



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91336 B

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

C07D471/04 A

C07D487/04 B

A61K031/435 B

A61K031/55 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1989.08.01	(73) <i>Titular(es):</i>	
(30) <i>Prioridade:</i>	1988.08.02 GB 8818393 1989.02.23 GB 8904195 1989.02.28 GB 8904550	GLAXO GROUP, LIMITED CLARGES HOUSE, 6-12 CLARGES STREET LONDON W1Y 8DH	GB
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i>	
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	10/94 1994.10.10	IAN HAROLD COATES ALEXANDER WILLIAM OXFORD PETER CHARLES NORTH BARRY JOHN PRICE	GB GB GB GB
		(74) <i>Mandatário(s):</i>	
		JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS LACTÂMICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 336

REQUERENTE: GLAXO GROUP LIMITED, inglesa, industrial, com
sede em Clarges House, 6/12, Clarges Street,
London, W1Y 8DH, Inglaterra.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
LACTÂMICOS "

INVENTORES: Ian Harold Coates, Alexander William Oxford,
Peter Charles North e Barry John Price.

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

Reino Unido em 02 de Agosto de 1988 sob
o nº 89 04195 e em 28 de Fevereiro de 1989 sob o nº.....
89 04550.4.

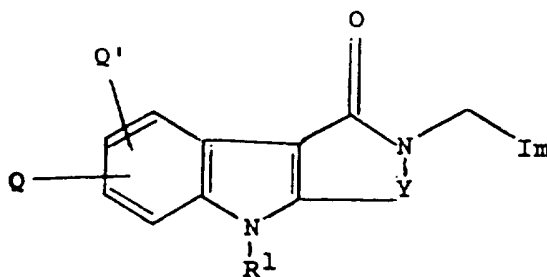
91.336

[Handwritten signature]

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos lactâmicos tricíclicos da fórmula geral



=====

GLAXO GROUP LIMITED

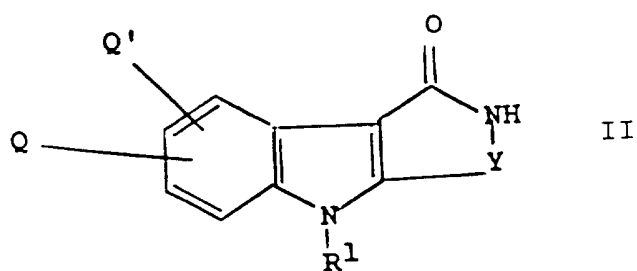
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS LACTÂMICOS"



em que Im representa um grupo imidazolilo e R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo seleccionado de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-10} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil, C_{1-4} alquilo, fenilo, fenil C_{1-3} alquilo, CO_2R^5 , $-COR^5$, $-CONR^5R^6$ ou $-SO_2R^5$ (em que R^5 e R^6 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um um átomo de hidrogénio, um grupo C_{1-6} alquilo ou C_{3-7} cicloalquilo, ou um grupo fenilo ou fenil C_{1-4} alquilo, em que o grupo fenilo é facultativamente substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxí ou átomos de halogénio, com a condição de R^5 não representar um átomo de hidrogénio quando R^1 representa um grupo $-CO_2R^5$ ou $-SO_2R^5$); Y representa o grupo $CH=CH$ ou $(CH_2)_n$, em que n representa 2 ou 3; Q representa um átomo de halogénio, ou um grupo seleccionado de hidroxí C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi, C_{1-6} alquilo, ciano, fenilo que não pode ser substituído ou pode ser substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alcoxi ou hidroxí ou átomos de halogénio NR^7R^8 , $-CONR^7R^8$ ou $-(CH_2)_p CONR^7R^8$ (em que R^7 e R^8 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo ou C_{3-4} alquenilo ou juntamente com o átomo de azolto, ao qual estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 7 membros; e p representa 1, 2 ou 3), $-(CH_2)_9NR^9R^{10}$ (em que R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo, e R^{10} representa um grupo COR^{11} ou $-SO_2R^{11}$, em que R^{11} representa um grupo C_{1-4} alquilo; e q representa 0, 1, 1 ou 3), ou $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$ (sendo R^{11} como definido anteriormente); Q representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de hidrogénio ou um átomo de flúor; e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos são antagonistas potentes e selectivos do efeito de 5-HT em receptores 5-HT₃ e são úteis por exemplo, no tratamento de perturbações psicóticas, ansiedade, náuseas e vómitos.

Os referidos compostos são preparados por alquilação de um composto da fórmula II



com um composto da fórmula X-Im em que X é $-\text{CH}_2\text{L}$ e L representa um grupo separável.

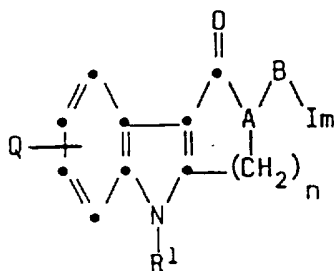
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO
DE DERIVADOS LACTÂMICOS

O presente invento diz respeito a processos para a preparação de derivados lactâmicos, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização médica.

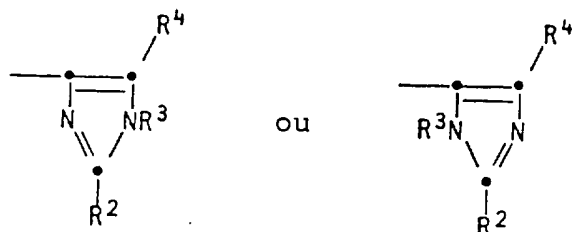
Mais especificamente o invento diz respeito a compostos que são antagonistas potentes e selectivos de 5-hidroxitriptamina (5-HT) em receptores 5-HT do tipo localizado em terminais de nervos aparentes primários. Os receptores deste tipo são agora designados por receptores 5-HT₃ e estão também presentes no sistema nervoso central. A 5-HT ocorre abundantemente nas vias neuronais no sistema nervoso central e o distúrbio destas vias contendo 5-HT é conhecido por alterar síndromas de comportamento, tais como humor, actividade psicomotor, apetite e memória.

Já foram anteriormente descritos os compostos que têm uma actividade antagonista em receptores 5-HT₃.

Assim, por exemplo, a "Offenlegungsschrift" alemã nº.3740353 revela compostos que podem ser representados pela fórmula geral:



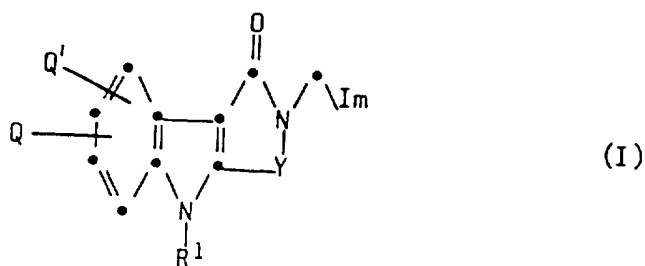
em que Im representa um grupo imidazolilo da fórmula:



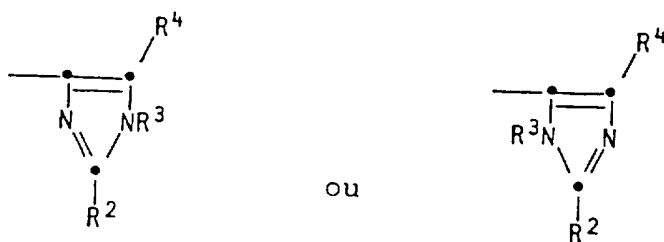
R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo seleccionado de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-10} alquinilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alquilo, fenilo, fenil C_{1-3} alquilo $-CO_2R^5$, COR^5 , $CONR^5R^6$ ou $-SO_2R^5$ (em que R^5 e R^6 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo C_{1-6} alquilo ou grupo C_{3-7} cicloalquilo, ou um grupo fenilo ou fenil C_{1-4} , alquilo, em que o grupo fenilo é eventualmente substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxí ou átomos de halogénio, com a condição de R^5 não representar um átomo de hidrogénio quando R^1 representa um grupo $-CO_2R^5$ ou $-SO_2R^5$; um dos grupos representados por R^2 , R^3 e R^4 é um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-6} alquenilo, fenilo ou fenil C_{1-3} alquilo, e cada um dos outros dois grupos que podem ser iguais ou diferentes, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo; Q representa um átomo de hidrogénio ou halogénio, ou um grupo hidroxí, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi ou C_{1-6} alquilo ou um grupo $-NR^7R^8$ (em que R^7 e R^8 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo ou C_{3-4} alquenilo ou juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 7 membros); n representa 1,2 ou 3 e A-B representa o grupo $CH-CH_2$ ou $C=CH$; e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Descobrimos agora um novo grupo de compostos que diferem em estrutura, dos anteriormente descritos e que são potentes antagonistas do efeito de 5-HT em receptores 5-HT₃.

O presente invento apresenta um composto lactâmico tricíclico da fórmula geral (I):



em que Im representa um grupo imidazolilo da fórmula:



e R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo seleccionado de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ alquenilo, C₃₋₁₀ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil, C₁₋₄ alquilo, fenilo, fenil C₁₋₃ alquilo, -CO₂R⁵, -COR⁵, -CONR⁵R⁶ ou -SO₂R⁵ (em que R⁵ e R⁶, que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo C₁₋₆ alquilo ou C₃₋₇ cicloalquilo, ou um grupo fenilo ou fenil C₁₋₄ alquilo, em que o grupo fenilo é facultativamente substituído por um ou 10 lais grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi ou hidroxi ou átomos de halogénio, com a condição de R⁵ não representar um átomo de hidrogénio quando R¹ representa um grupo -CO₂R⁵ ou -SO₂R⁵); um dos grupos representados por R², R³ e R⁴ é um átomo de

hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo. C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-6} alqueno, fenilo ou fenil C_{1-3} alquilo e cada um dos outros dois grupos, que podem ser iguais ou diferentes, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo; y representa o grupo $CH=CH$ ou $(CH_2)_n$, em que n representa 2 ou 3; Q representa um átomo de halogénio ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi, C_{1-6} alquilo, ciano, fenilo que não pode ser substituído ou pode ser substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxil ou átomos de halogénio NR^7R^8 , $-CONR^7R^8$ ou $-(CH_2)_p CONR^7R^8$ (em que R^7 e R^8 , que podem ser iguais ou diferentes representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo ou C_{3-4} alqueno ou, juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 7 membros; e p representa 1, 2 ou 3), $(-CH_2)_q NR^9R^{10}$ (em que R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo, e R^{10} representa um grupo $-COR^{11}$ ou $-SO_2R^{11}$, em que R^{11} representa um grupo C_{1-4} alquilo e q representa 0, 1, 2 ou 3), ou $-(CH_2)_2 CO_2R^{11}$ (sendo R^{11} como anteriormente definido); Q' representa um átomo de hidrogénio ou flúor; e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

De acordo com um aspecto, o invento apresenta compostos da fórmula (I) em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$, Q' representa um átomo de hidrogénio e Q representa um átomo de halogénio ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi, C_{1-6} alquilo, $-NR^7R^8$ ou $-CONR^7R^8$ (sendo R^7 , R^8 , R^9 e Im como definidos na fórmula I).

De acordo com um outro aspecto, o invento apresenta compostos da fórmula (I), em que Y representa o grupo $CH=CH$, Q' representa um átomo de hidrogénio, e Q representa um átomo de halogénio ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi, C_{1-6} alquilo, NR^7R^8 ou $CONR^7R^8$



(sendo R^7 , R^8 , R^1 e Im como definido na fórmula (I)).

Ainda de acordo com um outro aspecto, o invento apresenta compostos de fórmula (I), em que Q' representa um átomo de hidrogénio e Q representa um grupo seleccionado de ciano, fenilo que pode não ser substituído ou pode ser substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxi ou átomos de halogénio, $(-CH_2)_p CONR^7R^8$ ou $-(CH_2)_9NR^9R^{10}$ (sendo p, 9, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^1 , Im e y como definidos na fórmula (I)).

Os sais adequados fisiologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula geral (I) incluem sais de adição de ácidos formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos por exemplo, hidrocloretos, hidrobrometos, sulfatos, alquil ou aril-sulfonatos (por exemplo metano-sulfonatos ou p-tolueno - sulfonatos) fosfatos acetatos, citratos, succinatos, tartratos, fumaratos e maleatos. Os solvatos podem, por exemplo ser hidratos.

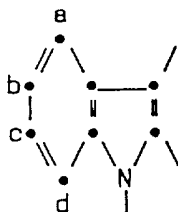
São abrangidos pelo invento todos os isómeros ópticos decompostos da fórmula geral (I) e suas misturas incluindo as respectivas misturas racémicas e todos os isómeros geométricos de compostos da fórmula (V).

Com referência à fórmula geral (I), um grupo alquilo pode ser um grupo alquilo de cadeia linear ou de cadeia ramificada, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, prop-2-ilo, n-butilo, but-2-ilo, 2-metilprop-2-ilo, n-pentilo, pent-3-ilo ou n-hexilo. Um grupo C_{3-6} alquenilo pode ser por exemplo, um grupo propenilo ou butenilo. Quando R^1 representa um grupo C_{3-6} alquenilo ou C_{3-10} alquinilo, ou R^3 representa um grupo C_{3-6} alquenilo, ou R^7 ou R^8 representa um grupo C_{3-4} alquenilo, a ligação dupla ou tripla, pode não estar adjacente ao átomo de azoto. Um grupo fenil C_{1-3}

[Handwritten signature]

alquilo pode ser, por exemplo, um grupo benzilo, fenetilo ou 3-fenilpropilo. Um grupo C_{3-7} cicloalquilo pode ser por exemplo, um grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou ciclo-heptilo. Um grupo C_{1-4} alcoxi poder ser, por exemplo um grupo metoxi, um átomo de halogénio pode ser por exemplo, um átomo de flúor, cloro ou bromo.

