Finalmente separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e fez-se a evaporação dos solventes para proporcionar 44 g de um óleo que se purificou por cromatografia em coluna (fez-se a eluição com dicloro-metano/éter 3:1). Produção = 11 g de 4-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-4-oxo-

-pentan-1-ol.

Dissolveu-se o derivado de pentanol(11g) em dicloro-metano (100 ml) contendo trietil-amina (8 ml). Após o arrefecimento da mistura (10ºC) adicionou-se-lhe gota a gota durante 0,5 horas cloreto de metano-sulfonilo (4 ml) dissolvido em dicloro-metano (20 ml). Após mais 0,5 horas de agitação adicionou-se-lhe água (300 ml) e depois procedeu-se à separação da fase orgânica. Após a secagem ($MgSO_4$), a filtração e a evaporação de solventes orgânicos isolou-se 14 g de metano-sulfonato de 4-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-4-oxo--1-pentilo.

A uma mistura de ester do ácido metano--sulfónico (14 g) em acetona (200 ml adicionou-se 1-(2-metoxi--fenil)piperazina (12g) e K_2CO_3 (6g). Aqueceu-se esta mistura à temperatura de refluxo durante 24 horas. Procedeu-se à filtração dos sais inorgânicos e evaporou-se a acetona. Purificou-se o óleo resultante por eluição (acetato de etilo/n-heptano/trietil-amina 60:40:4) através de gel de sílica. Deste modo foi possível isolar 17 g de 1-[4-(2-cloro-5-trifluoro--metil-fenil)-4-oxo-1-fenil]-4-(2-metoxi-fenil)piperazina na forma de um óleo.

A este derivado de piperazinilo (9 g) em etanol (100 ml) adicionou-se hidrato de hidrazina (20 ml). Levou-se a mistura ao refluxo durante 5 horas. Após a evaporação purificou-se o óleo remanescente por cromatografia em coluna sobre gel de sílica para proporcionar 9 g de um derivado de hidrazona razoavelmente puro, o qual se dissolveu em DMF (70 ml). Adicionou-se-lhe diversas porções de t-butóxido de potássio (5 g) durante 0,5 horas. Após aquecimento à temperatura de 50ºC durante 2 horas adicionou-se-lhe éter (200ml) e uma solução saturada de NH_4Cl (200 ml). Separou-se a fase orgânica, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e evaporou-se o solvente orgânico.

Purificou-se o óleo remanescente por cromatografia em coluna (eluição feita com 4% de trietil-amina em acetato de etilo) sobre gel de sílica, para proporcionar 3,4 g do composto em epígrafe 9a na forma de um óleo. O sal oxalato cristalizou a partir de acetona; p.f. 163-165ºC.

Alguns dos compostos de fórmula I foram testados de acordo com testes farmacológicos seguros e confirmados conforme se descreve a seguir.

INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO DE 3H-8-OHDPAT AOS RECEPTORES 5-HT_{1A} DA SEROTONINA DO CÉREBRO DA RATAZANA, IN VITRO

Com este método determinou-se in vitro a inibição provocada pelos fármacos relativamente à ligação de 3H-8-OHDPAT (1 nM) aos receptores 5-HT_{1A} da serotonina em membranas de cérebro de ratazana desprovido de cerebelo.

Procedimento.

Sacrificou-se ratazanas macho da estirpe Wistar (Mol:Wist) pesando entre 125 e 250 g e depois dissecou-se o cérebro e pesou-se. Fez-se a homogeneização do tecido cerebral desprovido de cerebelo (Ultra Turrax, 20 seg.) em 10 ml de Tri tampão 50nM arrefecido com gelo e de pH 8,0 (à temperatura de 25ºC) contendo NaCl 120 mM, $CaCl_2$ 4mM e $MgCl_2$ 4 mM. Centrifugou-se o homogenato a 20.000 g durante 10 minutos e à temperatura de 4ºC. Homogeneizou-se a massa em 10ml de tampão e fez-se a incubação à temperatura de 37ºC durante 10 minutos. Centrifugou-se o homogenato conforme anteriormente descrito e homogeneizou-se a massa (100 volumes (p/v) de tampão, arrefecido com gelo, contendo 10 μM de pargilina.

