

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619247-5 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006
(43) Data da Publicação: 20/09/2011
(RPI 2124)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/14
C07D 209/18

(54) **Título:** MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE 3-AMINO-1-ARIL-PROPILA INDÓIS

(30) **Prioridade Unionista:** 30/11/2005 US 60/741,516

(73) **Titular(es):** F. Hoffmann-LA Roche AG

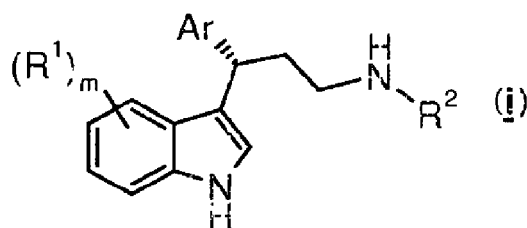
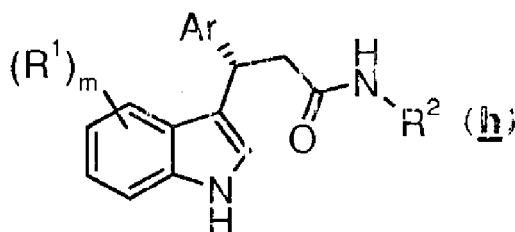
(72) **Inventor(es):** Eric R. Humphreys, Keshab Sarma, Robert P. Farrell, Stephen M. Lynch, Terrence Joseph Connolly

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006068644 de 20/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/062994de 07/06/2007

(57) **Resumo:** MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE 3-AMINO-1-ARIL-PROPILA INDÓIS. A presente invenção refere-se a um método compreendendo: a hidrogenação com vitride de um composto indólico de propio- namida de fórmula h a fim de formar um composto aminopropil-indol de fórmula i, no qual m, Ar, R¹ e R² são conforme aqui definidos. Os compostos preparados através do método da invenção são úteis como inibidores da recaptação de monoaminas úteis no tratamento de condições do CNS.



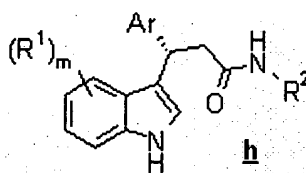


PI0619247-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE 3-AMINO-1-ARIL-PROPILA INDÓIS".

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de compostos de heteroarila substituída por 3-amino-1-arilpropila que podem ser utilizados como inibidores da recaptação de monoaminas e formas intermediárias das mesmas, o método citado envolve os etapas de:

hidrogenar um composto indólico de propionamida com a fórmula h, na qual:



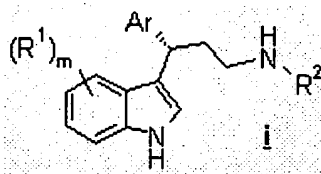
10 m varia de 0 a 4;

Ar é opcionalmente substituído por arila ou opcionalmente substituído por heteroarila;

cada R¹ é independentemente alcóxi, ciano, alquila, halo, -S(O)_rR^a; ou -C(=O)NR^bR^c onde r é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^a,
15 R^b e R^c é independentemente hidrogênio ou alquila; e

R² é alquila;

com Vitride, para formar um composto de aminopropil-indol de fórmula i;



20 onde m, Ar, R¹ e R² são conforme aqui definidos.

A deficiência de monoamina tem há muito estado ligada aos distúrbios depressivos, ansiolíticos e outros (vide, por exemplo: Charney et al., *J. Clin. Psychiatry* (1998) 59, 1-14; Delgado et al., *J. Clin. Psychiatry* (2000) 67, 7-11; Resser et al., *Depress. Anxiety* (2000) 12 (Suppl 1) 2-19; and Hirschfeld et al., *J. Clin. Psychiatry* (2000) 61, 4-6). Em particular, a serotonina (5-hidroxitriptamina) e a norepinefrina são reconhecidas como neurotransmissores modulatórios chave com papéis fundamentais na regulação do humor. O inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) tais como

a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram têm oferecido tratamento aos distúrbios depressivos (Masand et al., *Harv. Rev. Psychiatry* (1999) 7, 69-84). Os inibidores da recaptação de norepinefrina ou norepinefrina tais como a reboxetina, atomoxetina, desipramina e nortriptilina têm oferecido tratamentos eficazes aos distúrbios depressivos, de déficit de atenção e hiperatividade (Scates et al., *Ann. Pharmacother.* (2000) 34, 1302-1312; Tatsumi et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 340, 249-258).

Tem-se conhecimento de que a exacerbação da neurotransmissão de serotonina e da norepinefrina seja sinérgica na farmacoterapia dos distúrbios depressivos e ansiosas, em comparação com a exacerbação isolada da neurotransmissão da serotonina ou da norepinefrina (Thase et al., *Br. J. Psychiatry* (2001) 178, 234, 241; Tran et al., *J. Clin. Psychopharmacology* (2003) 23, 78-86). Os inibidores de recaptação dual de ambas serotonina e norepinefrina, tais como a duloxetina, o milnacipran e a venlafaxina estão atualmente em fase de desenvolvimento para o tratamento dos distúrbios depressivos e ansiosos (Mallinckrodt et al., *J. Clin. Psychiatry* (2003) 5(1) 19-28; Bymaster et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12(4) 531-543). Os inibidores de recaptação dual de serotonina e norepinefrina também oferecem tratamentos em potencial para a esquizofrenia e outras psicoses, para discinesias, vício em drogas, distúrbios cognitivos, Mal de Alzheimer, comportamento obsessivo compulsivo, distúrbios de déficit de atenção, ataques de pânico, fobias sociais, para os distúrbios alimentares tais como a obesidade, a anorexia, a bulimia e a compulsão alimentar; para o estresse, a hiperglicemia, a hiperlipidemia, o diabetes dependente de não-insulina, para os distúrbios convulsivos como a epilepsia; e tratamento para condições associadas a prejuízos neurológicos devido a acidente vascular cerebral, traumatismos cranianos, isquemia cerebral, ferimentos e hemorragias na cabeça. Os inibidores de recaptação dual de serotonina e norepinefrina também oferecem tratamentos para estados anormais do trato urinário e para dor e inflamação.