Os substituintes Q e Q' podem estar na posição a,b,c ou d da fracção indólica. Q está, de preferência na posição d e, quando Q' é um átomo de flúor, Q' está de preferência na posição a.



Uma classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo (por exemplo metilo ou isopropilo), C_{3-4} alquinilo (por exemplo prop-2-inilo). C_{4-6} cicloalquilmetilo (por exemplo ciclopentilmetilo) ou C_{1-3} alquil-sulfonilo (por exemplo metilsulfonilo). Mais preferivelmente, R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo ou isopropilo), C_{3-4} alquinilo (por exemplo prop-2-inilo) ou C_{4-6} cicloalquilmetilo (por exemplo ciclopentilmetilo).

Uma outra classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que R^2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo), mais preferivelmente um átomo de hidrogénio.

Uma outra classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que R^3 representa um átomo de

hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo), mais preferivelmente um átomo de hidrogénio.

Ainda uma outra classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo ou n-propilo). Mais preferivelmente, R^4 representa um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metil ou n-propilo). Mais preferivelmente ainda R^4 representa um grupo metilo.

Uma outra classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que Q representa um átomo de halogénio (por exemplo flúor ou bromo), ou um grupo hidroxí, C_{1-4} alcoxi (por exemplo metoxi), fenil C_{1-3} alcoxi (por exemplo fenilmetoxi), C_{1-6} alquilo (por exemplo metilo), ciano, fenilo $-CONH_2$ ou $(-CH_2)_2 CO_2CH_3$. Mais preferivelmente, Q representa um átomo de halogénio (por exemplo flúor ou bromo, ou um grupo hidroxí, fenil C_{1-3} alcoxi (por exemplo fenilmetoxi), C_{1-3} alquilo (por exemplo metilo) ou ciano. Na forma mais preferida de todas, Q representa um átomo de flúor.

Uma outra classe preferida de composto de fórmula da fórmula (I) é aquela em que Q' representa um átomo de hidrogénio. Quando Q' representa um átomo de flúor, Q representa de preferência, um átomo de halogénio (por exemplo flúor).

Ainda uma outra classe preferida de compostos da fórmula (I) é aquela em que Y representa o grupo $(CH_2)_2$

Um grupo preferido de compostos da fórmula (I) é aquele em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo, C_{3-4} alquinilo, C_{4-6} cicloalquilmetilo ou C_{1-3} alquilsulfonilo; R^2 representa um átomo de hidrogénio R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo

R^4 representa um grupo C_{1-4} alquilo; e Q representa um átomo de halogénio ou um grupo hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi, C_{1-6} alquilo, ciano, fenilo, $-CONH_2$ ou $-(CH_2)_2CO_2CH_3$.

Um grupo particularmente preferido de compostos da fórmula (I) é aquele em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo ou isopropilo), C_{3-4} alquinilo (por exemplo prop-2-ino) ou C_{4-6} cicloalquilmetilo (por exemplo ciclopentilmetilo); R^2 e R^3 representam, cada um, um átomo de hidrogénio; R^4 representa um grupo C_{1-4} alquilo (por exemplo metilo ou n-propilo); e Q representa um átomo de halogénio (por exemplo flúor ou bromo) ou um grupo hidroxil, fenil C_{1-3} alcoxi (por exemplo fenilmetoxi), C_{1-3} alquilo (por exemplo metilo) ou ciano.

Dentro dos anteriores grupos preferidos e particularmente preferidos de compostos, um grupo especialmente importante de compostos é aquele em que Y representa o grupo $(CH_2)_2$ e Q' é um átomo de hidrogénio.

Os compostos preferidos de acordo com o invento são:

6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] - 1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona;

2,3,4,5-tetra-hidro-5,6-dimetil-2- [(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] - 1H-pirido [4,3-B] indol-1-ona;

6,9-difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] - 1H pirido [4,3-b] indol-1-ona;

6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil]-5 (2-propinil)-1H-pirido [4,3-b] - indol-1-ona;

2,3,4,5 - terta-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] - 1-oxo-1H-pirido [4,3-b] indol-6-carbonitrilo;

e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

O potente e selectivo antagonismo de 5-HT em receptores 5-HT₃ pelos compostos do invento tem sido demonstrado pela sua capacidade para inibir a ligação de 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1- [1-(metil-t₃)- 1H-indol-3-il] - 1-propanona em homogenatos do cortex entorhinal de ratos (segundo o procedimento geral descrito por G.Wilpatrick et al in Nature, 1987, 330, 746), e/ou pela sua capacidade para inibir a despolarização reduzida pelo 5-HT da preparação do nervo vago isolado do rato.

Para além da sua actividade como antagonistas potentes e selectivos de 5-HT em receptores 5-HT₃, determinados compostos de acordo com o invento têm a vantagem de uma prolongada duração de acção.

Um composto particularmente preferido de vido tanto à sua potência como duração de acção é 6-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-5-metil-2 [(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] - 1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis. Os sais preferidos deste composto são hidrocloreto, maleato e benzoato.

Os compostos da fórmula (I), que antagonizam o efeito de 5-HT em receptores 5-HT₃, são úteis no tratamento de estados tais como desordens psicóticas (por exemplo esquizofrenia e mania); ansiedade; e náusea e vômitos, em particular os associados com quimioterapia e radioterapia do cancro. Os compostos da fórmula (I) são também úteis no tratamento de extase gástrica; sintomas de disfunção gastrointestinal nomeadamente os que ocorrem com dispepsia, úlcera péptica, esofagite de refluxo, flatulência e síndrome de intestino irritável; enxaqueca; obesidade e estados como bulímia e dor. Os compostos da fórmula (I) podem também ser utilizados no tratamento de dependência de drogas e substâncias de abuso, depressão e demência e outras desordens cognitivas.

De acordo com um outro aspecto, o invento apresenta um método para o tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de perturbação psicótica, tal como esquizofrenia ou mania, ou de ansiedade; náusea ou vômito; extase gástrica; sintomas de disfunção gastrointestinal tais como dispepsia, esofagite de refluxo, úlcera péptica, flatulência e síndrome de intestino irritável; enxaqueca; obesidade e estados como bulímia; dor; dependência de drogas ou substâncias de abuso depressão ou demência ou uma outra desordem cognitiva, que consiste na administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável. Nesta conformidade o invento apresenta também uma composição farmacêutica que contém pelo menos um composto seleccionado de compostos da fórmula geral (I) e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis (por exemplo hidratos), para utilização em medicina humana ou veterinária e porque é formulada para administração por qualquer via conveniente.

Tais composições podem ser formuladas na forma convencional, utilizando-se um ou mais veículos e/ou excipientes fisiologicamente aceitáveis.

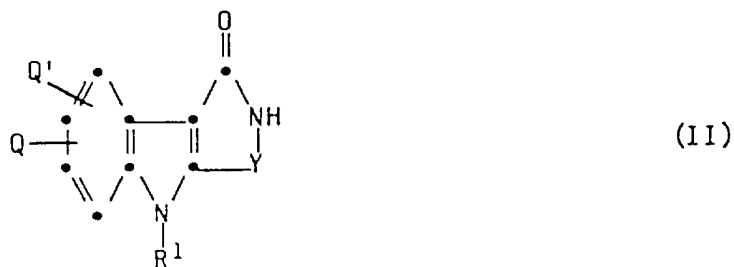
Assim, os compostos preparados de acordo com o invento podem ser formulados para administração oral, bucal, parentérica ou rectal, ou numa forma adequada para administração por inalação ou insuflação (quer através da boca quer do nariz).

Uma dose sugerida dos compostos do invento para administração ao homem (com um peso corporal de aproximadamente 70 Kg) é de 0,001 a 100 mg, de preferência 0,01 a 50 mg, mais preferivelmente 0,1 a 20 mg do ingrediente activo por dose individual expressa como o peso de base livre, que pode ser administrada por exemplo, 1 a 4 vezes por dia. É de notar que pode ser necessário proceder-se a variações

de rotina na dosagem, dependendo da idade e estado do pacien
te. A dosagem dependerá da via de administração.

Os compostos da fórmula geral (I) e seus
sais ou solvatos fisiologicamente aceitáveis podem ser pre-
parados pelos métodos gerais a seguir resumidos. Na memória
descritiva seguinte, os grupos R^1 , Y, Q, Q' e Im são como
definidos para compostos da fórmula geral (I), salvo indica-
ção em contrário.

De acordo com um primeiro processo geral
(A), um composto da fórmula geral (I) pode ser preparado fa-
zendo-se a alquilação de um composto da fórmula (II);



com um composto de fórmula(III)



ou um seu derivado protegido, em que X representa um grupo
-CH₂L e L representa um átomo ou grupo separável, nomeadamen-
te um átomo de halogénio (por exemplo, cloro, bromo, iodo),
ou um grupo aciloxi (por exemplo, trifluoroacetilox ou ace-
toxi) ou um grupo sulfoniloxi (por exemplo, trifluorometano-
sulfoniloxi, p-tolueno-sulfoniloxi ou metano-sulfoniloxi) e
a reacção se efectua na presença de uma base; ou X representa
o grupo -CH₂OH e a reacção se efectua na presença de um ácido
a uma temperatura elevada seguida se necessário da remoção
de quaisquer grupos protectores.



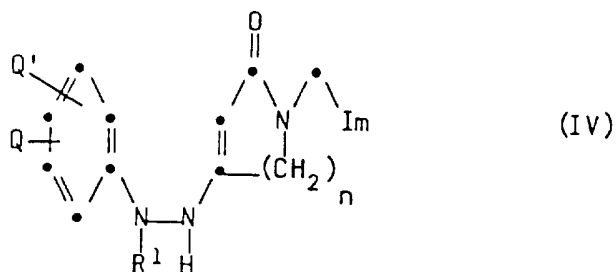
De acordo com uma forma de realização (a) do processo (A) a reacção efectua-se com um composto da fórmula(III), em que X representa o grupo $-CH_2L$, e L é de preferência um átomo de halogénio (por exemplo cloro). A reacção pode ser efectuada num solvente inerte, tal como num éter (por exemplo, dimetoxietano, diglime ou tetra-hidrofurano), uma amida substituída (por exemplo, dimetilformamida ou N-metilpirrolidona), um hidrocarboneto aromático (por exemplo tolueno), uma cetona (por exemplo acetona), ou dimetil-sulfóxido, a uma temperatura entre a ambiente e $100^{\circ}C$, na presença de uma base. As bases adequadas incluem hidretos de metais alcalinos (por exemplo, hidreto de sódio), carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, carbonato de sódio) amidas de metais alcalinos (por exemplo, amida de sódio), alcóxidos de metais alcalinos (por exemplo t-butóxido de potássio) ou hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de sódio ou de potássio).

De acordo com uma outra forma de realização (b) do processo (A), a reacção é efectuada com um composto da fórmula (III), em que X representa o grupo $-CH_2OH$, na presença de um ácido. O ácido pode ser por exemplo, um ácido mineral forte (por exemplo, ácido clorídrico) ou um ácido hidrocarbilsulfónico (por exemplo ácido p-tolueno-sulfónico). A reacção pode ser convenientemente efectuada num solvente polar de elevado ponto de ebulição, nomeadamente N-metilpirrolidinona ou dimetilacetamida, a uma temperatura elevada, por exemplo na gama de 100 a $200^{\circ}C$. Em alternativa, a reacção pode ser convenientemente efectuada em água ou álcool (por exemplo isopropanol) à temperatura de refluxo do solvente.

De acordo com um outro processo geral (B) um composto da fórmula geral (I), em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$ pode ser preparado por ciclização de um composto

[Handwritten signature]

da fórmula (IV):



ou um seu sal ou derivado, protegido seguida, quando necessá-
rio, de remoção de quaisquer protectores.

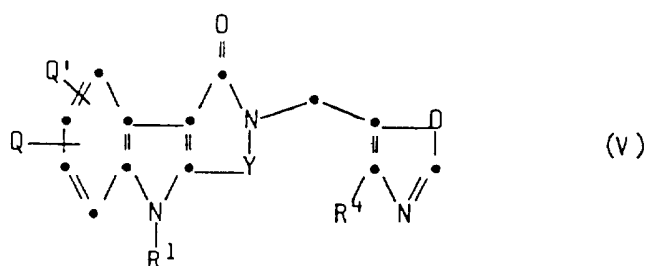
Notar-se-á que estes compostos da fórmula (IV) podem existir na correspondente forma enol-hidrazona tautomérica. A ciclização pode ser efectuada em meios aquosos não aquosos, na presença de um catalisador ácido. Quando se utiliza um meio aquoso, este pode ser água ou uma mistura de água e de um solvente orgânico, tal com o álcool (por exemplo metanol, etanol ou isopropanol) ou um éter (por exemplo dióxano ou tetrahydrofurano). O catalisador ácido pode ser, por exemplo, um ácido inorgânico, tal como ácido sulfúrico ou clorídrico concentrado. Nalguns casos, o catalisador ácido pode também actuar como um solvente de reacção. Num meio de reacção anidro, que pode conter um ou mais álcoois ou éteres (por exemplo como descrito anteriormente), ácidos carboxílicos (por exemplo como descrito anteriormente) ácidos carboxílicos (por exemplo ácido acético) ou ésteres (por exemplo acetato de etilo), o catalisador ácido pode em alternativa ser um ácido "Lewis", tal como trifluoreto de boro, cloreto de zinco ou cloreto de magnésio. A reacção de ciclização pode ser convenientemente efectuada a temperaturas de 20 a 200°C, de preferência 20 a 125°C.