Os tubos de incubação, preparados em triplicado e arrefecidos com gelo, receberam uma solução de 100 μl de fármaco em água (ou água para a ligação total) e uma suspensão de 1000 μl de tecido (o teor em tecido final corresponde a 10 mg do tecido original). Iniciou-se a experiência de ligação adicionando 100 μl de ^{3}H-8-OHDPAT (até à concentração final de 1nM) e colocando os tubos em banho de água à temperatura de 37ºC.

Após incubação durante 15 minutos procedeu-se à filtração das amostras no vácuo (0-50 mbar) através de filtros Whatman GF/F (25 mm). Fez-se a lavagem dos tubos utilizando 5 ml de NaCl a 0,9% (arrefecido com gelo) o qual se verteu depois sobre o filtro. A seguir fez-se a lavagem dos filtros com 2 x 5 ml de NaCl a 0,9%. Colocou-se os filtros em frascos de contagem e adicionou-se-lhe 4 ml de fluido

de cintilação apropriado (por exemplo Picofluor^{TM}15). Após agitação durante 1 hora e armazenamento durante 2 horas no escuro determinou-se o teor em radioactividade através da contagem por cintilação líquida. Obteve-se a ligação específica fazendo a subtracção da ligação não específica na presença de 10 μM de 5-HT.

Para a determinação da inibição de ligação utilizou-se cinco concentrações de fármacos abrangendo três décadas.

Os valores cpm foram utilizados para traçar uma curva em função da concentração do fármaco sobre papel semi-logarítmico, obtendo-se a melhor configuração possível de uma curva em s. Determinou-se o valor IC 50 como sendo a concentração para a qual a ligação é de 50% da ligação total nas amostras de controlo menos a ligação não específica na presença de 10 μM de 5-HT.

^{3}H-8-OHDPAT obtido em Amershan International plc. England. (Actividade específica aproximadamente 200 Ci/mmol).

INIBIÇÃO DO SINDROMA 5-HT INDUZIDO NAS RATAZANAS PELA 5-METOXI-N,N-DIMETIL-TRIPTAMINA

O sindroma designado por 5-HT constitui um diagrama de comportamento característico que é induzido por agonistas de 5-HT com efeitos sobre os receptores 5-HT, provavelmente os receptores 5-HT$_{1A}$, embora a falta de antagonistas específicos tornem difícil avaliar a especificidade. (Smith, L. M. and S. J. Peroutka, Pharmacol. Biochem. & Behaviour 24, 1513-1519, 1986; Tricklebank, M. et al., Eur. J. Pharmacol. 117, 15-24, 1985).

PROCEDIMENTO

Utilizou-se ratazanas macho da estirpe Wistar (Mol:Wist) pesando entre 170 e 240 g. Injectou-se subcutâneamente a substância ensaiada 30 minutos antes da 5-metoxi-N,N-dimetil-triptamina na proporção de 5 mg/kg, s.c. Foram utilizadas quatro ratazanas para cada dose. Em cada dia de ensaio incluiu-se um grupo de controlo tratado previamente com uma solução salina.

Depois, decorridos entre 15 e 20 minutos fez-se a observação das ratazanas para determinar a presença de sindroma (5-HT) de serotonina:1) movimento das patas dianteiras ("tocar piano"), 2) oscilação da cabeça e 3) abducção das patas traseiras. Além disso registou-se o movimento horizontal. Fez-se o registo de cada parte de sindroma do modo seguinte: efeito notório (grau 2), sindroma fraco (grau 1) e sem qualquer efeito (grau zero).

Adicionou-se aos dados de observação os graus dos três tempos de observação. Assim, o grau máximo atingível para quatro ratazanas é 24. O efeito da substância testada exprime-se pela inibição percentual relativamente ao grupo de controlo.

Como resposta utiliza-se a inibição percentual do sindroma de tocar piano, calculando-se os valores ED_{50} por análise log-probit.

ANTAGONISMO DAS PROPRIEDADES DO ESTÍMULO DESCRIMINATIVO INDUZIDO POR 8-OHDPAT NAS RATAZANAS

Utiliza-se este modelo de teste para determinar os efeitos antagonistas de um composto ensaiado sobre os receptores $5\text{-}HT_{1A}$ *in vivo*. Existe um método idêntico descrito por "Tricklebank, M.D., J. Neill, E. J. Kidd e J.R. Fozard, Eur. J. Pharmacol. 133, 47-56, 1987; Arnt, J., Pharmacology & Toxicology 64, 165-172, 1989".