Há, portanto, uma demanda por compostos que sejam eficazes

como inibidores da recaptação de serotonina, como inibidores da recaptação de norepinefrina e/ou inibidores da recaptação dual de serotonina e norepinefrina, assim como há por métodos para fabricação e utilização de tais compostos no tratamento de distúrbios depressivos, ansiolíticos, distúrbios genitourinários e outros. Há uma demanda correspondente por métodos de fabricação de tais compostos.

A menos que de outra forma declarados, os termos utilizados a seguir neste pedido, incluindo a especificação e as reivindicações, possuem as definições dadas abaixo. Deve-se notar que, conforme usado nas especificações e reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem referências plurais a menos que o contexto indique claramente o contrário.

O termo "agonista" refere-se aos compostos que aumentam a atividade de um outro composto do sítio receptor.

O termo "alquila" refere-se à porção linear ou ramificada monovalente de hidrocarbonetos saturados, consistindo integralmente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de 1 a 12 átomos de carbono. O termo "alquila inferior" refere-se a grupo alquila com de 1 a 6 átomos de carbono, ou seja, C₁-C₆alquila. Os exemplos de grupos alquila incluem, porém não se limitam a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e similares. "Alquila ramificada" se refere a isopropila, isobutila, terc-butila,

O termo "alquilenos" refere-se aos radicais divalentes saturados lineares de hidrocarbonetos de 1 a 6 átomos de carbono ou radicais divalentes saturados ramificados de três a seis átomos de carbono, como, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetil-etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, pentileno e similares.

O termo "alcóxi" refere-se a uma porção de fórmula -OR, na qual R é uma porção alquila conforme aqui definido. Os exemplos de alcóxi incluem, mas não se limitam a, metóxi, etóxi, isopropoxi, terc-butoxi e similares.

O termo "alcoxialquila" refere-se a uma porção da fórmula -R'-

R", onde R' é um alquilenos e R" é um alcóxi conforme aqui definidos. Grupos exemplares de alcóxialquila incluem, como exemplo, a 2-metoxietila, a 3-metoxipropila, a 1-metil-2-metoxietila, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila, e a 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila.

5 O termo "alquilcarbonila" refere-se a uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R' é oxo e R" é uma alquila conforme aqui definida.

O termo "alquilsulfonila" refere-se aos grupos de fórmula $-R'-R''$, onde R' é $-SO_2-$ e R" é uma alquila conforme aqui definida.

O termo "alquilsulfonilalquila" refere-se a uma porção da fórmula
10 $R^a=SO_2-R^b-$, onde R^a é uma alquila e R^b é um alquilenos conforme aqui definidos. Grupos exemplares de alquilsulfonilalquila incluem, como exemplo, 3-metanossulfonilpropila, 2-metanossulfonietila, 2-metanossulfonilpropila, e similares.

O termo "alquilsulfonilóxi" refere-se a uma porção da fórmula R^a-SO_2-O- , onde R^a é uma alquila conforme aqui definida.
15

O termo "antagonista" refere-se aos compostos que reduzem ou previnem a ação de um outro composto ou sítio receptor.

O termo "arila" se refere a uma porção de hidrocarbonetos cíclicos aromáticos monovalentes consistindo em um anel aromático mono-, bi-
20 ou tricíclico. O grupo arila pode opcionalmente ser substituído conforme aqui definido. Os exemplos de porções arilas incluem, porém não se limitam a, fenila, naftila, fenantrila, indenila, pentalenila, azulenila, oxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxinila, benzofuranila, benzodioxilina, benzopiranila, benzoxazilina, benzoxazilonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila opcionalmente substituídas, e similares, incluindo os derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.
25

Arilóxi se refere a uma porção da fórmula $-OR$, na qual R é uma
30 porção arila conforme definida aqui.

Os termos "arilalquila" e "aralquila" são equivalentes entre si e se referem aos radicais $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo

arila conforme aqui definidos; por exemplo, fenilalquilas tais como benzila, feniletila, 3-(3-clorofenila)-2-metilpentila, e similares são exemplos de arilalquila.

O termo "aralcóxi" refere-se a uma porção da fórmula - OR, na qual R é uma porção aralquila conforme aqui definido.

O termo "cianoalquila" refere-se a uma porção da fórmula -R'-R", onde R' é um alquilenos conforme aqui definido e R" é ciano ou nitrila.

O termo "cicloalquila" refere-se a uma porção carbocíclicas saturada monovalente consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. A cicloalquila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes, de forma que cada substituinte seja independentemente hidróxi, alquila, alcóxi, halo, haloalquila, amino, monoalquilamina, ou dialquilamina, a menos que seja especificamente indicado de outra forma. Exemplos de porções cicloalquila incluem, porém não se limitam a, a ciclopropila, a ciclobutila, a ciclopentila, a ciclohexila, a cicloheptila, e similares, incluindo os derivados parcialmente insaturados dos mesmos.

Os termos "cicloalquilóxi" e "cicloalcóxi" são equivalentes entre si e se referem a um grupo da fórmula - OR na qual R é uma cicloalquila conforme aqui definida. Exemplares de cicloalquilóxi incluem ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, ciclohexilóxi e similares.

O termo "cicloalquilalquila" refere-se a uma porção de fórmula -R'-R", onde R' é um alquilenos e R" é uma cicloalquila conforme aqui definida.

Os termos "cicloalquilalquilóxi" e "cicloalquilalcóxi" são equivalentes entre si e se referem a um grupo de fórmula - OR na qual R é uma cicloalquilalquila conforme aqui definida. Exemplares de cicloalquilóxi incluem ciclopropilmetóxi, o ciclobutilmetóxi, ciclopentilmetóxi, ciclohexilmetóxi e similares.