Em alternativa, a ciclização de acordo com a forma de realização (a) do processo (c) pode ser efectuado na presença de éster polifosfato num meio de reacção

~~_____~~

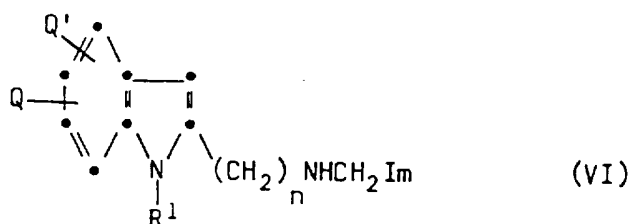
que pode compreender um ou mais solventes orgânicos de preferência hidrocarbonetos halogenados, tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, diclorodifluorometano, ou suas misturas. O éster polifosfato é uma mistura de ésteres que pode ser preparada a partir de pentóxido de fósforo, éter dietílico e clorofórmio de acordo com o método descrito em "Reagents for Organic Synthesis", (Fieser and Fieser, John Wiley and Sons, 1967).

De acordo com um outro processo geral (C), um composto da fórmula geral (I), em que R^3 representa um átomo de hidrogénio, pode ser preparado pela reacção de um composto da fórmula (V).



ou um seu derivado protegido, com formamida, a uma temperatura na gama de 150 a 200°C, seguida quando necessário, pela remoção de quaisquer grupos protectores.

De acordo com um outro processo geral (D), um composto da fórmula geral (I), em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$, pode ser preparado por reacção de um composto da fórmula (VI):

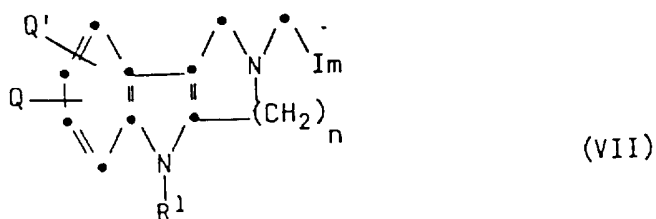


[Handwritten signature]

ou um seu derivado protegido, com fosgênio na presença de um ácido "Lewis", seguida quando necessário, pela remoção de quaisquer grupos protectores.

O ácido de "Lewis" pode ser por exemplo, tricloreto de alumínio, anidro ou cloreto estânico. A reacção pode ser convenientemente efectuada num solvente inerte tal como um hidrocarboneto aromático (por exemplo tolueno) ou um hidrocarboneto halogenado (por exemplo diclorometano) ou suas misturas, e a uma temperatura entre a ambiente e 100°C.

De acordo com um outro processo geral (E), um composto da fórmula geral (I), em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$, pode ser preparado por oxidação de um composto da fórmula (VII).



ou um seu derivado protegido, seguida quando necessário, da remoção de quaisquer grupos protectores.

A oxidação pode ser feita por meio de métodos convencionais, utilizando-se um agente oxidante adequado para a conversão do grupo CH_2 no grupo $C=O$. Os agentes oxidantes adequados incluem quinonas (por exemplo 2,3-dicloro 5,6-diciano-1,4-benzoquinona), permanganato de potássio em acetona, acetato mercúrico e ácido acético, tetraóxido de ruténio ou trióxido de crómio em ácido sulfúrico concentrado.



Os solventes adequados incluem éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou dioxano), cetonas (por ex. acetona) hidrocarbonetos clorados (por exemplo, clorofórmio) e água ou suas misturas.

O processo é realizado de forma conveniente, a uma temperatura de -70° a $+50^{\circ}$. É evidente que a escolha do agente oxidante influenciará a temperatura de reação preferida.

De acordo com um outro processo geral (I), um composto da fórmula geral (I) pode ser convertido num outro composto da fórmula (I), utilizando-se técnicas convencionais. Tais técnicas convencionais incluem hidrogenação, alquilação e acilação, utilizando protecção e desprotecção, quando necessário.

Deste modo, de acordo com uma forma de realização do processo de interconversão (F), um composto da fórmula (I), em que Y representa o grupo $(CH_2)_2$, pode ser preparado por hidrogenação do correspondente composto da fórmula (I), em que Y apresenta o grupo $CH=CH$. A hidrogenação pode também ser utilizada para preparar um composto da fórmula (I), em que Q representa um grupo hidróxilo a partir do correspondente composto da fórmula (I) em que Q representa um grupo fenilmetoxi.

A hidrogenação pode também ser utilizada para converter um substituinte alquênico ou alquinílico num substituinte alquílico, ou um alquinílico num substituinte alquênico. A hidrogenação de acordo com o processo geral (F) pode ser efectuada por meio de procedimentos convencionais, por exemplo utilizando-se hidrogénio na presença de um catalisador de metal nobre (por exemplo paládio, níquel Raney, platina ou ródio). O catalisador pode ser suportado por exemplo, por carvão vegetal ou alumina, ou em alternativa, pode-

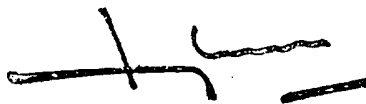


-se utilizar um catalisador homogéneo tal como cloreto de tris (trifenilfosfina)ródio. A hidrogenação será geralmente efectuada num solvente tal como um álcool (por exemplo metanol ou etanol), um éter (por exemplo dioxano), ou em éster (por exemplo acetato de etilo) ou numa mistura de um álcool e ou um hidrocarboneto (por exemplo tolueno) ou um hidrocarboneto halogenado (por exemplo diclorometano), a uma temperatura na gama de -20 a $+100^{\circ}\text{C}$ e a uma pressão de 1 a 10 atmosferas.

O termo "alquilação", de acordo com o processo geral (I) inclui a introdução de grupos tais como grupos cicloalquilo, alquenilo ou fenalquilo.

Assim, por exemplo, pode-se preparar um composto da fórmula (I), em que R^1 representa um grupo C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-10} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alquilo ou fenil C_{1-3} alquilo, por alquilação de um composto da fórmula (I), em que R^1 representa um átomo de hidrogénio, ou pode-se preparar um composto, em que R^3 representa um grupo C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-6} alquenilo ou fenil C_{1-3} alquilo, por alquilação do correspondente composto da fórmula (I), em que R^3 representa um átomo de hidrogénio, utilizando-se procedimentos convencionais, por exemplo como descrito na Memória Descritiva da Patente Europeia publicada nº.242973. Assim, as reacções podem ser efectuadas por meio de um apropriado agente alquilante da fórmula $R^{12}Z$ (em que R^{12} é o grupo a ser introduzido e Z é um átomo ou grupo separável), de preferência na presença de uma base.

De acordo com uma outra forma de realização de processo geral (F), pode-se preparar um composto da fórmula (I), em que R^1 representa $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CON} R^5R^6$ ou $-\text{SO}_2R^5$, por acilação ou sulfonilação, de forma apropriada,



de um composto da fórmula (I), em que R^1 representa um átomo de hidrogénio. As reacções de acilação/sulfonização podem ser efectuadas por meio de um agente acilante/sulfonilante apropriado de acordo com procedimentos convencionais, por exemplo, como descrito na Memória Descritiva publicada da Patente Europeia nº.210840.

Os compostos da fórmula (I) podem também ser preparados a partir de outros compostos da fórmula (I) por reacções de interconversão de grupos funcionais convencionais, ou por uma série de tais reacções.

Assim, por exemplo, pode-se preparar um composto da fórmula (I), em que Q representa o grupo $-CONH_2$, por reacção de um composto da fórmula (I), em que Q representa um grupo ciano com um reagente hidrolisante adequado para a conversão de um ciano num grupo amido. Os reagentes adequados incluem a forma de hidróxido de uma resina de permuta aniónica (por exemplo "Amberlite IRA 400"(OH)) e os solventes adequados para esta reacção incluem etanol e água.

Pode-se preparar um composto da fórmula (I) em que Q representa um grupo $-(CH_2)_2 CO_2R^{11}$, a partir de um composto da fórmula (I), em que Q representa um átomo de bromo, por reacção com um composto da fórmula $H_2C=CHCO_2H$ na presença de um reagente de "arilpaládio" que pode ser gerado in situ, por exemplo por processamento de acetato de paládio com tri-0-tolilfosfina na presença de uma base, tal como trietilamina. A reacção pode ser convenientemente efectuada num solvente tal como acetonitrilo e a uma temperatura elevada. O ácido carboxílico resultante pode ser esterificado por meio de métodos convencionais, por exemplo por reacção com o álcool apropriado (por exemplo metanol) e ácido clorídrico concentrado a uma temperatura elevada e o propeonato assim formado é a seguir hidrogenado, por exemplo utilizando-se hidrogénio

na presença de um catalisador.

Se necessário, pode-se preparar um composto da fórmula (I), em que Q representa um grupo $-(CH_2)_2CONR^7R^8$ por reacção de um composto da fórmula (I), em que Q representa um grupo $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, com a amina apropriada, R^7R^8NH .

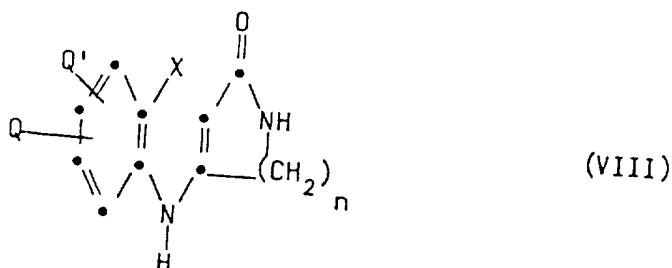
Deve-se notar que nas transformações anteriores pode ser necessário ou desejável proteger quaisquer grupos sensitivos na molécula do composto em questão para evitar reacções secundárias indesejáveis. Por exemplo, pode ser necessário proteger os átomos de azoto de imidazol e/ou indol, por exemplo com um grupo arilmetilo (por exemplo tritilo) arilmetoximetilo (por exemplo fenilmetoximetilo), alquilo (por exemplo t-butilo), alcoximetilo (por exemplo metoximetilo), acilo (por exemplo benziloxicarbonilo, ou um grupo sulfonilo (por exemplo N, N - dimetilaminosulfonilo ou p-toluenosulfonilo). Quando Q representa um grupo hidroxilo, pode ser necessário proteger-se o grupo hidroxilo, por exemplo com um grupo arilmetilo (por exemplo benzilo ou tritilo).

Deste modo, de acordo com um outro processo geral (G), pode-se preparar um composto da fórmula geral (I) por remoção de quaisquer grupos protectores de uma forma protegida de um composto da fórmula (I). A desprotecção pode ser efectuada por meio de técnicas convencionais, nomeadamente as descritas em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Por exemplo, a clivagem de um grupo arilmetoximetil N-protector pode ser feita por hidrogenólise na presença de um catalisador (por exemplo paládio em carvão vegetal). Um grupo tritilo pode ser clivado por hidrólise ácida (por exemplo utilizando-se ácido clorídrico ou acético diluído). Um grupo alcoxialquilo pode ser removido por meio de um ácido mineral (por exemplo ácido clorídrico ou hidro-

brômico diluído). Um grupo acilo pode ser removido por hidrólise em condições acídicas ou básicas (por exemplo utilizando-se brometo de hidrogénio, ácido clorídrico diluído ou hidróxido de sódio). Um grupo sulfonilo pode também ser removido por hidrólise alcalina ou acídica e um grupo N, N-dimetilaminosulfonilo pode também ser removido (por exemplo de um átomo de azoto de imidazol) por fitólise. Um grupo arimetil-OH-protector pode ser clivado em condições acídicas (por ex. com ácido acético diluído, ácido hidrobromico ou tribrometo de boro) ou por hidrogenólise na presença de um catalisador (por exemplo paládio em carvão vegetal).

Pode-se preparar compostos da fórmula (II) em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$ e R^1 representa um átomo de hidrogénio, por exemplo, por ciclização de um composto da fórmula (VIII):



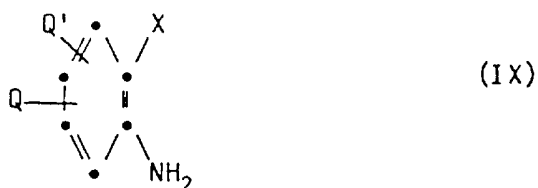
em que X representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo (por exemplo bromo ou iodo). A ciclização pode ser efectuada por meio de métodos análogos aos descritos por H.Ilda et al. in J.Org.Chem., 1980, 45,2938.

Pode-se preparar compostos da fórmula (II) em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$ e R^1 representa um grupo diferente de um átomo de hidrogénio, a partir de um composto da fórmula (II), em que R^1 representa um átomo de hidrogénio por processos convencionais de alquilação, acilação e sulfonilação, com o descrito por exemplo, no anterior processo de interconversão (F).