PROCEDIMENTO

Realiza-se o treino de ratazanas macho da estirpe Wistar para poderem descriminar entre 8-OHDPAT (0,4 mg/kg, i.p., 15 minutos de pre-tratamento) e uma solução salina fisiológica em compartimentos operacionais equipados com duas alavancas de resposta. Entre as alavancas coloca-se um bebedouro onde se introzem recompensas em água (0,1 ml). As ratazanas são privadas de água pelo menos durante 24 horas e trabalham segundo um horário fixo (FR) (valor final FR = 32).

Após a administração de 8-OHDPAT reforça-se a resposta apenas numa alavanca específica (fármaco), ao passo que a resposta na alavanca oposta não tem consequências. As experiências com fármaco e com solução salina alternam

aleatóriamente entre dias sucessivos de treino, embora o mesmo tratamento seja administrado no máximo durante 3 dias consecutivos. O nível de exactidão de discriminação exprime-se pelo valor percentual de respostas ao fármaco e é calculado como sendo o número de respostas correctas vezes cem, dividido pela soma do número de respostas correctas e incorrectas antes da primeira recompensa. Logo que ocorra uma exactidão estável (média de respostas correctas igual a 90 por cento; cada ratazana individualmente responde correctamente pelos menos 75 por cento das vezes) são incluídas sessões de teste entre os dias de treino. O composto de teste é injectado s.c. num momento apropriado antes da administração de 8-OHDPAT e o teste começa 15 minutos após a injecção de 8-OHDPAT.

A experiência de teste termina logo que se obtenham 32 respostas em qualquer das alavancas ou após decorridos 20 minutos. Não se proporciona qualquer recompensa e as ratazanas têm acesso livre à água durante 20-30 minutos após o teste. Os efeitos são expressos pelo valor percentual de inibição de resposta ao fármaco.

Apenas os resultados das ratazanas que efectuem pelo menos 10 respostas sobre uma das alavancas são incluídos para efeitos de análise de dados. Além disso, apenas são consideradas as sessões de teste nas quais pelo menos metade das ratazanas tenha respondido.

A inibição percentual de resposta ao fármaco obtida para cada dose de composto testado utiliza-se para calcular os valores ED_{50} por análise do tipo log-probit.

GENERALIZAÇÃO PARA AS PROPRIEDADES DO ESTÍMULO DESCRIMINATIVO INDUZIDO POR 8-OHDPAT NAS RATAZANAS

Utiliza-se este modelo de teste para se determinarem os efeitos agonistas de um composto ensaiado sobre os receptores $5\text{-}HT_{1A}$ in vivo. Existe um método associado descrito por "Tricklebank, M.D., J. Neill, E.J. Kidd e J.R. Fozard, Eur. J. Pharmacol. 133, 47-56, 1987; Arnt, J., Pharmacology & Toxicology 64, 165-172, 1989".

PROCEDIMENTO

O procedimento é idêntico ao do teste

para o antagonismo anteriormente referido, com a excepção de o composto de ensaio ser substituído por 8-OHDPAT e injectado s.c. normalmente 30 minutos ou 45 minutos, respectivamente, antes do início do teste.

O valor percentual de resposta ao fármaco obtido para cada dose de composto ensaiado é utilizado para se calcularem os valores ED_{50} por análise do tipo log--probit.

Os resultados obtidos encontram-se nos quadros 1 e 2 seguintes:

QUADRO I

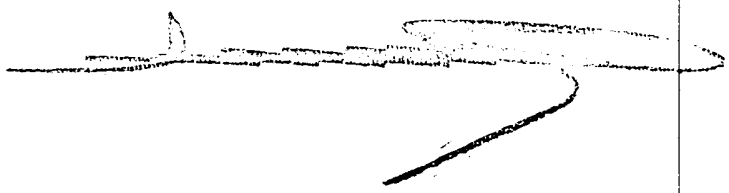
DADOS DE LIGAÇÃO 3H 8-OHDPAT

COMPOSTO Nº.	IC_{50}(n mol)	COMPOSTO Nº.	IC_{50}(n mol)
1a	11	3j	3.3
1b	10	3k	7.6
2a	17	3l	4.4
2b	14	3m	5.7
2c	5.7	4a	17
2d	3.7	5a	35
2e	15	6a	43
3a	14	7a	13
3b	14	7b	8.6
3c	11	7c	3.5
3d	17	7d	3.1
3e	9.2	8a	51
3f	5.8	9a	8.6
3g	17	buspirona	66
3h	90	gepirona	310
3i	9.4	ipsapirona	17