O termo "heteroalquila" refere-se aos radicais alquila conforme aqui definidos, incluindo C₄-C₇-alquila ramificada, nas quais um, dois ou três átomos de hidrogênio tenham sido substituídos por um substituinte escolhido independentemente dentre um grupo consistindo em -OR^a, -NR^bR^c, e -

$S(O)_nR^d$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), desde que o ponto de conexão do radical heteroalquila seja um átomo de carbono, no qual R^a seja um hidrogênio, uma acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c sejam independentemente entre si um hidrogênio, uma acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; e quando n for igual a 0, R^d seja um hidrogênio, uma alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n for igual a 1 ou 2, R^d seja uma alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, porém não se limitam a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-dihidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutila, 2,3-dihidroxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonimetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila, e similares.

O termo "heteroarila" refere-se aos radicais monocíclicos ou bicíclicos com de 5 a 12 átomos anelares tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos selecionados dentre N, O ou S, sendo os átomos restantes C, compreendendo-se que o ponto de ligação do radical heteroarila será no anel aromático. O anel heteroarila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de porções heteroarila incluem, porém não se limitam a, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, tiofenila, furanila, piranila, piridinila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzofuranila, benzotiofenila, benzotipiranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzooxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, triazilila, quinoxalinila, purinila, quinazolinila, quinolizenila, naftiridinila, pteridinila, carbazolina, azepinila, diazepinila, acridinila opcionalmente substituídas e similares, incluindo os derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.

Os termos "heteroarilalquila" e "heteroaralquila" são equivalentes entre si e se referem aos radicais R^aR^b onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo heteroarila conforme aqui definidos.

Os termos "halo" e "halogênio" são equivalentes entre si e se

referem aos substituintes flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalquila" refere-se às alquilas conforme aqui definidas nas quais um ou mais hidrogênios foram substituídos por um mesmo halogênio ou por halogênios diferentes. Exemplos de haloalquilas incluem
 5 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquilas (por exemplo, $-\text{CF}_3$), e similares.

O termo "haloalcóxi" refere-se a uma porção da fórmula -OR, na qual R é uma porção haloalquila conforme aqui definida. Exemplos de porções haloalcóxi incluem, porém não se limitam a, o trifluorometóxi, difluorometóxi,
 10 metóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, e similares.

O termo "hidroxialquila" refere-se a um subgrupo de heteroalquilas e, em especial, a uma porção alquila conforme aqui definida que é substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três grupos hidróxi, de forma que um mesmo átomo de carbono não carregue mais de um grupo
 15 hidróxi. Exemplos representativos incluem, porém não se limitam a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-dihidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-dihidroxibutila, 3,4-dihidroxibutila e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropila.

20 O termo "heterocicloamino" refere-se aos anéis saturados nos quais pelo menos um átomo do anel seja N, NH ou N-alquila e os átomos remanescentes do anel formem um grupo alquileno.

O termo "heterociclila" refere-se aos grupos saturados monovalentes, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou
 25 quatro heteroátomos (escolhidos dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre). O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de porções heterociclila incluem, porém não se limitam a, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila,
 30 isoquinolinila, benzimidazolina, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolidinila, dihidrofurila, tetrahidrofurila, dihidropiranila, tetrahidropiranila, tia-

morfolina, tiamorfolinilsulfóxido, tia morfolinilsulfona, dihidroquinolinila, dihidrisoquinolinila, tetrahydroquinolinila, tetrahidrisoquinolinila opcionalmente substituídas e similares.

- O termo "opcionalmente substituída", quando utilizado em associação com os termos "arila", "fenila", "heteroarila" (incluindo indolilas tais como indol-1-ila, indol-2-ila e indol-3-ila, 2,3-dihidroindolilas tais como 2,3-dihidroindol-1-ila, 2,3-dihidroindol-2-ila e 2,3-dihidroindol-3-ila; indazolilas tais como indazol-1-ila, indazol-2-ila e indazol-3-ila; benzimidazolilas tais como benzimidazol-1-ila e benzimidazol-2-ila; benzofuranilas tais como benzofuran-2-ila e benzofuran-3-ila; benzotiofenilas tais como benzotiofen-2-ila e benzotiofen-3-ila; benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, tienila, furanila, piridinila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila e quinolinila) ou "heterociclila", refere-se a uma arila, fenila, heteroarila ou heterociclila que é opcional e independentemente substituída com um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados dentre alquila, cicloalquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, nitro, heteroalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquila, alcoxialquila, benzilóxi, cicloalquilalquila, cicloalcóxi, cicloalquilalcóxi, alquilsulfonilóxi, tienila opcionalmente substituída, pirazolila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, morfolinocarbonila, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; ou $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; onde q é 0 ou 1, r varia de 0 a 2, R^f , R^g , e R^h são independentemente uns dos outros hidrogênios ou alquila, e cada R^i é independentemente um hidrogênio, uma alquila, um hidróxi, ou um alcóxi.

- O termo "grupo de saída" refere-se ao grupo com conteúdos convencionalmente associados a eles na química orgânica sintética, isto é, um átomo ou grupo deslocável sob condições de reações de substituição. Exemplos de grupos de saída incluem, porém não se limitam a, halogênios, alceno- ou arilenossulfonilóxi, tais como metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, tiometila, benzenossulfonilóxi, tosilóxi, e tienilóxi, dihalofosfinilóxi e benzi-

lóxi isopropilóxi e acilóxi opcionalmente substituídos e similares.

O termo "modulador" refere-se às moléculas que interagem com um alvo. Estas interações incluem, porém não se limitam a, relação agonista, antagonista e similares, conforme aqui definidas.

- 5 Os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subsequente descrito pode, porém não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui instâncias onde o evento ou a circunstância ocorre e instâncias nas quais o mesmo não ocorre.