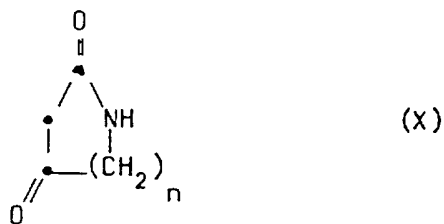
~~_____~~

Pode-se preparar compostos da fórmula(II) em que Y representa o grupo CH=CH aquecendo-se um composto da fórmula (II), em que Y representa o grupo (CH₂)₂, ou um seu derivado protegido, com um catalisador de metal nobre, tal como paládio, óxido de paládio ou níquel, a uma temperatura de por exemplo, 200 a 350°C. O catalisador pode ser suportado, por exemplo por carvão vegetal ou alumina, e a reacção pode eventualmente ser efectuada na presença de um solvente inerte, tal como um hidrocarboneto aromático(por exemplo p-cimeno) ou etilenoglicol.

Pode-se preparar compostos da fórmula VIII por exemplo, por reacção de um composto da fórmula (IX):



em que X é como definido anteriormente, com um composto da fórmula (X):



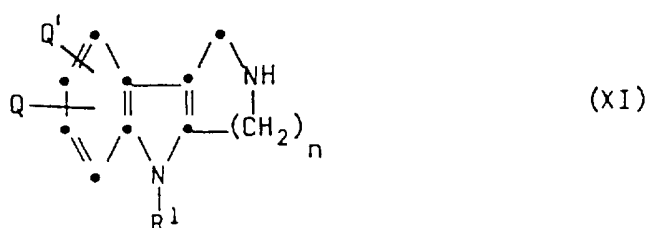
a uma temperatura elevada.

Os compostos da fórmula (III) e seus derivados protegidos ou são conhecidos, ou podem ser preparados, por exemplo por métodos análogos aos descritos na Memória Descritiva publicada da Patente Europeia nº.242973.

[Handwritten signature]

Pode-se preparar compostos das fórmulas (IV), (V) e (VI), por exemplo, por métodos análogos aos descritos na Memória Descritiva publicada da Patente Europeia nº. 306326A.

Pode-se preparar compostos da fórmula (VII) por exemplo, por reacção de um composto da fórmula (XI):



com um composto da fórmula (III), utilizando-se as condições descritas na forma de realização (a) do processo (A).

Pode-se também preparar compostos da fórmula (VII) por redução de um composto da fórmula (I), utilizando-se um agente redutor adequado para a conversão do grupo C=O no grupo CH₂, tal como hidreto de alumínio e lítio. A reacção pode ser convenientemente efectuada num solvente inerte, tal como um éter (por exemplo tetra-hidrofurano) e a uma temperatura elevada.

Os compostos das fórmulas (IX), (X) e (XI) ou são conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos por procedimentos convencionais.

Quando se pretende isolar um composto do invento na forma de um sal, por exemplo um sal fisiologicamente aceitável, isto pode ser alcançado fazendo-se reagir o composto da fórmula (I) na forma da base livre com um ácido apropriado, de preferência com uma quantidade equivalente num solvente adequado, tal como um álcool (por exemplo etanol ou metanol), um álcool aquoso (por exemplo etanol aquoso), um hidrocarboneto halogenado (por exemplo dicloro-metano),



um éster (por exemplo acetato de etilo) ou um éter (por exemplo tetra-hidrofurano).

Os sais fisiologicamente aceitáveis podem também ser preparados, de outros sais, incluindo outros sais fisiologicamente aceitáveis, do composto da fórmula (I), utilizando-se métodos convencionais.

Os enantiómeros individuais dos compostos do invento podem ser obtidos por resolução de uma mistura de enantiómeros (por exemplo uma mistura racémica), utilizando-se meios convencionais, nomeadamente um ácido de resolução opticamente activo, ver por exemplo "Stereochemistry of Carbon Compounds" de E.L.Eliel (McGraw Hill, 1962) e "Tables of Resolving Agents" de S.H.Wilen.

Os métodos descritos anteriormente para preparar os compostos do invento, podem ser utilizados para a introdução dos desejados grupos em qualquer fase na formação em passos dos compostos pretendidos, e notar-se-á que estes métodos podem ser combinados de maneiras diferentes naqueles processos multifásicos. As sequências das reacções em processos multifásicos deve evidentemente ser escolhida de modo a que as condições utilizadas da reacção não afectem os grupos na molécula que são desejados no produto final.

O invento é ainda ilustrado pelos seguintes intermediários e exemplos. Todas as temperaturas são em °C. A cromatografia de camada fina (t.l.c.) foi efectuada em sílica, e a cromatografia "flash" de coluna (FCC) em sílica (Mesck 9385). O Sistema A de Solventes, com o utilizado para cromatografia, significa uma solução de dicloro-metano: etanol: 0,88 amónia. Os extractos orgânicos foram secos, quando indicado em sulfato de magnésio ou sulfato de sódio. Utilizam-se as seguintes abreviaturas: DMF-dimetilformamida; THF-tetra-hidrofurano; DME-dimetoxi-etano. Os espectros

¹H-N.m.r foram obtidos a 250 MHz para soluções diluídas em d₆-dimetil-sulfóxido. A forma de cloreto da resina "Amberlite IRA 400" foi obtida a partir de B.D.H.

Intermediário 1

4- [(2-Fluorofenil)amino] -5,6-di-hidro-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-fluoroanilina (0,98g) e 2,4-dioxopiperidina (1,0g) foi aquecida a 120° durante 2h. A mistura arrefecida foi triturada com éter seco (5x40ml) e o solvente decantado para deixar o composto em título (1,495g), p.f. 98-100°.

Intermediário 2

4- [(4-fluorofenil)amino] -5,6-dihidro-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 4-fluoroanilina (978mg) e 2,4-dioxopiperidina (1,0g) foi aquecida a 120° durante 1 hora, e a seguir arrefecida. O sólido foi triturado com éter (30ml) e o solvente foi decantado para deixar o composto em título (1,71g), p.f. 195-198°.

Intermediário 3

5,6-di-hidro-4 [(2-metilfenil)amino]-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 0-toluidina (943mg) e 2,4-dioxopiperidina (1,0g) foi aquecida a 120° durante 30 minutos. O óleo foi arrefecido, triturado com éter (30ml) e o solvente foi decantado para dar o composto em título (1,74g) p.f. 155-158°.

Intermediário 4

4-[(2,6-dibromofenil)amino]-5,6-dihidro-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 2,6-dibromo-anilina (4,4g) e 2,4-dioxopiperidina (2,0g) foi aquecida a 120° durante 2,5h. A mistura foi a seguir arrefecida (0°) e triturada com éter (100ml) para dar um sólido que foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (1,8g) p.f. 240-243°.

Intermediário 5

4-[(3-Fluorofenil) amino]-5,6-di-hidro 2(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-fluoroanilina (2g) e 2,4-dioxopiperidina (2,04g) foi aquecida a 120° sob azoto durante 1h. O sólido resultante foi arrefecido e purificado por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (2,49g), p.f. 188-190°.

Intermediário 6

4-[(2,5-Difluorofenil)amino]-5,6-di-hidro 2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2,5-difluoro-anilina (6,45g) e 2,4-dioxopiperidina (5,66g) foi aquecida sob azoto durante 6h. A mistura da reacção foi a seguir dissolvida em etanol (50ml), adsorvida na sílica e purificada por eluição em FCC com Sistema A (150:8:1) para dar o composto em título (2,3g), p.f. 252-255°.

Intermediário 7

3-[(2-fluorofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona

2-Fluoroanilina (10g) e ciclohexano-1,3-diona (10g) foram



foram aquecidas em conjunto sob azoto a 120° durante 1h. A mistura arrefecida foi triturada com éter e filtrada para dar o composto em título (14,8g), p.f. 116-118°.

Intermediário 8

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se acetato cúprico (2,71g) a uma solução agitada de 4-[(2-fluoro-fenil)amino]-5,6-di-hidro-2(1H)-piridinona (1,4g) e acetato de paládio(II) (280mg) em DMF seco(28ml) sob azoto. A mistura foi aquecida a 130° durante 1,5h e o solvente foi removido in vácuo. O resíduo foi tratado com metanol quente (50ml) e a suspensão foi filtrada e lavada com metanol quente (3x50ml). Os filtrados combinados foram evaporados para dar uma goma (2,16g) que foi purificada por eluição em FCC com Sistema A (200:10:1) para dar o composto em título(490mg), p.f. 255-257°.

Intermediário 9

8-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se acetato cúprico (2,9g) a uma solução agitada de 4-[(4-fluorofenil)amino]-5,6-di-hidro-2(1H)-piridinona (1,5g) e acetato de paládio (II) (200mg) em DMF seco (40ml). A mistura foi aquecida a 130° durante 1h, evaporada in vácuo e o resíduo foi extraído com metanol (250ml). Esta solução foi concentrada in vácuo e o resíduo foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (840mg), p.f. 242-245°.

Intermediário 10

2,3,4,5-tetra-hidro-6-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a ciclização de 5,6-dihidro-4-[2-metilfenil)amino]-2-(1H) piridinona (1,5g) de acordo com o método do Intermediário 9 para dar o composto em título (360mg). p.f. 300-302°.

Intermediário 11

6-Bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a ciclização de 4-[(2,6-dibromofenil)amino]-5,6-dihidro 2-(1H)-piridinona (0,5g) de acordo com o método do Intermediário 9 para dar o composto em título (250mg), p.f. 268-270°.

Intermediário 12

7-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a ciclização de 4-[(3-Fluorofenil)amino]-5,6-di-hidro -2(1H)-piridinona (2,3g) de acordo com o método do Intermediário 9 para dar o composto em título (1,0g), p.f. 213-215°.

Intermediário 13

6,9-Difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a ciclização de 4-[(2,5-difluorofenil)amino]-5,6-di-hidro-2(1H)-piridinona (2,24g) de acordo com o método do Intermediário 8 para dar o composto em título (900mg), p.f. 221-223°.

Intermediário 14

8-Fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-4H-carbazol-4-ona

3-[(2-Fluorofenil)amino]-2-ciclo-hexen-1-ona (14,8g), aceta to de paládio (II) (1g), e acetato de cobre (II) (29,5g)

foram aquecidos em conjunto em DMF (100ml) sob azoto a 140° durante 2h. O solvente foi removido in vácuo, e o resíduo foi purificado por eluição em FCC com éter para dar o composto em título (10,1g), p.f. 222-224°.

Intermediário 15

2,3,4,5-Tetra-hidro-6-metoxi-1H-pirido[4,3-B]indol-1-ona

Uma mistura de 2-metoxianilina (8,7g) e 2,4-dioxopiperidina (8,0g) foi aquecida a 120° durante 3h. A mistura foi a seguir arrefecida e purificada por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar um óleo (11g). Este óleo foi tratado de acordo com o método do Intermediário 14 (com a excepção de o Sistema A (100:8:1) ter sido utilizado como eluente de FCC) para dar o composto em título (3,2g) p.f. 255-258°.

Intermediário 16

2,3,4,5-Tetra-hidro-6-(fenilmetoxi)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma mistura de 2-(fenilmetoxi) anilina (7,6g) e 2,4-dioxopiperidina (4,5g) foi aquecida a 120° sob azoto durante 3h. A mistura foi a seguir arrefecida e purificada por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar um sólido (5,4g). Este sólido foi tratado de acordo com o método do Intermediário 9 para dar o composto em título (4,0g), p.f. 182-185°.

Intermediário 17

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 196mg) a uma suspensão agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-

pirido [4,3-b] indol-1-ona (500mg) em DMF (100ml) sob azoto. Após 30 minutos, a solução foi arrefecida (0°) e adicionou-se iodeto de metilo (0,153ml). Após agitação durante 15 minutos, a suspensão foi derramada em água (50ml) e extraída com dicloro metano (3x25ml). Os extractos combinados, seus orgânicos foram evaporados para dar um sólido (aprox. 530mg), que foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (250;10;1) para dar o composto em título (130mg). p.f. 242°.

Intermediário 18

8-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona.

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 196 mg) a uma solução agitada de 8-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona (500mg) em DMF seco (20ml) a 21° sob azoto. Após 15 minutos, a solução foi arrefecida (0°) e adicionou-se gota a gota, uma solução a 10% (em volume) de iodeto de metilo em DMF (1,6ml). Após 10 minutos, adicionou-se água (150ml) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3x50ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (3x50ml), a seguir salmoura (100ml) e evaporados para dar um sólido que foi purificado por eluição em FCC com diclorometano: metanol (80:1) para dar o composto em título (240mg), p.f. 200-202°.

Os Intermediários 19 a 23 foram preparados de uma forma semelhante à do Intermediário 18, isto é por metilação do apropriado 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3 b] indol-1-ona, utilizando-se hidreto de sódio e iodeto de metilo em DMF.



Intermediário 19

2,3,4,5-tetra-hidro-5,6-dimetil-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona

A metilação de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-metil-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona (350mg) deu o composto em título (190mg), p.f. 298-300°.

Intermediário 20

6-Bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-H-pirido [4,3-b] indol-1-ona

A metilação de 6-Bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona (200mg) deu o composto em título (80mg), p.f. 212-214°.

Intermediário 21

7-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona

A metilação de 7-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona (900mg) deu o composto em título (200mg), p.f. 238-240°. (O eluente de FCC foi o Sistema A (100:8:1)).

Intermediário 22

6,9-Difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona

A metilação de 6,9-difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b] indol-1-ona (900mg) deu o composto em título (110mg) p.f. 226-229°. (O eluente de FCC foi o Sistema A (150:8:1)).



Intermediário 23

2,3,4,5-tetra-hidro-6-metoxi-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A metilação de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-metoxi-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (1,5g) deu o composto em título (680mg), p.f. 242-245°. (O eluente de FCC foi o Sistema A (100:8:1)).