QUADRO II

MEDIÇÕES IN VIVO DE ACTIVIDADES DOS 5-HT_{1A}

COMPOSTO Nº.	INIBIÇÃO DO SINDROMA 5-HT_{1A} INDUZIDO POR 5-MeODMT	ESTÍMULO COM 8-OHDPAT	
		Antagonismo	agonismo
	ED_{50}(umol/kg) (sc)		
3a	1.9	7.2	>9.2
3c	0.48	4.8	>26
3i	4.0	>9.0	2.7
3j	3.1	8.8	>4.4
7a	2.1	1.0	>6.8
7b	1.3	>3.4	>3.4
buspirona	4.3	>0.8	0.62
gepirona	32	NT	0.81
ipsapirona	26	NT	1.8



Os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido não tóxicos podem ser administrados a animais tais como os cães, os gatos, os cavalos, os caprinos e semelhantes, incluindo os seres humanos, tanto oral como parenteralmente, podem ser utilizados, por exemplo, na forma de pastilhas, cápsulas, pós, xaropes ou na forma de soluções esterilizadas normalmente utilizadas para injecção. Os resultados relativos à administração aos seres humanos apresentaram-se bastante satisfatórios.

Mais convenientemente, os compostos de fórmula I são administrados oralmente numa forma de dosagem unitária tal como as pastilhas ou as cápsulas, contendo cada unidade de dosagem a amina livre ou um sal de adição de ácido não tóxico de um desses compostos, numa quantidade compreendida aproximadamente entre 0,10 e 100 mg, mais preferencialmente entre 5 e 50 mg, calculada como amina livre, variando a dosagem diária total normalmente entre 1,0 e 500 mg aproximadamente. As dosagens individuais exactas e bem assim as dosagens diárias para cada caso particular serão determinadas como é evidente, de acordo com os princípios médicos conhecidos, sob a direcção de um médico assistente.

Quando se fizer a preparação de pastillas misturar-se-à o ingrediente activo com adjuvantes normalmente utilizados para a preparação de pastilhas, tais como o amido de milho, o amido de batata, o talco, o estearato de magnésio, a gelatina, a lactose, as gomas ou semelhantes.

Os exemplos típicos de fórmulas para composição contendo o composto 3-[4[4-(1,4-benzo-dioxan-5-il)--1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol (Composto nº.3j) como ingrediente activo, são os seguintes:

1) Pastilhas contendo 5 mg de composto Nº.3j calculado como base livre:

Composto nº.3j	5 mg
Lactose	18 mg
Amido de batata	27 mg
Sacarose	58 mg
Sorbitol	3 mg

Talco	5 mg
Gelatina	2 mg
Povidona	1 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg

2) Pastilhas contendo 50 mg de composto 3j calculado como base livre:

Composto nº.3j	50 mg
Lactose	16 mg
Amido de batata	45 mg
Sacarose	106 mg
Sorbitol	6 mg
Talco	9 mg
Gelatina	4 mg
Povidona	3 mg
Estearato de magnésio	0,6 mg

3) Xarope contendo por mililitro:

Composto nº.3j	10 mg
Sorbitol	500 mg
Goma alcantira	7 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 ml
Água	ad 1 ml

4) Solução para injecção contendo por mililitro:

Composto nº.3j	50 mg
Ácido acético	17.9 mg
Água esterilizada	ad 1 ml

5) Solução para injecção contendo por mililitro:

Composto nº.3j	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Ácido acético	0.63 mg
Hidróxido de sódio	22 mg
Água esterilizada	ad 1 ml

É possível utilizar outro adjuvante farmacêutico para a preparação de pastilhas desde que sejam compatíveis com o ingrediente activo, podendo as formas de dosagem e as composições adicionais serem idênticas às que actualmente são utilizadas como neurolépticos, analgésicos ou anti-depressivos.