- 10 O termo "solvente polar aprótico" refere-se aos solventes compostos de moléculas com grupos polares nas mesmas, mas sem prótons móveis. Exemplos de solventes polares apróticos incluem ilimitadamente a dimetilformamida, acetonitrila, dimetilsulfoxida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etila, tetrahidropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, dimetiléter etileno glicol, cloreto de metileno, clorofórmio, e similares.
- 15

- Os termos "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" se referem a um dado solvente é inerte sob as condições da reação sendo descrita em conjunção com o mesmo, incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etila, acetona, metiletilacetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, e similares. A menos que especificado de forma contrária, os solventes utilizados nas reações da presente invenção são solventes inertes.
- 20

- Os termos "doença" e "estado mórbido" se referem a qualquer doença, condição, sintoma, distúrbio ou indicação.
- 25

- Os termos "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significam que os solventes são inertes sob as condições da reação sendo descrita em conjunção com o mesmo, incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etila, acetona, metiletilacetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, e similares. A menos que especificado de forma contrária, os
- 30

solventes utilizados nas reações da presente invenção são solventes inertes.

O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a algo útil ao preparo de uma composição farmacêutica que seja em geral segura, não tóxica, e não indesejável biologicamente ou de qualquer outra forma, incluindo substâncias aceitáveis tanto para o uso farmacêutico veterinário assim como humano.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" de um composto refere-se aos sais que são, conforme aqui definido, farmaceuticamente aceitáveis, possuindo a atividade farmacológica desejada do composto original.

10 Tais sais incluem:

sais ácidos formados a partir de ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados a partir de ácidos orgânicos, tal como ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftóico, ácido, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trimetilacético, e similares; ou

sais formados quando um próton ácido presente no composto original é substituído por um íon metálico, como, por exemplo, um íon de um metal alcalino, um íon de um metal alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou coordenado com uma base orgânica ou inorgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e similares. Bases inorgânicas aceitáveis incluem o hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferenciais são aqueles formados a partir do ácido acético, do ácido clorídrico, do ácido sulfúrico, do ácido metanossulfônico, do ácido maléico, do ácido fosfórico, do ácido tartárico, do ácido cítrico, do sódio, do potássio, do cálcio, do zinco, e do magné-

sio.

Deve-se compreender que todas as referências aos sais farmacêuticamente aceitáveis incluem formas adição de solventes ou formas cristalizadas (polimorfos) (solvatos) conforme aqui definidas.

- 5 Os termos "pró-fármaco" e "pró-fármaco" são equivalentes entre si e se referem a qualquer composto que, *in vivo*, liberem um fármaco ativo em conformidade com a fórmula I quando tal pró-fármaco seja administrado a um mamífero. Os pró-fármacos de um composto de fórmula I são preparados através da modificação de um ou mais grupos funcionais presentes no
- 10 composto de fórmula I de tal forma que a modificação ou modificações possam ser quebradas *in vivo* a fim de que se libere o composto original. Os pró-fármacos incluem compostos de fórmula I nos quais um grupo hidróxi, amina ou sulfidril no composto de fórmula I está ligado a qualquer grupo que possa ser quebrado *in vivo* a fim de que se regenere, respectivamente,
- 15 o grupo hidróxi, amino ou sulfidril livres. Exemplos de pró-fármacos incluem, porém não se limitam a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formato, e benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) de grupos funcionais hidróxi em compostos de fórmula I, derivados da N-acila (por exemplo, N-acetila) bases N-Mannich, bases de Schiff e enamino-
- 20 nas de grupos funcionais amino; oximas, acetais, cetais e ésteres enólicos de grupos funcionais cetona e aldeído em compostos de fórmula I, e similares, vide Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), e similares.

- Os termos "grupo protetor" ou "grupo de proteção" se referem ao
- 25 grupo que bloqueia seletivamente sítios reativos de compostos multifuncionais de forma que certa reação química aconteça seletivamente em um determinado sítio reativo que esteja desprotegido no conteúdo convencionalmente associado a ele na química sintética. Certos processos desta invenção dependem dos grupos de proteção para bloquear átomos reativos de
- 30 nitrogênio e/ou oxigênio presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de proteção de amino" e "grupo de proteção de nitrogênio" são aqui equivalentes entre si e se referem àqueles grupos orgânicos desenhados

para proteger o átomo de nitrogênio contra reações indesejadas durante osm procedimentos sintéticos. Exemplos dos grupos de proteção de nitrogênio incluem, porém não se limitam a, trifluoroacetila, acetamido, benzila (Bn), benziloxicarbonila (carbобензилóxi, CBZ), p-metoxibenziloxicarbonila, p-nitrobenziloxicarbonila, *terc*-butoxicarbonila (BOC), e similares. Pessoas versadas nas técnicas aqui descritas poderão escolher um grupo em função da facilidade para remoção e do seu potencial para resistir às reações a seguir.

O termo "solução" conforme é utilizado aqui deve abranger líquidos nos quais um reagente está dissolvido em um solvente (na forma de um soluto) ou está presente em forma não dissolvida, de particulato, ou de ambas as formas. Desta forma, em uma "solução", está contemplado que o soluto possa não estar inteiramente dissolvido na mesma, podendo haver presente partículas sólidas de soluto em forma de dispersão ou pasta fluida. Portanto, por uma "solução" de um dado reagente, se trata também de pastas e dispersões, assim como de soluções do tal reagente. Assim, os termos "solução" e "pasta fluida" podem ser utilizados de forma equivalente.

O termo "solvatos" refere-se às formas somadas ao solvente, contendo quantidades estequiométricas ou não estequiométricas do solvente. Alguns compostos mostram uma tendência para aprisionarem uma determinada razão molar de moléculas cristalinas do solvente no seu estado sólido, assim formando um solvato. Quando o solvente é a água, o solvato formado é um hidrato; quando o solvente é um álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados através da combinação de um ou mais moléculas de água com uma das substâncias na qual a água retenha o seu estado molecular H_2O , sendo tal combinação capaz de formar um ou mais hidratos.