Intermediário 24

8-Fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-9-metil-4H-carbazol-4-ona

A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 80% em óleo: 1,15g) em THF seco (50ml) sob azoto adicionou-se 8-fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-4H-carbazol-4-ona (6,5g) em THF seco (50ml) e a mistura foi agitada durante 1h. Adicionou-se iodeto de metilo (4,1ml) e a mistura foi agitada durante 3h. A mistura foi a seguir derramada em salmoura (300ml) e extraída com éter (2x300ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram evaporados in vácuo para dar o composto em título (5,77g), p.f. 126-128°.

Intermediário 25

2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-6(fenil-metoxi)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a metilação de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-(fenilmetoxi)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (2,0g) de acordo com o método do Intermediário 17 para dar o composto em título (950mg), p.f. 199-201°. (O eluente de FCC foi o Sistema A (100:8:1)).

Intermediário 26

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona



Fez-se a alquilação de 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (800mg) com éter benzilclorometílico (0,55ml), utilizando-se o método do Intermediário 17 para dar o composto em título (220mg), p.f. 130-132⁰: (O eluente de FCC foi o Sistema A (300:10:1)).

Intermediário 27

2,3,4,5-tetra-hidro-6-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Fez-se a alquilação de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-(fenilmetoxi)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (1,8g) com éter benzilclorometílico (0,86ml), utilizando-se o método do Intermediário 18 para dar o composto em título (600mg), p.f. 188-190⁰. (O eluente de FCC foi o Sistema A (100:8:1)).

Intermediário 28

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-(1-metil-etil)-1H-pirido-[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução agitada de 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]-indol-1-ona (1,006g) em DMF seco foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 73,2% em óleo; 333mg) e agitada sob azoto durante 1h. Adicionou-se a seguir brometo de isopropilo (663mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30min. e a seguir a 50⁰ durante 12h. Adicionou-se a seguir uma outra porção de brometo de isopropilo (150mg) e a reacção foi a seguir agitada sob azoto a 50⁰ durante aproximadamente 60h. A mistura foi seguidamente arrefecida à temperatura ambiente e adicionada a água (300ml). A mistura foi a seguir extraída com diclorometano (3x200ml), adsorvida na sílica e purificada por eluição em FCC com Sistema A (150:8:1) para dar um sólido (240mg) que foi triturado com éter para dar o composto em título (130mg) p.f. 183-184⁰.



Intermediário 29

5-(ciclopentil metil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido
[4,3-b] indol-1-ona

Uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [4,3-b]-indol-1-ona (1,023g) em DMF seco (50ml) foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 73,2% em óleo; 331mg) e agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se a seguir uma solução de ciclopentilmetil (metil-sulfonato) (893mg) em DMF seco (20ml) durante 15 minutos e a agitação prosseguiu durante 5 dias. Adicionou-se água (20ml) à mistura de reacção, que foi a seguir concentrada in vácuo para dar um sólido. Este foi dissolvido em acetato de etilo (300ml) e metanol (1ml) e a solução resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x100ml) e a seguir adsorvida na sílica. A purificação por eluição em FCC com o Sistema A (150:8:1) deu um sólido (283mg) que foi recristalizado a partir de acetato de etilo para dar o composto em título (237mg) p.f. 175-176°.

Intermediário 30

Oxima de 8-Fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-9-metil-4H-carbazol-4-
ona

Uma mistura de 8-fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-9-metil-4H-carbazol-4-ona (3,0g) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,92g) em piridina (aprox. 35ml) foi aquecida a 60° durante 3h. A solução foi concentrada in vácuo, a seguir azeotropicamente seca com tolueno (2x10ml). O resíduo foi tratado com uma solução de bicarbonato de sódio a 8% (125ml) e extraído com acetato de etilo (3x100ml). Os extractos combinados foram filtrados e concentrados in vácuo para dar o composto em título (1,8g) na forma de um sólido, t.l.c. (Sistema A 100:8:1) Df. 0,66.



Intermediário 31

7-Fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-6-metil-azepino[4,3-b]indol-1(2H)-ona

Uma mistura de oxima de 8-fluoro-1,2,3,9-tetra-hidro-9-metil-4-H-carbazol-4-ona (1,8g) e ácido polifosfórico (aprox. 20ml) em dioxano (30ml) foi agitada sob azoto a 100-110° durante 1h. Após arrefecimento, a mistura de reacção foi derramada em água gelada (1l.) e a suspensão resultante foi extraída com diclorometano. O extracto orgânico foi concentrado in vácuo para dar um sólido que foi recuperado em metanol e adsorvido na sílica. A purificação por eluição em FCC com o Sistema A (200:8:1) deu o composto em título (850mg), p.f. 233-235°.

Intermediário 32

2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo

Uma mistura de 6-bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (1,1g) e cianeto cuproso (1,0g) em 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidona (30ml) foi aquecida a 180° durante 24h. A mistura foi derramada em gelo (aproximadamente 500ml) e cloreto férrico (III) (20g) e agitada durante 1h. Foi a seguir extraída com diclorometano(3x300ml) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2x300ml) e concentrados in vácuo. O resíduo foi triturado com hexano (250ml) seguido de uma mistura de éter/hexano (50:50;100ml) e finalmente com éter (60ml) para dar o composto em título (620mg), p.f. 230-231°.

Intermediário 33

2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-6-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

[Handwritten signature]

Uma mistura de 6-bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (200mg), ácido fenilborónico (131mg), tetrakis (trifenilfosfina) paládio (0) (11mg) e carbonato de 2N-sódio (5ml em DME (10ml) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 3h. A mistura arrefecida foi diluída com carbonato de 2N-sódio (50ml) e extraída com dicloro metano (3x 100ml). Os extractos orgânicos combinados foram concentrados in vácuo e o resíduo foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (100:8:1) para dar um sólido (180mg) que foi triturado com éter (20ml) para dar o composto em título (160mg) p.f. 242-245°.

Intermediário 34

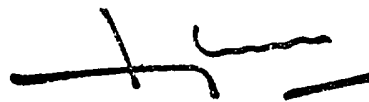
6-Fluoro-2,5-di-hidro-5-metil-1H-pirido-[4,3-b]indol-1-ona

Uma mistura de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (300mg) e 10% de óxido de paládio sobre catalisador de carbono (50% pasta aquosa; 150mg) em etileno glicol (30ml) foi aquecida à temperatura de refluxo sob azoto durante 24h. A mistura arrefecida foi filtrada e evaporada para dar um sólido (aprox. 300mg) que foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (200:10:1) para dar um sólido (100mg). Uma amostra deste sólido foi ainda purificada por eluição em HPLC numa coluna "Sperisorb 55W" com o Sistema A (95:5:0,5) a uma velocidade de fluxo de 15ml/min. para dar o composto em título, p.f. 294-296°.

Intermediário 35

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(metil-1H midazol-4-il)metil]-5-[(fenil-metoxi)metil]-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 28mg) a uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (190mg) em DME seco (10ml). A mistura foi aquecida a 50° durante 6h e a



seguir tratada com 4-(clorometil)-5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol (261mg) e a agitação prosseguiu sob azoto durante 18h. Adicionou-se água (2ml) e ácido acético (2ml) e a solução foi aquecida à temperatura de refluxo durante 2,5h. A solução foi derramada em solução de bicarbonato de sódio a 8% (50ml) e extraída com diclorometano (3x25ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram evaporados para dar um óleo (aprox. 750mg) que foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (200:10:1) para dar o composto em título (188mg), tlc. (Sistema A 200:10:1) Rf 0,33

Intermediário 36

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona.

Adicionou-se gota a gota, uma solução de cloreto de trifetilmetilo (0,625g) em DMF seco (10ml) a uma solução agitada de 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (530mg) em DMF seco (20ml) contendo tri-etilamina (0,25g). A mistura de reacção foi a seguir agitada à temperatura ambiente durante 20h, adicionada a água (500ml) e extraída com acetato de etilo (3x200ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2x300ml) secos e adsorvidos na sílica. A purificação por eluição em FCC com o Sistema A (150:8:1) deu o composto em título (509mg), p.f. 252-253⁰

Intermediário 37

2,3,4,5-Tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-6-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Fez-se reagir 2,3,4,5-tetra-hidro-6-fenilmetoxi-5-[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (500mg) com 4-(clorometil)-5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol (671mg) de

acordo com o método do Intermediário 35 para dar o composto em título (340mg), p.f. 170-172°. (O elemento de FCC foi o sistema A (100:8:1)).

Intermediário 38

4-Amino-5,6-di-hidro-1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-2 (1H)-piridinona

A uma solução de 5,6-di-hidro-4-metoxi-1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-2 (1H) piridinona (1,00g) THF (10ml) adicionou-se ácido clorídrico (4,3ml) e a mistura foi agitada a 25° durante 24h. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (10ml), adsorvido na sílica e purificado por eluição em FCC com o Sistema A (50:8:1) para dar o composto em título (286mg) na forma de um sólido, p.f. 268-271°.

Intermediário 39

4-[2-(2-fluorofenil)-1-metil-hidrazina]-5,6-dihidro-1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-2 (1H)-piridinona

Uma mistura de 1-(2-fluorofenil)-1-metil-hidrazina (57mg) e 4-amino-5,6-di-hidro-1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-2 (1H)-piridinona (70mg) em etanol absoluto (3ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4h e depois à temperatura de refluxo durante 20h. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (75:10:1) para dar o composto em título (85mg) na forma de um óleo, t.l.c. (Sistema A, 200:10:1) RF. 0,27.

Intermediário 40

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(4-metiloxazol-5-il)metil]1H-pirido[4,3-b]indol-ona

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 73% em óleo; 167 mg) a uma suspensão agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (500mg) em DME seco (150ml) e a suspensão foi agitada a 60° sob azoto durante 6h. Adicionou-se a seguir 5-clorometil-4-metiloxazol (440mg) e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 60°. Adicionou-se uma outra quantidade de hidreto de sódio (dispersão a 73% em óleo; 84mg) e a mistura foi agitada durante 3 h e a seguir arrefecida (0°). Adicionou-se água (200ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (3x200ml). Os extractos orgânicos combinados foram concentrados in vacuo e o resíduo foi purificado por elução em FCC com o Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (550mg) na forma de um sólido, p.f. 158-161°.

Intermediário 41

7-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 73,2% em óleo; 962mg) em THF seco (50ml) sob azoto a 0° adicionou-se 7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (5,5g em THF seco (50ml) e a mistura foi agitada durante 1h. Adicionou-se iodo de metilo (2,16ml), e a mistura foi agitada durante 2h, e a seguir a 50° durante 3h.

A mistura foi esfreada rapidamente com 10% de THF aquoso (5ml), diluída com éter (500ml), lavada com solução saturada de salmoura (2x500ml), seca e evaporada in vacuo para deixar um óleo. Este foi purificado por elução em FCC com hexano; éter (20:1) para dar o composto em título (4,53g) na forma de um líquido, t.l.c. (hexano: éter, 20:1)

Rf. 0,37

Intermediário 42

7-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-metanol

Fez-se a dissolução de 7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (4,5g) em THF seco (50ml) e arrefeceu-se a 78° sob azoto.

Adicionou-se hidreto de di-isobutil-alumínio (DIBAL) (solução 1 M em hexano; 22,3ml) e a mistura foi agitada a 78° durante 3 horas e a seguir deixada aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma outra porção de DIBAL (3ml) à mistura re-arrefecida a 78° e a agitação prosseguiu durante mais 16 horas. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amónio (10ml) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se sulfato de magnésio (seco, 10g) e a mistura resultante foi filtrada e evaporada in vacuo para deixar um óleo que foi purificado por eluição em FCC com éter: hexano, (1:1) para dar o composto em título (1,55g) na forma de um sólido, p.f. 89-91°.

Intermediário 43

7-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxaldeido

Fez-se a dissolução de 7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-metanol (2,0g) em 1,4-dioxano (50ml). Adicionou-se dióxido de manganês (2,91g) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 1 hora. A mistura foi a seguir filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo para dar o composto em título (1,77g) na forma de um sólido, p.f. 61-63°.

Intermediário 44

(E)-7-fluoro-1-metil-2-(2-nitroetenil)-1H-indol

A uma solução de 7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxaldeído (1,80g) em nitrometano (20ml) adicionou-se acetato de amônio (780mg) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 1 hora. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi suspenso em acetato de etilo (300ml). Esta suspensão foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 8% (2x300ml), seca e o solvente foi removido in vacuo para deixar o composto em título (1,26g) na forma de um sólido, p.f. 153-155,5°.

Intermediário 45

2,2,2-trifluoro-N-[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)etil] acetamida

Adicionou-se lentamente (E)-7-fluoro-1-metil-2-(2-nitroetenil)-1H-indol (1,2g) em THF seco (40ml) a uma suspensão agitada de hidreto de alumínio e lítio (1,0g) em THF seco (40ml) sob azoto e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se uma outra porção de hidreto de alumínio e lítio (200mg) e a mistura foi agitada durante mais 18 horas. Adicionou-se lentamente 10% de THF aquoso e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se sulfato de magnésio (20g), a mistura foi filtrada e o bolo resultante foi lavado com acetato de etilo (100ml). Os filtrados combinados foram evaporados in vacuo para deixar uma goma que foi dissolvida em diclorometano (100ml). Adicionou-se trietilamina (5ml) e a mistura foi arrefecida a 0°. Adicionou-se gota a gota anidrido tri-fluoroacético (1ml) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora.

A mistura foi diluída com diclorometano (100ml), lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio aquoso a 8% (2x100ml) e seca, e o solvente removido in vacuo para deixar uma goma.