Do mesmo modo, as combinações dos compostos de fórmula I e bem assim dos seus sais de adição de ácido não tóxicos, com outros ingredientes activos, especialmente com outros neurolépticos, timolépticos, tranquilizantes, analgésicos ou semelhantes, se consideram englobadas no âmbito da presente invenção.

Conforme anteriormente especificado, ao isolar-se os compostos de fórmula I na forma de um sal de adição de ácido, esse ácido é seleccionado preferencialmente de modo a conter um anião que seja não tóxico e farmacologicamente aceitável, pelo menos nas doses terapêuticas habituais. Os sais representativos que se consideram englobados neste grupo preferencial são os cloridratos, bromidratos, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, lactatos, citratos, tartratos ou bi-tartrados, pamoatos e maleatos das aminas de Fórmula I.

Existem outros ácidos idênticos que são também adequados e que são susceptíveis de serem utilizados se desejado. Por exemplo, é possível utilizar como ácidos de formação de sal de adição de ácido os que se indicam a seguir: fumárico, benzóico, ascórbico, succínico, salicílico, bismetileno-salicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, canâmico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, benzeno-sulfónico e sulfâmico.

Quando for desejável isolar um composto da presente invenção na forma de base Livre, isso poderá ser feito de acordo com procedimentos convencionais tais como a dissolução em água do sal isolado ou não isolado, fazendo o tratamento com um material alcalino adequado, extraindo a base livre libertada utilizando um solvente orgânico adequado, fazendo a secagem do extracto e evaporando até à secura ou destilando fraccionalmente para efectuar o isolamento da amina

básica livre.

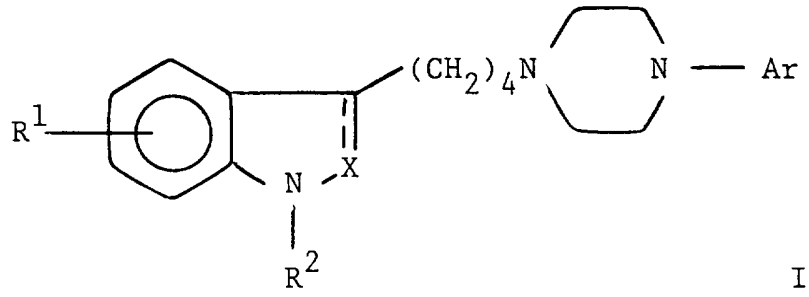
A presente invenção engloba também um método para aliviar, paliar, mitigar ou inibir as manifestações de algumas anomalias fisiológico-psicológicas dos animais, envolvendo a serotonina neurotransmissora, por administração a um ser vivo, incluindo os seres humanos, de uma quantidade adequada de um composto de fórmula I ou de um seu sal de adição de ácido não tóxico. Considera-se uma quantidade adequada por exemplo, entre 0,001 mg e 10 mg por quilograma de peso do corpo e por dia, sendo preferível uma quantidade compreendida entre 0,003 miligramas e 7 mg/kg de peso do corpo por dia.

Faz-se observar que a presente invenção não fica limitada pelos pormenores exactos de descrição ou pelo composto ou composições exactos apresentados e descritos, uma vez que para um especialista na matéria é possível introduzir modificações e equivalências evidentes.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª. -

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral



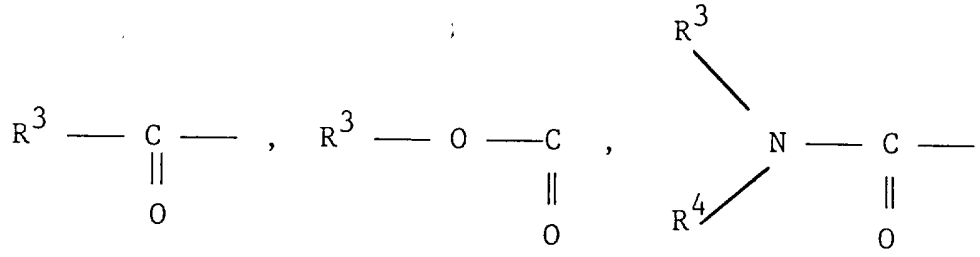
I

em que a linha tracejada indica uma ligação opcional;

X é CH, CH_2, N(H) ou C=O;