O termo "sujeito" refere-se aos mamíferos e aos não mamíferos. o termo mamíferos refere-se a qualquer membro da classe Mammalia, incluindo, mas não se limitando a, seres humanos; os primatas não humanos tais como os chimpanzés e outras espécies de símios e macacos; animais de fazenda tais como as vacas, os cavalos, as ovelhas, as cabras e os porcos; animais domésticos tais como os coelhos, os cachorros e os gatos; animais

de laboratório incluindo roedores tal como os ratos, os camundongos e os porquinhos-da-índia; e similares. Exemplos de não mamíferos incluem, porém não se limitam a, pássaros e similares. O termo "sujeito" não denota uma idade ou um sexo em particular.

5 O termo "estados mórbidos" associado a neurotransmissão da serotonina e da norepinefrina abrange os distúrbios ansiolíticos e depressivos, assim como a esquizofrenia e outras psicoses, as discinesias, vício em drogas, os distúrbios cognitivos, o Mal de Alzheimer, os distúrbios de déficit de atenção como o ADHD, comportamentos obsessivo-compulsivos, ataques de pânico, fobias sociais, distúrbios alimentares como a obesidade, a anorexia, a bulimia e a "compulsão alimentar", o estresse, a hiperglicemia, a hiperlipidemia, o diabetes dependente de não-insulina, distúrbios convulsivos como a epilepsia e o tratamento das condições associadas ao prejuízo neurológico resultado de acidente vascular cerebral, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesões cefálicas, hemorragias e distúrbios e estados mórbidos do trato urinário.

 O termo "depressão" conforme é aqui utilizado refere-se, porém não se limita, à depressão grave, à depressão prolongada, à distímia, aos estados mentais de humor deprimido caracterizados pelos sentimentos de tristeza, desespero, desencorajamento, tristeza, melancolia, sentimentos de baixa auto-estima, culpa e auto-reprovação, evitação do contato interpessoal e sintomas somáticos tais como perturbações do sono e da alimentação.

20 O termo "ansiedade" conforme é aqui utilizado refere-se, porém não se limita, aos estados emocionais desagradáveis e indesejados associados às respostas psicofisiológicas à antecipação do irreal, ao perigo ou prejuízo imaginado ou exagerado, e aos concomitantes físicos como o aumento da frequência cardíaca, a alteração da frequência respiratória, a sudorese, a tremedeira, a fraqueza e a fadiga, os sentimentos de perigo iminente, impotência, apreensão e tensão.

30 Os termos "distúrbios do trato urinário" ou "uropatias" são equivalentes entre si e podem ser trocados pelo termo "sintomas do trato urinário". Estes se referem às alterações patológicas do trato urinário. Os exem-

plos dos distúrbios do trato urinário incluem, porém não se limitam a, incontinência urinária por esforço, urgência urinária, hipertrofia benigna da próstata (BPH), prostatite, hiper-reflexia do detrusor, a obstrução infravescial, a frequência urinária, a noctúria, a urgência urinária, a bexiga hiperativa, a hipersensibilidade pélvica, a uretrite, a prostatodinia, a cistite, a hipersensibilidade idiopática da bexiga, e similares.

Os termos "estados mórbidos associados às doenças do trato urinário", "estados mórbidos do trato urinário" e "uropatia" são equivalentes entre si e podem ser trocados pelo termo "sintomas do trato urinário". Estes se referem às alterações patológicas do trato urinário, ou às disfunções da musculatura da bexiga ou das suas inervações causando o armazenamento ou o esvaziamento urinário desordenado. Os sintomas do trato urinário incluem, porém não se limitam a, a bexiga hiperativa (também conhecida como hiperatividade do detrusor), a obstrução infravescial, a insuficiência infravescial e a hipersensibilidade pélvica.

Os termos "bexiga hiperativa" ou "hiperatividade do detrusor" são equivalentes entre si e se referem, porém não se limitam, às alterações manifestadas sintomaticamente como urgência, frequência, capacidade alterada da bexiga, incontinência, limiar de micção, contrações instáveis da bexiga, espasticidade esfinteriana, hiper-reflexia do detrusor (bexiga neurogênica), instabilidade do detrusor e similares.

O termo "obstrução infravescial" inclui, porém não se limita, à hipertrofia benigna da próstata (BPH), à estenose uretral, aos tumores, à redução do fluxo, à dificuldade na iniciação da micção, à urgência, às dores suprapúbicas e similares.

O termo "insuficiência infravescial" inclui, porém não se limita, à hipermobilidade uretral, à deficiência intrínseca do esfíncter, à incontinência mista, à incontinência por estresse e similares.

O termo "hipersensibilidade pélvica" refere-se, porém não se limita, às dores pélvicas, à cistite intersticial (célula), à prostatodinia, à prostatite, à vulvadinia, à uretrite, à orquialgia, à bexiga hiperativa e similares.

O termo "dor" refere-se à sensação mais ou menos localizada de

desconforto, aflição ou agonia, resultando da estimulação de terminações nervosas especializadas. Há muitos tipos de dor, incluindo, mas não se limitando, à dor rápida, à dor fantasma, à dor lancinante, à dor aguda, à dor inflamatória, à dor neuropática, à dor regional complexa, à neuralgia, à neuropatia e similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28ª Edição, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA). A meta do tratamento da dor é reduzir o grau de severidade da dor percebida pelos sujeitos em tratamento.

O termo "dor neuropática" refere-se à dor resultante de perturbações funcionais e/ou alterações patológicas assim como às lesões inflamatórias no sistema nervoso periférico. Exemplos de dores neuropáticas incluem, porém não se limitam, à hiperalgesia térmica ou mecânica, à alodinia térmica ou mecânica, à dor diabética, à dor por pinçamento e similares.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se às quantidades de um composto que, quando administrado a um sujeito para o tratamento de um estado mórbido, é suficiente para surtir efeito sobre tal tratamento para o estado mórbido em questão. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar de acordo com o composto, o estado mórbido sendo tratado, a severidade ou com a doença sendo tratada, a idade e o estado de saúde relativo do sujeito, a via e a forma de administração, o julgamento do médico ou médico veterinário encarregado e com outros fatores.