Esta foi purificada por eluição em FCC com hexano: éter (2:1) para dar o composto em título (293mg) na forma de um sólido p.f. 108,5-109,5°.

Intermediário 46

N-[[1-[(Dimetilamino)sulfonyl]-5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-2,2,2-trifluoro-N-[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)etil]acetamida

Adicionou-se 2,2,2-trifluoro-N-[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)etil] acetamida (263,5mg) em DME seco (5ml) a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 73,2% em óleo; 33mg) em DME seco (4ml) sob azoto, e a mistura foi agitada a 50° durante 1 hora. Adicionou-se a seguir 4-(clorometil)-N,N,5-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (239mg) em DME seco (5ml) e a mistura foi agitada a 50° de um dia para o outro. A mistura foi a seguir diluída com acetato de etilo (100ml), lavada com salmoura (100ml) seca e evaporada in vacuo para deixar um óleo. Este foi purificado por eluição em FCC com acetato de etilo: éter (1:1) para dar o composto em título (243mg) na forma de uma espuma p.f. 43-45°.

Intermediário 47

4-[[[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)etil]amino]metil]N,N,5-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

A uma solução de N-[[1-(demetil-amino)sulfonyl]-5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-2,2,2-trifluoro-N-[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)-etil]acetamida (230mg) em metanol (100ml) adicionou-se carbonato de potássio (350mg) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 2 horas. A mistura foi a seguir diluída com acetato de etilo (100ml), lavada com solução de bicarbonato de sódio a 8% (100ml), seca e evaporada in vacuo para deixar um óleo. Este foi purificado por elu



ção em FCC com o Sistema A (200:8:1) para dar o composto em título (110mg) na forma de um sólido, p.f. 114-115,5°.

Intermediário 48

4-[[6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo-1H-pirido
[4,3-b]indol-2-il)metil]-N,N,5-trimetil-1H-imidazol-1-sulfo
namida

A uma solução agitada de fosgênio (12,5% em volume, em tolueno; 4ml) em diclorometano (4ml) adicionou-se uma solução de 4-[[2-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)etil]amino]metil]-N,N,5-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (100mg) em diclorometano (4ml) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. O solvente foi removido in vacuo, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (5ml). Adicionou-se cloreto de alumínio (68mg) e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 3 horas. A mistura arrefecida foi a seguir derramada em solução de hidróxido de sódio 2M (80ml) e extraída com diclorometano (2x50ml). Os extractos orgânicos secos, combinados foram evaporados in vacuo para deixar um sólido que foi dissolvido em diclorometano: metanol (1:1;50ml) e adsorvido na sílica. A purificação por eluição em FCC com o Sistema A (200:8:1) deu um sólido (21mg) que foi triturado com éter para dar o composto em título (14mg), p.f. 162-166°.

Intermediário 49

6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol
-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol

Uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido [4,3-b]-indol-1-ona (277mg) em THF seco (75ml) foi tratada às porções com hidreto de alumínio e lítio (67mg) sob azoto, e a suspensão foi a seguir aquecida à temperatura de refluxo durante



2 horas. Após arrefecimento, adicionou-se gota a gota água (10ml), seguida de sulfato de sódio, e a mistura foi a seguir filtrada. O filtrado foi adsorvido na sílica e purificado por eluição em FCC com o Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (196mg), na forma de um sólido, p.f. 188,5-189,5°.

Intermediário 50

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[[1-(metoxi-metil)5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona e 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra hidro-2[[1-metoximetil]-4-metil-1H -imidazol-5-il]metil]-5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-ona

Uma solução agitada de maleato de 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (728mg) e trietilamina (0,52ml) em dicloro metano (50ml) foi tratada com uma solução de éter de clorometil-metilo (0,27ml) em diclorometano (20ml), e a mistura foi agitada a 20° sob azoto durante 21/2 dias. A mistura de reacção foi a seguir adicionada a água (50ml) e hidróxido de sódio (100ml) e extraída com diclorometano (2x75ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram adsorvidos na sílica, e purificados por eluição em FCC com o Sistema A (150:8:1) para dar um óleo. Este óleo foi triturado com éter para dar os compostos em título (60mg) na forma de um sólido, t.l.c. (Sistema A, 100:8:1) Rf. 0,32.

Intermediário 51

Fenilmetil 4-[(6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo- 1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)metil]-5-metil-1H-imidazol-1-carboxilato

Adicionou-se uma solução de cloroformato de benzilo (0,47ml) em diclorometano (1ml) a uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]-indol-1-ona (496mg) e trietilamina (0,67ml) em diclorometano seco (50ml) a 20° sob azoto, e a mistura foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reacção arrecada foi a seguir adicionada a hidróxido de sódio 2N (100ml) e extraído com diclorometano (2x100ml). Os extractos orgânicos secos, combinados, foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com o Sistema A (200:8:1) para dar o composto em título (442mg), na forma de um sólido. Uma amostra foi recristalizada a partir de acetato de etilo quente, e o sólido resultante foi triturado com éter para dar um sólido cristalino, p.f. 126-128°.

EXEMPLO 1

Maleato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 25mg) a uma suspensão agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]-indol-1-ona (115mg) em DME seco (7,5ml) sob azoto. A mistura foi aquecida a 50° durante 6h, a seguir tratada com 4-(clorometil)-5-metil-1-(tritenilmetil)-1H-imidazol (236mg), e a agitação prosseguiu a 50° durante 18h. Adicionou-se água (1,25ml) e ácido acético (1,25ml) e a solução foi aquecida à temperatura de refluxo durante 6h. A mistura foi derramada em solução de bicarbonato de sódio a 8% (40ml) e extraída com diclorometano (3x20ml). Os extractos orgânicos secos, combinados, foram evaporados por dar um sólido (375mg), que foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (200:10:1) para dar a base livre do composto em título na forma de um sólido (147mg). Este foi dissolvido em diclorometano (3ml) e tratado com uma solução de ácido maleico (55mg) em etanol absoluto (0,5ml). O solvente foi removido



in vacuo e o resíduo foi triturado com éter seco (3x5ml) para dar o composto em título (185mg), p.f. 178-180°.

Valores encontrados: C, 59,0; H, 5,0; N, 12,85;

$C_{17}H_{17}FN_4O.C_4H_4O_4$ requer C, 58,9; H, 4,9; N, 13,1%.

Os Exemplos 2 a 13 foram preparados de uma forma semelhante ao Exemplo 1, isto é, fazendo-se a reacção do composto lactâmico apropriado com 4-(clorometil)-5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol (daqui em diante referido como Composto X) em DME na presença de hidreto de sódio. A desprotecção foi efectuada com ácido acético e água (a que se seguiu ácido clorídrico 2N no caso do Exemplo 8), e efectuou-se a seguir a subsequente basificação da solução com solução de hidróxido de sódio 2N, de preferência a solução de bicarbonato de sódio a 8%. A solução básica foi a seguir extraída com diclorometano (ou acetato de etilo no caso dos Exemplos 6 e 12), e os extractos orgânicos secos, combinados foram evaporados in vacuo. A purificação do resíduo foi feita por eluição em FCC com o Sistema A [Ex. 2 (160:8:1), Ex. 3, 6, 7, 12, 13 (150:8:1) e Ex. 4, 5, 8, 9, 10, 11 (100:8:1)] para dar a base livre do composto em título. A formação de maleato foi como descrito no Exemplo 1, com a excepção de se ter utilizado metanol (em vez de etanol) como solvente de recristalização, e a mistura foi aquecida num banho de vapor durante 10 minutos. O produto foi obtido a partir desta solução metanólica quer por evaporação até à secura in vacuo, e subsequente trituração do resíduo resultante com éter (Ex. 4, 5, 8, 9, 11) ou recristalização do resíduo a partir de uma mistura de metanol e éter (ex. 10), ou o produto foi precipitado a partir da solução metanólica por adição de éter (Ex. 2, 3, 6, 7, 12, 13). Os produtos dos Exemplos 2 e 11 foram ainda purificados como a seguir descritos.



EXEMPLO 2

Maleato de 8-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2/(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil/-1H-pirido/ 4,3-b /indol-1-ona

A reacção de 8-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (200mg) com composto X (371mg) deu a base livre do composto em título (210mg). A formação de maleato deu um sólido (190mg) que foi recristalizado a partir do metanol/éter para dar um sólido (85mg), de que se reconverteu uma porção (78mg) na base livre por adição de hidróxido de sódio 2N (10ml) e extracção no diclorometano (3x10ml). Os extractos orgânicos secos, combinados, foram concentrados in vacuo para dar a base livre (70mg) que foi purificada por eluição em HPLC (Zorbax, sílica de 5-6µm, coluna de 250x9,4mm) com solução de hexano: clorofórmio:etanol: amónia a 0,88 (40:100:20:0,2) para dar um sólido (40mg). Este foi tratado com ácido maleico (15mg) em metanol num banho de vapor durante 10 minutos. A solução foi concentrada in vacuo e o resíduo foi triturado com éter (15ml) para dar o composto em título (45mg), p.f. 145°.

¹H-N.m.r. 2,35 (3H,s), 3,12 (2H,t), 3,68 (2H,t), 3,75 (3H,s), 4,67 (2H,brs), 6,08 (2H,s), 7,085 (1H,ddd), 7,53-7,655 (2H,m), 8,83 (1H,brs).

EXEMPLO 3

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-5,6-dimetil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 2,3,4,5-tetra-hidro-5,6-dimetil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (150mg) com composto X (260mg) deu a base livre do composto em título (120mg), A formação de maleato deu o composto em título (110mg), t.l.c. (Sistema A 150:8:1) Rf 0,3.


¹H-N.m.r. 2,35 (3H,s), 2,75 (3H,s), 3,08 (2H,t), 3,64 (2H,t), 3,93 (3H,s), 4,62 (2H,s), 6,90 (1H,brd), 7,01 (1H,t), 7,88 (1H, brd), 8,73 (1H,brs).

EXEMPLO 4

Maleato de 6-Bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 6-Bromo-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (140mg) com Composto X (280mg) deu a base livre do composto em título (130mg). A formação de maleato deu o composto em título (170mg), p.f. 155°.

Valores encontrados da água 2,86% em peso=0,79 mol H₂O.

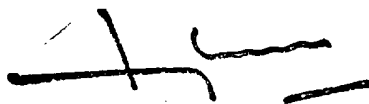
Valores encontrados em análise: C,50,1; H,4,4; N,10,7;
C₁₇H₁₇BrN₄O₄.0.79H₂O requer C,50,1; H,4,5; N,11,1%

EXEMPLO 5

Maleato de 7-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 7-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (150mg) com Composto X (386mg) deu a base livre do composto em título (200mg). A formação de maleato deu o composto em título (200mg), p.f. 150°.

¹H-N.m.r. 3,36(3H,s), 3,11(2H,t), 3,67(2H,t), 3,72(3H,s), 4,66(2H,s), 6,08(2H,s), 7,04(1H,m), 7,47(1H,dd), 7,92(1H,dd), 8,87 (1H,s).



EXEMPLO 6

Maleato de 6,9-Difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 6,9-difluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (1,0g) com Composto X (1,7g) deu a base livre do composto em título (846mg). A formação de maleato deu o composto em título (920mg) p.f. 206-208°.

Valores encontrados em análise C,56,1;H,4,6; N,12,6;

$C_{17}H_{16}N_4O \cdot C_4H_4O_4$ requer C,56,5;H,4,5; N,12,6%

EXEMPLO 7

Maleato de 7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-6-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]azepino[4,3-b]indol-1 (2H)-ona

A reacção de 7-fluoro-3,4,5,6-tetra-hidro-6-metilazepino[4,3-b]indol-1 (2H)-ona (850mg) com Composto X (1,64g) deu a base livre do composto em título (358mg). A formação de maleato deu o composto em título (383mg) p.f. 143-145°.

Valores encontrados na água: 1,19% em peso = 0,296 mol H₂O.

Valores encontrados (análise) C,59,2; H,5,6; N,12,5;

$C_{18}H_{19}N_4OF \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.296H_2O$ requer C,59,0; H,5,3; N,12,5%

EXEMPLO 8

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-metoxi-5-metil-2[(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-metoxi-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (600mg) com Composto X (1,46g) deu a base livre do composto em título (600mg). Uma porção da base livre (200mg) foi tratada com ácido maleico para dar o compos

to em título (250mg), p.f. 158°.

Valores encontrados na água: 1,64% em peso=0,4mol H₂O.

Valores encontrados (análise): C, 58,9; H, 5,6; N, 12,3;
C₁₈H₂₀N₄O₂.C₄H₄O₄.0.4H₂O requer C, 58,9; H, 5,5; N, 12,5%.

EXEMPLO 9

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-6(fenilmetoxi)-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (900mg) com Composto X (1,6g) deu a base livre do composto em título (800mg). Uma porção da base livre (90mg) foi tratada com ácido maleico para dar o composto em título (90mg), p.f. 158-160°. T.l.c. (Sistema A, 100:8:1) Rf 0,2.

EXEMPLO 10

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-oxo-1H-pirido [4,3-b]indol-6-carbonitrilo.

A reacção de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo-1H-pirido [4,3-b]indol-6-carbonitrilo (550mg) com composto X (1,3g) deu a base livre do composto em título (410mg). Uma porção da base livre (100mg) foi tratada com ácido maleico para dar o composto em título (50mg), t.l.c. (Sistema A, 100:8:1) Rf. 0,2.