R^1 é hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, alquenilo inferior, trifluorometilo, (alquilo inferior significa alquilo (C_1-C_6), eventualmente ramificado);

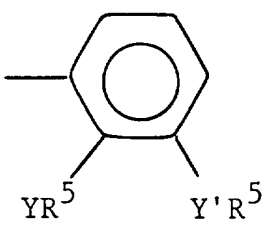
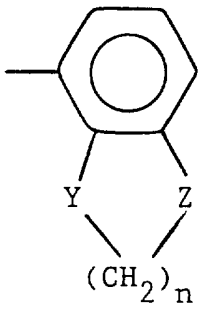
R^2 é hidrogénio, alquilo, inferior ou alquenilo (C_1-C_6 inclusivé, eventualmente ramificado) eventualmente substituído com um ou dois grupos hidroxi, sendo qualquer grupo hidroxi presente eventualmente esterificado com um ácido carboxílico alifático possuindo entre dois e vinte e quatro átomos de carbono inclusivé, ou qualquer dos seguintes grupos acilo



nos quais

R^3 e R^4 são hidrogénio, alquilo (C_1-C_{20}) eventualmente ramificado, ciclo alquilo (C_3-C_6), adamentilo, aralquilo

(C_4-C_{13} inclusive);

Ar é  ou 

nas quais

Y é O ou S;

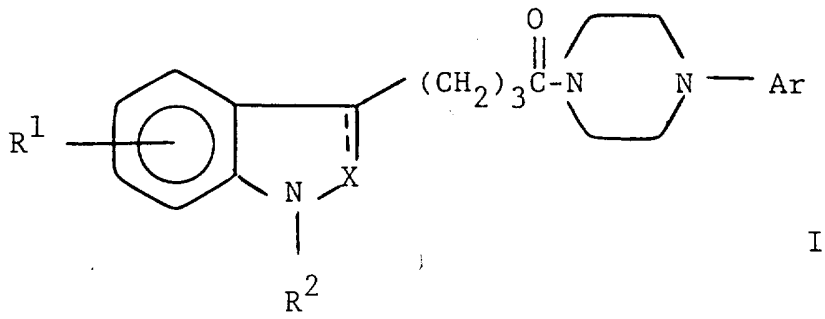
Y' é H, O, S ou CH_2;

Z é O, S ou CH_2;

n é 1, 2 ou 3; e

R^5 é hidrogénio, alquilo inferior ou alquenilo (C_1-C_6 inclusive, eventualmente ramificado); bem como dos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitável e dos seus estereo isómeros, caracterizado por

a) se reduzir a carbonil-amida de um composto da fórmula II

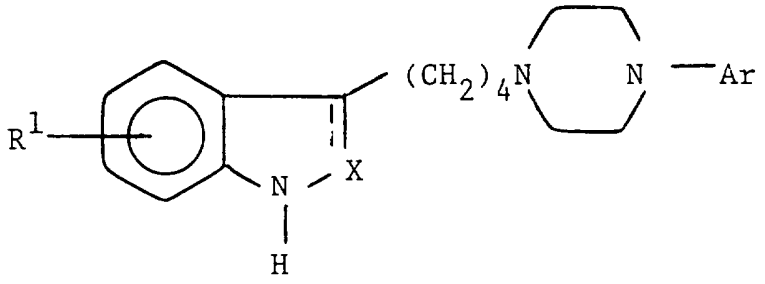


II

em que

R^1, R^2, X e Ar são como previamente definido;

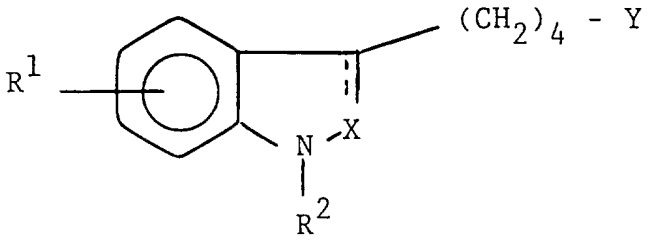
b) se alquilar, acilar ou arilar um composto de fórmula III



III

com um halogeneto de alquilo, acilo ou fenilo R^2 X em que R^1, X e Ar são como previamente definido, proporcionando a acilação do grupo NH com um cloreto de ácido carboxílico com subsequente redução da amida também compostos de fórmula I