Os termos "aqueles acima definidos" e "aqueles aqui definidos" quando se referindo a uma variável incorpora por referência toda a ampla definição da variável assim como as definições preferidas, mais preferidas e, sobretudo preferidas, se tanto.

Os termos "tratando", ou "tratamento" de um estado mórbido se referem:

(i) a prevenção do estado mórbido, ou seja, fazer com que não haja manifestação ou desenvolvimento dos sintomas clínicos em um sujeito que tenha sido exposto a ou se mostre predisposto para um estado mórbido, mas que ainda não experimentou ou apresentou os sintomas do estado mórbido;

(ii) a inibição do estado mórbido, ou seja, brevar o desenvolvi-

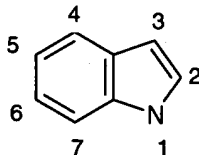
mento de um estado mórbido o de seus sintomas clínicos; ou

(iii) o alívio do estado mórbido, ou seja, causar uma regressão temporária ou permanente do estado mórbido ou dos seus sintomas clínicos.

Os termos "tratando", "colocando em contato" e "reagindo", quando em se tratando de reações químicas, se referem à adição ou mistura de dois ou mais reagentes sob as condições apropriadas a fim de produzir os produtos indicados e/ou desejados. Deve-se levar em consideração que a reação que gera o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que tenham sido inicialmente colocados em contato, isto é, pode haver um ou mais intermediários produzidos na mistura que por fim levem a formação do produto indicado e/ou desejado.

Estruturas e Nomenclaturas

Em geral, a nomenclatura utilizada nesta aplicação se baseia no AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado do Instituto Beilstein para a geração sistemática de nomenclaturas de acordo com a IUPAC. As estruturas químicas aqui apresentadas foram preparadas através do ISIS[®] versão 2.2. Nas estruturas aqui representadas, qualquer valência aberta em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio indica a presença de um átomo de hidrogênio. Por conveniência, demonstra-se através da seguinte fórmula o sistema de numeração IUPAC das posições nos indóis representativos e compostos relacionados aqui descritos:



Sempre que apresentado um carbono quiral em uma estrutura química, pretende-se que todos os estereoisômeros associados a tal carbono quiral sejam abrangidos pela estrutura.

Todas as patentes e publicações aqui identificadas são aqui incorporadas como referência em sua totalidade.

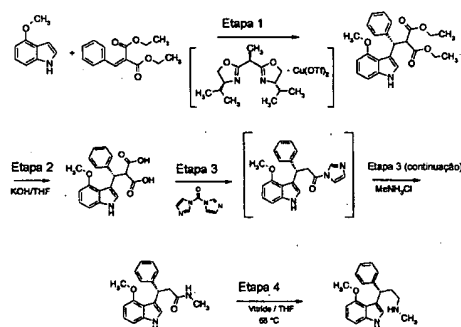
Os métodos da invenção serão compreendidos de forma mais plena através ao serem referenciados pelo Esquema A abaixo, no qual:

m varia de 0 a 4;

Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

todos os R são uma C₁₋₄alquila; e

- 5 todo R¹ é de forma independente: alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, nitro, hidroxialquila, heteroalquila, alcoxialquila, benzilóxi, cicloalcóxi, cicloalquilalcóxi, tienila opcionalmente substituída, pirazolila opcionalmente substituída, morfolinocarbonila, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; onde q é 0 ou 1, r varia de 0 a 2, R^f, R^g, e R^h são cada um independentemente um hidrogênio ou uma alquila, e cada Rⁱ é independentemente um hidrogênio, uma alquila, um hidróxi, ou alcóxi.
- 10



15 Esquema A

- Na etapa 1 do procedimento do esquema A, um indol opcionalmente substituído **a** é reagido com um arilmalonato **b** na presença de um catalisador quiral **c** gerado a partir de 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etano e cobre(II) trifluorometanossulfonato afim de formar um composto **d** de indol-malonato. Esta reação pode ser realizada sob condições oferecidas por um solvente polar aprótico, tal como na presença de um álcool tal como o sec-butanol. O composto **d** de indol-malonato é apresentado como um estereoisômero (S). Deve ser prontamente entendido que, caso se deseje, a quiralidade do catalisador de triflato de cobre pode ser alterada a fim de se oferecer o isômero (R).
- 20
- 25

O indol-malonato **d** é hidrolisado na etapa 2 a fim de se oferecer um composto **e** de ácido indol malônico. A reação da etapa 2 pode ser reali-

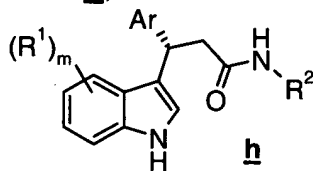
zada através do tratamento do malonato d com uma base, tal como o KOH, o NaOH ou similares, sob as condições oferecidas por um solvente polar prótico. Um dos sistemas solventes preferidos para o etapa 2 é uma mistura de tetrahidrofurano e água, com KOH usado como base.

5 Na etapa 3, o composto e de ácido indol malônico é tratado com diimidazol-1-il-metanona (carbonil diimidazol), para se formar um composto f de imidazolona. Em muitas modalidades desta invenção o composto f de imidazolona não precisa ser isolado, podendo se acrescentar uma alquilamina g diretamente à mistura em reação, seguindo a diimidazol-1-il-metanona, 10 a fim de se obter um composto h de indol propionamida. A(s) reação ou reações da etapa 3 pode(m) ser realizada(s) sob as condições oferecidas por solventes polares apróticos, tal como o diclorometano. Em certas modalidades desta invenção pode se utilizar como catalisador uma trialkilamina como a diisopropiletilamina.