Valores encontrados:	C, 60,4; H, 4,8; N, 15,6;
C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O.C ₄ H ₄ O ₄	C, 60,7; H, 4,9; N, 16,0%

EXEMPLO 11

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-6-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-6-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona (100mg) com Composto X (193mg) deu a base livre do composto em título (120mg). A formação de maleato deu um sólido (150mg) que foi purificado por eluição em HPLC (Spherisorb 55W, coluna de 25cmx20mm) com clorofórmio: hexano: etanol: amónia a 0,88 (100:50:10:0,1) a uma velocidade de fluxo de 20ml/minuto para dar a base livre do composto em título (49mg). Este foi reconvertido no maleato pelo método utilizado no Exemplo 4 para dar o composto em título (53mg) p.f. 215°.

¹H-N.m.r. 2,37 (3H,s), 3,07 (2H,t), 3,17 (3H,s), 3,67 (2H,t) 4,67 (2H,s), 6,10 (2H,s), 6,98 (1H,dd), 7,22 (1H,t), 7,4-7.55 (5H,m), 8,07 (1H,brd), 8,92 (1H,s).

EXEMPLO 12

Maleato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-(1-metil etil)-2-[5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-(1-metil etil) 1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (130mg) com Composto X (295mg) deu a base livre do composto em título (69mg). Uma porção de base livre (66mg) foi tratada com ácido maleico para dar o composto em título (79mg), p.f. 185-187°.

Valores encontrados:	C, 60,2; H, 5,6; N, 12,0
C ₁₉ H ₂₁ N ₄ O ₄ requer	C, 60,5; H, 5,5; N, 12,3%

EXEMPLO 13

Maleato de 5-(ciclopentilmetil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-omidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

A reacção de 5-(ciclopentilmetil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (222mg) com Composto X (317mg) deu a base livre do composto em título (100mg). A formação de maleato deu o composto em título (85mg), p.f. 164-166°.

Valores encontrados: C, 62,5; H, 5,9; N, 11,0;
 $C_{22}H_{25}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$ requer C, 62,9; H, 5,9; N, 11,3%

EXEMPLO 14

Maleato de 6-Fluoro-2,5-di-hidro-5-metil-2[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona.

Fez-se reagir 6-Fluoro-2,5-di-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (140mg) com Composto X (290mg) de acordo com o método do Exemplo 1, para dar a base livre do composto em título (143mg). Este material foi dissolvido em diclorometano: etanol (1:1; 20ml) e tratado com uma solução de ácido maleico (56mg) em etanol (2ml). O solvente foi removido in vacuo para deixar um sólido que foi cristalizado a partir de acetato de etilo/metanol para dar o composto em título (75mg), p.f. 183-184°.

Valores encontrados: C, 59,2; H, 4,3; N, 12,9;
 $C_{17}H_{15}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$ requer C, 59,2; H, 4,5; N, 13,1%

EXEMPLO 15

Maleato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-2[(5-propil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 73% em óleo; 66mg) a uma suspensão agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (289mg) em DME seco (30ml), e a mistura foi aquecida a 60° sob azoto durante 6h. Adicionou-se a seguir 4-(clorometil)-N,N-dimetil-5-propil-1H-imidazol-1-sulfonamida (467mg) a uma suspensão em DME (5ml) e a agitação prosseguiu a 60° durante 18h. Adicionou-se então ácido clorídrico 2N (2ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 5h. A mistura foi derramada em solução de bicarbonato de sódio a 8% (100ml) e extraída com diclorometano: etanol (10:1; 4,5x50ml). Os extractos orgânicos secos, combinados, foram evaporados sob pressão reduzida para dar um sólido que foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (100:10:1) para dar a base livre do composto em título (279mg). A base livre foi dissolvida em etanol absoluto (10ml) e tratada com uma solução de ácido maleico (100mg) em etanol absoluto (2ml). Adicionou-se éter (aprox. 5ml) à solução com arrefecimento, para precipitar o composto em título (265mg), 145-148°.

Valores encontrados	C, 60,6; H, 5,5; N, 12,1
C ₁₉ H ₂₁ ^{FN} ₄ O ₄ .C ₄ H ₄ O ₄	requer C, 60,5; H, 5,5; N, 12,3%

EXEMPLO 16

Maleato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(2-propinil)-1H-pirido[4,3-B]indol-1-ona

Uma solução agitada de 6-fluoro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (228mg) em acetona seca (40ml) e carbonato de potássio anidro (116mg) foi tratada com brometo de propar



gilo (solução a 10% em volume, em acetona seca; 1ml) e aquecida à temperatura de refluxo de um dia para o outro. Após arrefecimento, a acetona em excesso foi removida in vacuo, e o resíduo foi separado entre água (100ml) e acetato de etilo (100ml). A fase orgânica foi lavada com água (2x50ml) e os extractos aquosos combinados foram lavados com acetato de etilo (50ml). Os extractos orgânicos combinados foram a seguir concentrados in vacuo, e o resíduo foi dissolvido numa mistura de água (10ml), ácido acético gacial (10ml) e THF (15ml) e aquecido a uma temperatura de refluxo durante 2h. A solução arrefecida foi a seguir basificada com hidróxido de sódio 2N (aprox. 100ml) e extraída com acetato de etilo (2x100ml). Os extractos orgânicos, secos, combinados, foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com o Sistema A (100:8:1) para dar a base livre do composto em título (95mg). Esta foi dissolvida num mínimo de metanol seco quente, e adicionou-se ácido maleico (32mg). A solução foi aquecida e a seguir deixada arrefecer. Adicionou-se éter para precipitar o composto em título (80mg), p.f. 123-124°.

Valores encontrados	C, 60,9; H, 4,7; N, 12,0
$C_{19}H_{17}FN_4O.C_4H_4O_4$ requer	C, 61,1; H, 4,7; N, 12,4%

EXEMPLO 17

Maleato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(fenilmetoxi metil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (175mg) em etanol absoluto (10ml) e ácido acético (2,5ml) foi hidrogenada à temperatura ambiente e pressão atmosférica sobre 10% de paládio em catalisador de carbono (50% de pasta aquosa; 45mg) em etanol absoluto (2ml) durante 20h. Adicionou-se mais catalisador (45mg) e a agitação prosseguiu durante 20h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo foi tratado com solução de bicarbo

nato de sódio a 8% (50ml) e extraído com diclorometano (3x25ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram evaporados para dar um óleo (aprox. 130mg), que foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (150:10:1) para dar a base livre do composto em título (102mg). Esta foi dissolvida em etanol (aprox. 2ml) e tratada com uma solução de ácido maleico (42mg) em etanol (0,5ml). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi triturado com éter seco (5x5ml) para dar o composto em título (120mg) p.f. 186-188°.

Valores encontrados	C, 57,8; H, 4,7; N, 13,2;
$C_{16}H_{15}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$	requer C, 58,0; H, 4,6; N, 13,5%.

EXEMPLO 18

Maleato de 2,3,4,5-tetra-hidro-6-hidroxi-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-6-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1H-pirido[4,3-b]-indol-1-ona (600mg) em etanol absoluto (80ml) e ácido acético glacial (4ml) foi hidrogenada à temperatura ambiente e pressão atmosférica sobre 10% de paládio em catalisador de carbono (50% de pasta aquosa; 100mg) durante 24h. A mistura foi a seguir filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O resíduo foi tratado com solução de bicarbonato de sódio a 8% (aprox. 150ml) e filtrado. O sólido filtrado foi depois lavado com água (aprox. 100ml), dissolvido em etanol (200ml) e concentrado in vacuo para dar um sólido (320mg), que foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar a base livre do composto em título (100mg). Uma solução da base livre (100mg) em metanol (20ml) foi tratada com ácido maleico (39mg). A solução foi aquecida num banho de vapor durante 10 minutos e concentrada in vacuo. Uma solução do resíduo em metanol (2ml) foi tratada com éter (aprox. 80ml) para dar o composto em título (100mg), p.f. 130°.



T.L.C. (Sistema A, 100:8:1)(2xelução) RF.0,3

EXEMPLO 19

Hidrocloreto de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (260mg) em metanol (10ml) foi tratada com cloreto de hidrogênio étereo e a mistura foi a seguir concentrada in vacuo. O resíduo foi triturado com éter (15ml) para dar o composto em título (230mg), na forma de um sólido, p.f. 275-278°.

Valores encontrados em água: 3,73% em peso=0,75 mol H₂O.

Valores encontrados em análise: C,55,8; H,5,3; N,15,2
C₁₇H₁₇FN₄O.HCl.0.75H₂O requer C,56,3; H,5,4; N,15,4%.

EXEMPLO 20

Benzoato de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (170mg) em metanol (10ml) foi tratada com ácido benzóico (66mg). Adicionou-se éter (aprox.20ml) para precipitar um sólido que foi removido por filtração para dar o composto em título (220 mg), p.f. 169-171°.

Valores encontrados: C,66,3; H,5,4; N,12,8:
C₁₇H₁₇FN₄O.C₇H₆O₂ requer C,66,3; H,5,3; N,12,9%.



EXEMPLO 21

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (100mg) em N-metil-pirrolidinona (10ml) foi tratada com mono-hidrato de ácido 4-tolueno-sulfónico (17mg) e hidrocloreto de 4-hidroximetil-5-metilimidazol (37mg). A mistura foi a seguir aquecida a 125° durante 18h e durante este período de tempo adicionou-se três outras porções de hidrocloreto 4-hidroximetil-5-metilimidazol (37mg) a 1,2 e 3 horas, respectivamente. A solução foi a seguir derramada numa solução de bicarbonato de sódio a 8% (100ml) e extraída com diclorometano (3x100ml). Os extractos combinados foram concentrados in vacuo e a N-metilpirrolidinona foi destilada a 100°. O resíduo foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (200:8:1) para dar o composto em título (100mg), t.l.c. (Sistema A, 100:8:1) Rf. 0,3

¹H-N.m.r. 2,36 (3H,s), 3,12 (2H,t), 3,67 (2H,t), 3,90 (3H,s), 4,66 (2H,s), 6,07 (2H,s), 6,95-7,2 (2H,m), 7,80 (1H,d) 8,80 (1H,s)

EXEMPLO 22

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma mistura de 6-Fluoro-2,5-di-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (150mg) e 10% de paládio em catalisador de carbono (50% de pasta aquosa; 75mg) em etanol absoluto (30ml) foi hidrogenada a 80° e 80 p.s.i. durante 24h. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado evaporado para dar um sólido (190mg) que foi purificado por eluição em HPLC (Spherisorb 55W, coluna de 25cmx20mm) com solução de hexano: etanol: diclorometano:amónia a 0,88



(65:25:10:1), para dar o composto em título (21mg), p.f. 231-233°.

Os valores ¹Hn.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 23

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-2H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

4-[2-(2-Fluorofenil)-2-metil-hidrazino]5,6-di-hidro-1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-2(1H)-piridinona (65mg) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (0,5ml) e deixada em repouso durante 5 minutos. A solução foi a seguir neutralizada com solução de bicarbonato de sódio a 8% (30ml) e extraída com diclorometano: etanol (5:1) (3x15ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram evaporados para dar um óleo (52 mg) que foi purificado por eluição em FCC com Sistema A (200:10:1) para dar o composto em título (3mg), t.l.c. (Sistema A, 200:10:1) Rf. 0,28.

Os valores ¹H-n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 24

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma mistura de 6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(4-metiloxazol-5-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (180mg) e formamida (20ml) foi aquecida a 180° durante 18h. A solução foi a seguir arrefecida (0°), diluída com água (100ml) e extraída com diclorometano (3x100ml). Os extractos combinados foram concentrados in vacuo e purificados por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (110mg)

p.f. 230-233°.

Os valores ^1H -n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 25

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução agitada de 4[(6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)metil]-N,N,5-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (92mg) em etanol absoluto (5ml) foi tratada com ácido clorídrico 2N (20ml) e agitada sob azoto a 100-110° durante 6 h, e a seguir arrefecida. Adicionou-se hidróxido de sódio 2N (60ml) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (2x75ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram concentrados in vacuo para dar um sólido (71mg) que foi purificado por eluição em FCC com o Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (57mg), p.f. 233-234°.

Os valores de ^1H -n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 26

6-Fluoro-2,3,4,5,-tetra-hidro-5-metil-2[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Adicionou-se gota a gota, uma solução de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (133mg) em THF (4ml) a uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol (70mg) em THF (12ml) a - 10° sob azoto, e a agitação prosseguiu durante 4 horas. Adicionou-se a seguir água (20ml) e a solução resultante foi deixada em repouso de um dia para o outro. O excesso de THF foi removido in vacuo, e a solução aquosa resultante, foi extraída com acetato

de etilo (3x50ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com Sistema A (100:10:1) para dar o composto em título (15mg), p.f. 231,5-233°.

Os valores de ¹H.n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 27

6-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução agitada de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[(5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil]-1H-pirido[4,3b]indol-1-ona (100mg) em DMF seco (15ml) foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 73,2% em óleo; 10,5mg) e agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 20 minutos. Adicionou-se iodeto de metilo (solução a 2,3%, em volume, em DMF seco; 1ml) e a solução foi agitada durante mais de 20 minutos. A mistura de reacção foi a seguir adicionada a água (100ml) e extraída com acetato de etilo (2x50ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2x100ml), secos e concentrados in vacuo para dar um sólido. Este sólido foi dissolvido em THF (10ml), água (10ml) e ácido acético glacial (10ml) e aquecido à temperatura de refluxo durante 3h. O THF foi removido in vacuo e a solução remanescente foi adicionada a hidróxido de sódio 2N (pH→14) e extraída com acetato de etilo (3x50ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (45mg), p.f. 234-235°.