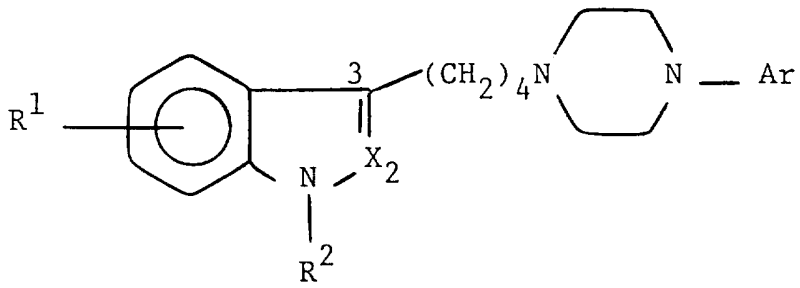
c) se acilar uma aril-piperazina HN N-Ar com um reagente de alquilação da fórmula IV seguinte



IV

em que
R^1, R^2 e X são como anteriormente definido, quando Y é um grupo removível como por exemplo halogéneo, mesilato ou tosilato;

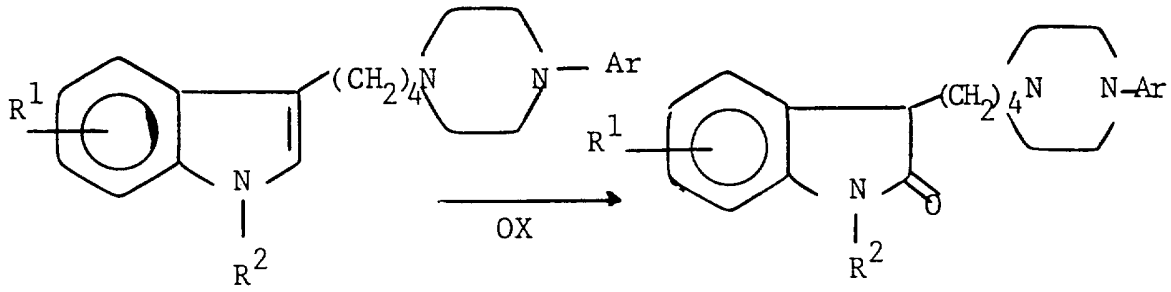
d) se reduzir a dupla ligação 2-3 num derivado indol ou indazol da fórmula V seguinte



V

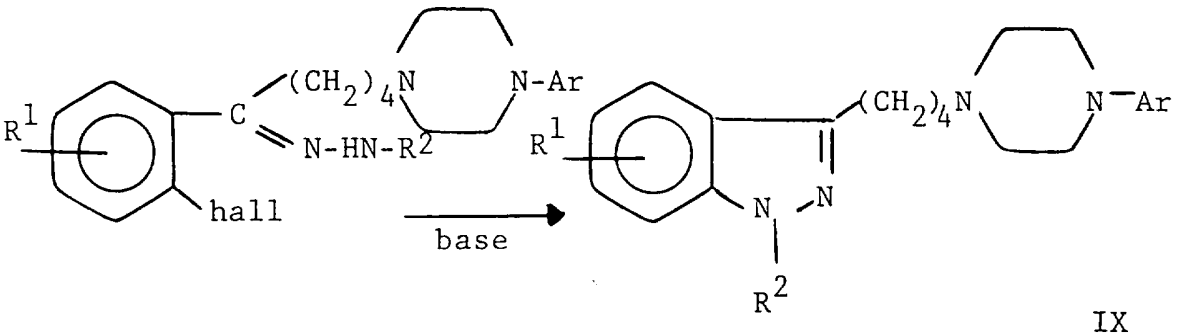
em que
R^1, R^2, X e Ar são como anteriormente definido;

e) se oxidar um derivado indol da fórmula VI num derivado 2-indolona de fórmula VII



VII

f) se fazer uma reacção de fecho do anel da hidrazona VIII no derivado indazol IX



IX

após o que o composto de fórmula I formado se isola como a base livre, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e se desejado separar-se nos isómeros ópticos individuais.

- 2ª. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I em que R^1 é hidrogénio, halogéneo ou trifluoro-metilo, R^2 é hidro-

génio ou metilo, Ar é 2-alcoxi inferior-fenilo, 1,4-benzo-dioxan-5-ilo ou 2,3-di-hidro-7-benzo-furanilo e X ser CH_2, C = O ou N(H);
bem como os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitável e os seus estero isómeros.