15 Na etapa 4, a indol propionamida h é sujeita a hidrogenação/redução a fim de se reduzir o grupo carbonila da propionamida h a um metileno e, desta forma, se obter um aminopropilindol i. A reação da etapa 4 pode ser realizada sob as condições oferecidas por solventes polares apróticos, tal como no tetrahidrofurano. Em várias modalidades desta invenção, 20 pode-se utilizar um reagente liberador de hidrogênio como o vitride (sódio dihidro-bis-2-metoxietóxi) aluminato) para a hidrogenação na etapa 4. Em outras modalidades desta invenção, pode-se utilizar um agente redutores como o hidrito de lítio alumínio. Ainda em outras modalidades desta invenção, a hidrogenação da etapa 4 pode ser alcançada através da utilização de um 25 catalisador de paládio ou platina na presença de gás hidrogênio.

Em conformidade, em certas modalidades, o método desta invenção envolve:

a hidrogenação de um composto de indol propionamida de fórmula h,



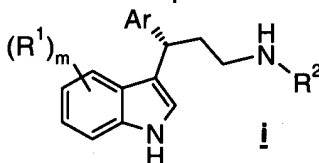
m varia de 0 a 4;

Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

5 cada R^1 é de forma independente um alcóxi, um ciano, uma alquila, um halo, $-S(O)_rR^a$; ou $-C(=O)NR^bR^c$ onde r é um número inteiro entre 0 e 2, e R^a , R^b e R^c são independentemente um hidrogênio ou uma alquila; e

R^2 é uma alquila;

com vitride, a fim de se formar um composto aminopropilindol de fórmula i.



10

Em certas modalidades desta invenção, m é 0, 1 ou 2 e cada R^1 é independentemente alcóxi, halo ou ciano

Em certas modalidades desta invenção, m é 1 e R^1 é um alcóxi, um halo ou um ciano.

15

Em certas modalidades desta invenção, m é 1 e R^1 é um metóxi.

Em certas modalidades desta invenção, Ar é uma fenila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades desta invenção, R^2 é uma metila.

20 Em certas modalidades desta invenção, m é 1 e R^1 está situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

Em certas modalidades desta invenção, m é 1 e R^1 é um alcóxi, um halo ou um ciano situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

Em certas modalidades desta invenção, m é 1, R^1 é um metóxi situado na posição 4 do sistema anelar indólico, e R^2 é uma metila.

25

Em certas modalidades desta invenção, a hidrogenação da indol propionamida h pode ser realizada sob as condições oferecidas por solventes polares apróticos. Preferencialmente, a hidrogenação da indol propionamida h é realizada no tetrahidrofurano.

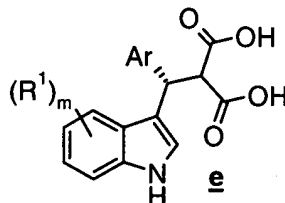
30 Em certas modalidades desta invenção, a hidrogenação da indol propionamida h pode ser realizada através da utilização do vitride como a-

gente de hidrogenação/redução.

Em muitas das suas modalidades, o método da invenção pode envolver ainda:

o tratamento de um composto de ácido indol malônico de fórmula

5 la e



no qual m, R¹ e Ar são conforme aqui definidos,

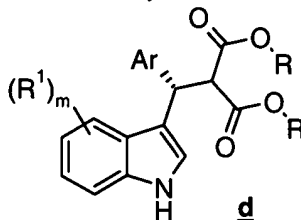
com a diimidazol-1-il-metanona, seguida por uma alquilamina R²NH₂ g a fim de se formar a indol propionamida de fórmula h.

10 Em certas modalidades desta invenção, o tratamento do ácido indol malônico e com diimidazol-1-il-metanona, seguida por uma alquilamina R²NH₂ g, pode ser realizado sob às condições oferecidas por solventes polares apróticos. Em uma modalidade preferida, o tratamento do ácido indol malônico e com a diimidazol-1-il-metanona, seguida por uma alquilamina

15 R²NH₂ g é realizada no diclorometano.

Em certas modalidades desta invenção, o tratamento do ácido indol malônico e com a diimidazol-1-il-metanona, seguida por uma alquilamina R²NH₂ g pode ser realizado na presença de um catalisador trialquilamina como a diisopropiletilamina.

20 Em certas modalidades, o método da invenção também envolve: a hidrolização de um composto de indol-malonato de fórmula d



na qual:

cada R é uma alquila, podendo ser a mesma ou diferente; e

25 m, R¹ e Ar são conforme aqui definidos,

a fim de se obter o composto e de ácido indol malônico.

Em certas modalidades desta invenção, a hidrolização do composto d de indol-malonato pode ser realizada em condições básicas.

Em certas modalidades desta invenção, a hidrolização do composto d de indol-malonato pode ser realizada na presença do KOH.

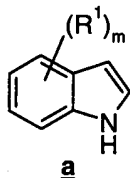
- 5 Em certas modalidades desta invenção, a hidrolização do composto d de indol-malonato pode ser realizada sob às condições oferecidas por solventes polares próticos.

- 10 Em certas modalidades desta invenção, a hidrolização do composto d de indol-malonato pode ser realizada na presença do sal de tetraacetato de etileno diamina.

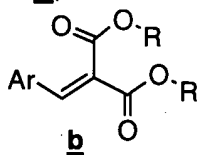
Em certas modalidades desta invenção, a hidrolização do composto d de indol-malonato pode ser realizada em uma mistura de tetrahidrofurano e água.

- 15 Em certas modalidades, o método da invenção pode também envolver:

a reação de um composto indólico de fórmula a,

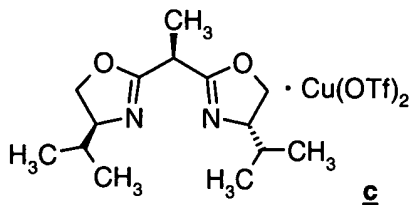


na qual m e R¹ são conforme aqui definidos,
com um aril-malonato de fórmula b,

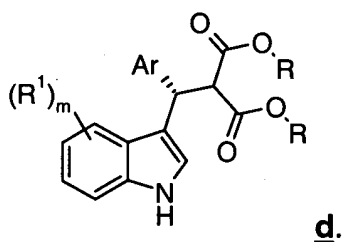


20

na qual Ar e R são conforme aqui definidos,
na presença de um catalisador triflato de cobre de fórmula c



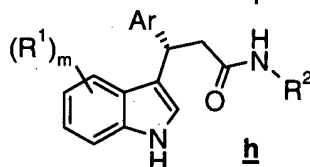
a fim de se obter um composto de indol-malonato de fórmula d



Em certas modalidades desta invenção, a reação do composto indólico de fórmula **a** com o aril-malonato de fórmula **b** na presença do catalisador **c** pode ser realizada sob as condições oferecidas por solventes polares próticos.