Os dados de ¹H-n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 286-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

Uma solução de 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2-[[1-(metoximetil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona e 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-2[[1-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-metil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (32mg) em 47% de ácido hidrobromico aquoso (4ml) foi aquecida num banho de vapor durante aprox. 2h. Após arrefecimento, a mistura da reacção foi adicionada a hidróxido de sódio 2N (50ml) e extraída com acetato de etilo (2x50ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar o composto em título (6,5mg), p.f. 229-232°.

Os valores de ¹H-n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

EXEMPLO 296-Fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

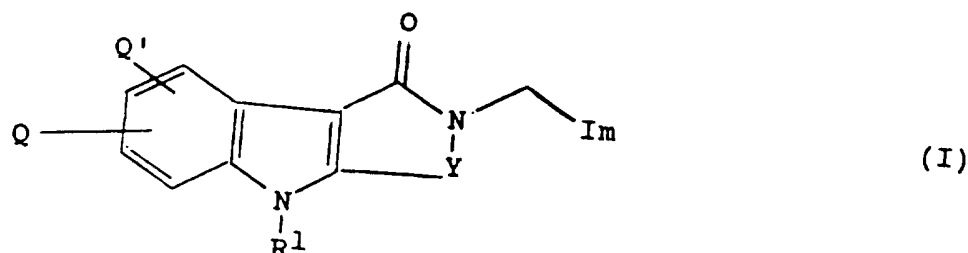
Uma solução de 4-[(6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-1-oxo-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)metil]-5-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de fenilmetilo (100mg) em etanol (20ml) e ácido clorídrico 2N (10ml) foi aquecida num banho de vapor durante 10 minutos. A mistura de reacção arrefecida foi a seguir adicionada a água (5ml) e hidróxido de sódio 2N (20ml) e extraída com acetato de etilo (2x75ml). Os extractos orgânicos secos combinados foram adsorvidos na sílica e purificados por eluição em FCC com Sistema A (100:8:1) para dar um sólido que foi triturado com éter para dar o composto em título (50mg), p.f. 232-233°.

Os valores de ¹H-n.m.r. obtidos para este material estavam de acordo com os obtidos para o produto do Exemplo 21.

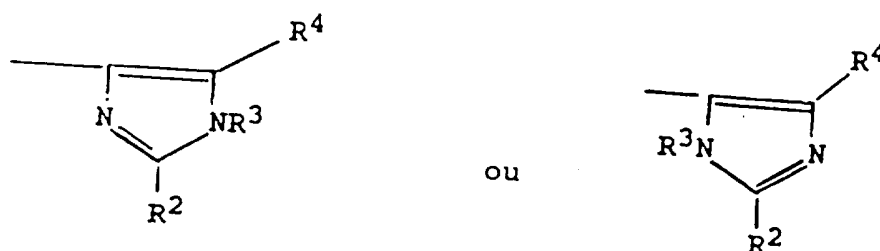
[Handwritten signature]

REIVINDICAÇÕES

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



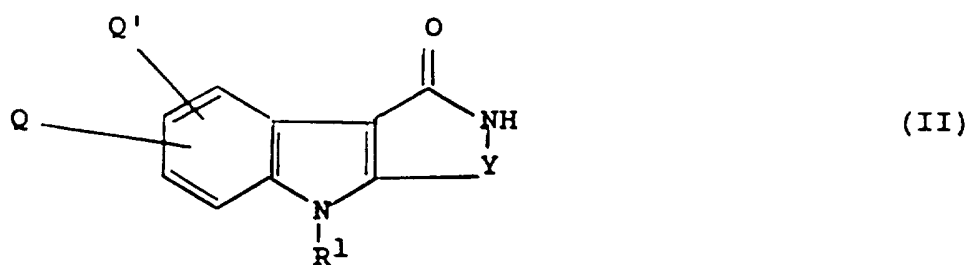
em que Im representa um grupo imidazolilo da fórmula



e R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo seleccionado de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-10} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil, C_{1-4} alquilo, fenilo, fenil C_{1-3} alquilo, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, $-CONR^3R^6$ ou $-SO_2R^5$ (em que R^5 e R^6 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo C_{1-6} alquilo ou C_{3-7} cicloalquilo, ou um grupo fenilo ou fenil C_{1-4} alquilo, em que o grupo fenilo é facultativamente substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxil ou átomos de halogénio, com a condição de R^5 não representar um átomo de hidrogénio quando R^1 representa um grupo $-CO_2R^5$ ou $-SO_2R^5$); um dos grupos representados por R^2 , R^3 e R^4 é um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-6} alquenilo, fenilo ou fenil C_{1-3} alquilo, e cada um dos outros dois grupos, que podem ser iguais ou diferentes, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo;

Y representa o grupo $\text{CH}=\text{CH}$ ou $(\text{CH}_2)_n$, em que n representa 2 ou 3; Q representa um átomo de halogénio, ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi-, C_{1-6} alquilo, ciano, fenilo que não pode ser substituído ou pode ser substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxil ou átomos de halogénio, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ou $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ (em que R^7 e R^8 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo ou C_{3-4} alquênio, ou juntamente com o átomo de azoto, ao qual estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 7 membros, e p representa 1, 2 ou 3), $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (em que R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo, e R^{10} representa um grupo $-\text{COR}^{11}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, em que R^{11} representa um grupo C_{1-4} alquilo; e q representa 0, 1, 2 ou 3), ou $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}^{11}$ (sendo R^{11} como definido anteriormente); Q' representa um átomo de hidrogénio ou fluor; e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por:

(A) se fazer alquilar um composto da fórmula (II)

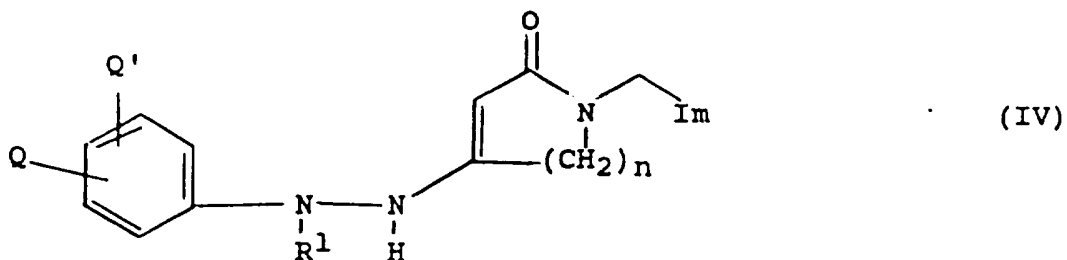


com um composto da fórmula (III)

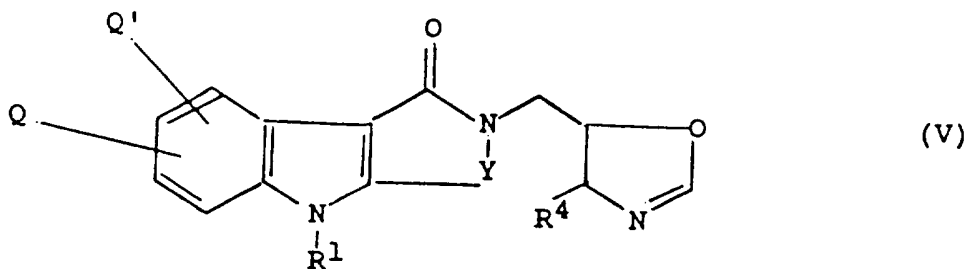


ou um seu derivado protegido, em que X representa um grupo $-\text{CH}_2\text{L}$ e L representa um átomo ou grupo separável e a reacção se efectua na presença de uma base; ou X representa o grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ e a reacção se efectua na presença de um ácido a uma temperatura elevada, se necessário, da remoção de quaisquer

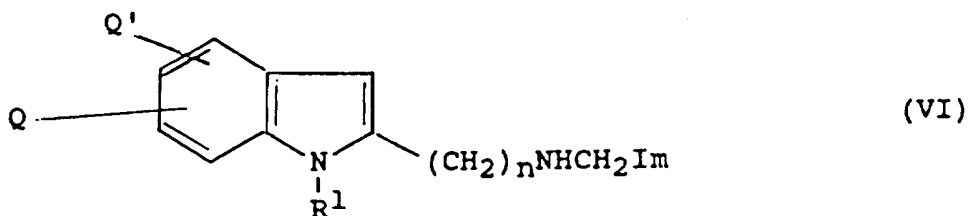
grupos protectores presentes; ou (B) se fazer a preparação de um composto da fórmula (I) em que Y representa $(CH_2)_n$, fazendo-se a ciclização de um composto da fórmula (IV)



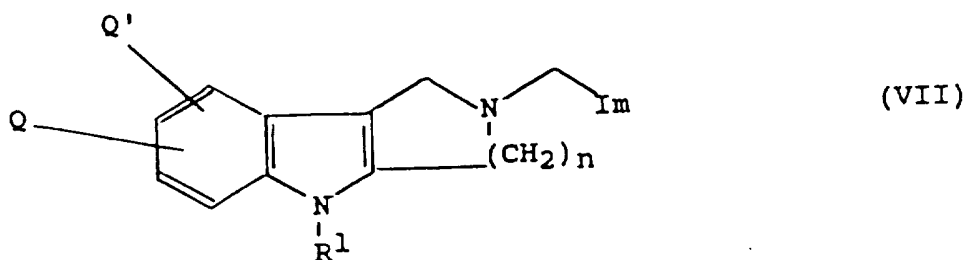
ou de um sal ou derivado protegido, seguida se necessário, da remoção de quaisquer grupos protectores; ou (C) se fazer a preparação de um composto da fórmula (I), em que R^3 representa um átomo de hidrogénio, fazendo-se reagir um composto de fórmula (V)



ou um seu derivado protegido, com formamida, seguida, se necessário da remoção de quaisquer grupos protectores; ou (D) se fazer a preparação de um composto da fórmula (I), em que Y representa $(CH_2)_n$, fazendo-se reagir um composto da fórmula (VI)



ou um seu derivado protegido, com fosgênio na presença de um ácido Lewis, seguida se necessário, da remoção de quaisquer grupos protectores presentes; ou (E) se fazer a preparação de um composto da fórmula (I) em que Y representa $(CH_2)_n$, fazendo-se a oxidação de um composto da fórmula (VII)



ou um seu derivado protegido, seguida, se necessário da remoção de quaisquer grupos protectores presentes ou (F) se fazer a conversão de um composto da fórmula geral (I) num outro composto da fórmula (I), utilizando-se técnicas convencionais ou (G) se fazer a remoção de grupo(s) protector(es) de uma forma protegida de um composto da fórmula (I); e por, quando se obtém o composto da fórmula (I) como uma mistura de enantiómeros, se fazer facultativamente a resolução da mistura para se obter o desejado enantiómero; e/ou quando o composto da fórmula (I) está na forma de uma base livre, se fazer facultativamente a conversão da base livre num sal.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos em que R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁₋₆ alquilo, C₃₋₄ alquinilo, C₄₋₆ cicloalquilmetilo, ou C₁₋₃ alquisulfonilo.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar compostos em que R², R³ e R⁴, cada um e independentemente, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁₋₄ alquilo

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar compostos em que Q representa um átomo de halogénio ou um grupo hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, fenil C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, ciano fenilo, -CONH₂, ou -(CH₂)₂CO₂CH₃

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar compostos em que Q representa um átomo de halogénio, ou um grupo hidroxil, fenil C₁₋₃ alcoxi-, C₁₋₃ alquilo ou ciano.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar compostos em que Q representa um átomo de fluor.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos em que R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ alquinilo ou C₄₋₆ cicloalquilo metilo; R² e R³ representam cada um, um átomo de hidrogénio; R⁴ representa um grupo C₁₋₄ alquilo; e Q representa um átomo de halogénio ou um grupo hidroxil, fenil C₁₋₃ alquilo ou ciano.

8a. - Processo de acordo com qual quer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se preparar compostos em que Y representa o grupo $(CH_2)_2$ e Q' é um átomo de hidrogénio.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o composto: 6-fluoro-2,3,4,5-tetra-hidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-pirido [4,3-b]-indol-1-ona e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de:

2,3,4,5-tetrahidro-5,6-dimetil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona; 6,9-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona;

6-Fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]5-(2-propinil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona;

2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-oxo-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo; e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos em que Y representa o grupo $(CH_2)_n$, Q' representa um átomo de hidrogénio e Q representa um átomo de halogénio ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi-, C_{1-6} alquilo, $-NR^7R^8$ ou $-COR^7R^8$; sendo R^1 , R^7 , R^8 e Im como definidos na reivindicação 1.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos em que Y representa o grupo $\text{CH}=\text{CH}$, Q' representa um átomo de hidrogénio e Q representa um átomo de halogéneo ou um grupo seleccionado de hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil C_{1-3} alcoxi-, C_{1-6} alquilo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ou $-\text{COR}^7\text{R}^8$; sendo R^1 , R^7 , R^8 e Im como definido na reivindicação 1.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos em que Q' representa um átomo de hidrogénio e Q representa um grupo seleccionado de ciano, fenilo que pode não ser substituído ou pode ser substituído por um ou mais grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi ou hidroxil; ou átomos de halógeno; $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^7\text{R}^8$ ou $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^9\text{R}^{10}$; sendo R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Im, Y, p e q como definido na reivindicação 1

Lisboa, 1 de Agosto de 1989



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