- 3ª. -

Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se obter um composto seleccionado no grupo constituído por

3-[4-[4-(1,4-benzo-dioxan-5-il)-1-piperazinil]-1-butil]-1H--2,3-di-hidro-indol,

3-[4-[4-(2,3-di-hidro-7-benzo-furanil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di-hidro-indol,

5-cloro-3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H--2,3-di-hidro-indol,

3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di--hidro-indol,

(+)-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di--hidro-indol,

(-)-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-1-butil]-1H-2,3-di--hidro-indol

bem como os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

- 4ª. -

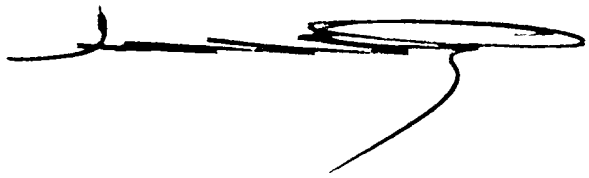
Processo para a preparação de uma composição farmacêutica sob a forma de uma unidade de administração caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores, em associação com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticos.

- 5ª. -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por na forma de unidade de administração o ingrediente activo estar presente numa quantidade compreendida entre 0,1 e 100 miligramas por unidade de dosagem .

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 28 de Dezembro de 1988, sob o nº. 8830312.8.

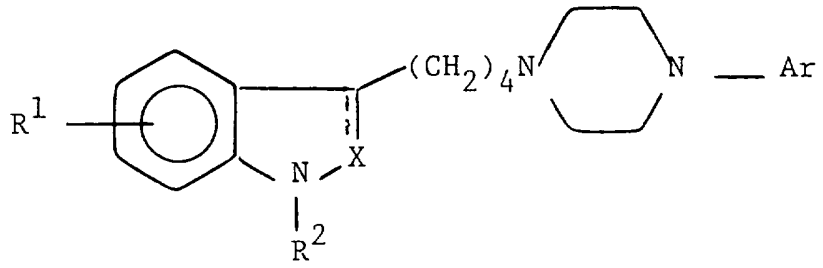
Lisboa, 27 de Dezembro de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

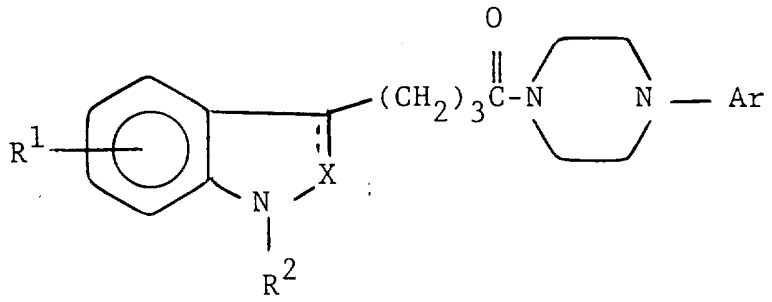
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula geral



I

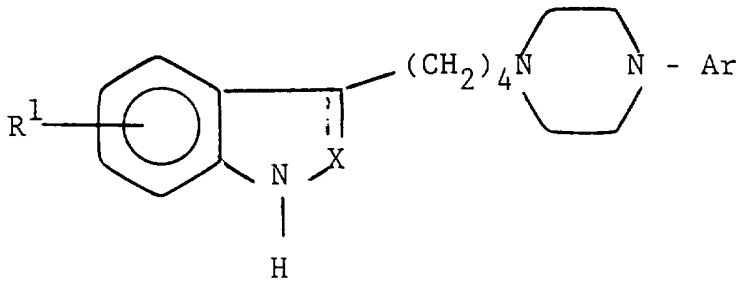
e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e seus estereo isómeros, que compreende nomeadamente:

a) reduzir-se a carbonil-amida de um composto da fórmula II



II

b) alquilar-se, acilar-se ou arilar-se um composto de fórmula III



III

com um halogeneto de alquilo, acilo ou fenilo R^2X, proporcionando também a acilação do grupo NH com um cloreto de ácido carboxílico com subsequente redução da amida compostos de fórmula