Em certas modalidades desta invenção, a reação do composto indólico de fórmula **a** com o aril-malonato de fórmula **b** na presença do catalisador **c** pode ser realizada em um solvente alcoólico. Um dos solventes preferidos é o 2-butanol.

A invenção também oferece compostos de fórmula **h**:



nos quais:

m varia de 0 a 4;

Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^1 é independentemente um alcóxi, um ciano, uma alquila, um halo, $-S(O)_rR^a$; ou $-C(=O)NR^bR^c$ onde r é um número inteiro de 0 a 2, e R^a , R^b , R^c são independentemente um hidrogênio ou uma alquila; e

R^2 é uma alquila;

sendo que, quando R^2 é metila, então m é diferente de 0, ou que, quando R^2 é metila, então Ar não é piridin-4-ila.

Os compostos de fórmula **h** são úteis na condição de intermediários nos métodos da invenção.

Em certa modalidade da fórmula **h**, m é 0, 1 ou 2 e cada R^1 é independentemente um alcóxi, um halo ou um ciano.

Em certas modalidades da fórmula **h**, m é 1 e R^1 é um alcóxi, um halo ou um ciano.

Em certas modalidades da fórmula h, m é 1 e R^1 é um metóxi.

Em certas modalidades da fórmula h, Ar é uma fenila opcionalmente substituída.

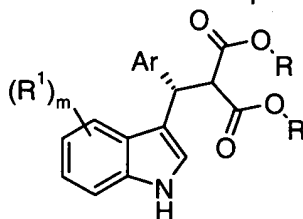
Em certas modalidades desta invenção, R^2 é metila.

5 Em certas modalidades da fórmula h, m é 1 e R^1 está situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

Em certas modalidades da fórmula h, m é 1 e R^1 é um alcóxi, um halo ou um ciano situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

10 Em certas modalidades da fórmula h, m é 1, R^1 é um metóxi situado na posição 4 do sistema anelar indólico, e R^2 é metila.

A invenção também oferece compostos de fórmula d:



nos quais:

m varia de 0 a 4;

15 Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

cada R é uma alquila, podendo ser a mesma ou diferente;

20 cada R^1 é independentemente um alcóxi, um ciano, uma alquila, um halo, $-S(O)_rR^a$; ou $-C(=O)NR^bR^c$ onde r é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^a , R^b , e R^c são independentemente um hidrogênio ou uma alquila.

Os compostos de fórmula d são úteis na condição de intermediários nos métodos da presente invenção.

Em certa modalidade da fórmula d, m é 0, 1 ou 2 e cada R^1 é independentemente um alcóxi, um halo ou um ciano.

25 Em certas modalidades da fórmula d, m é 1 e R^1 é um alcóxi, um halo ou um ciano.

Em certas modalidades da fórmula d, m é 1 e R^1 é um metóxi.

Em certas modalidades da fórmula d, Ar é uma fenila opcionalmente substituída.

Em certas modalidades da fórmula d, m é 1 e R¹ está situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

Em certas modalidades da fórmula d, m é 1 e R¹ é um alcóxi, um halo ou um ciano situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

- 5 Em certas modalidades da fórmula d, m é 1, R¹ é um metóxi situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

Em certas modalidades da fórmula d, cada R é independentemente metila ou etila. R é preferencialmente etila.

- 10 Sempre que quaisquer R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g ou R^h aqui forem uma alquila ou contenham um grupo alquila, tal alquila é preferencialmente alquila inferiores, isto é, C₁-C₆ alquila, e mais preferencialmente C₁-C₄ alquila.

- Os métodos em questão oferecem compostos que são úteis no tratamento de doenças e condições mórbidas associadas à neurotransmissão da serotonina e da norepinefrina. Tais doenças e condições incluem distúrbios ansiolíticos e depressivos, assim como a esquizofrenia e outras psicoses, as discinesias, vício em drogas, os distúrbios cognitivos, o Mal de Alzheimer, os distúrbios de déficit de atenção como o TDAH, comportamentos obsessivo-compulsivos, ataques de pânico, fobias sociais, distúrbios alimentares como a obesidade, a anorexia, a bulimia e a "compulsão alimentar", o estresse, a hiperglicemia, a hiperlipidemia, o diabetes dependente de não-insulina, distúrbios convulsivos como a epilepsia e o tratamento das condições associadas ao prejuízo neurológico resultado de acidente vascular cerebral, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesões cefálicas, hemorragias.
- 15
- 20
- 25

- Os métodos da invenção também oferecem compostos úteis para o tratamento dos distúrbios e dos estados mórbidos do trato urinário, tais como a incontinência urinária por esforço, a urgência urinária, a hipertrofia benigna da próstata (BPH), a prostatite, a hiper-reflexia do detrusor, a obstrução infravescial, a freqüência urinária, a noctúria, a urgência urinária, a bexiga hiperativa, a hipersensibilidade pélvica, a uretrite, a prostatodinia, a cistite e a hipersensibilidade idiopática da bexiga.
- 30

Os métodos da invenção também oferecem compostos com propriedades antiinflamatórias e/ou analgésicas *in vivo*, para os quais se espera, portanto, que sejam achadas utilidade para eles no tratamento de estados mórbidos associados às condições dolorosas relacionadas a uma ampla variedade de causas, incluindo, mas não se limitando a, dor inflamatória, a dor cirúrgica, a dor visceral, a dor de dente, as cólicas menstruais, a dor central, a dor por queimadura, a enxaqueca e a dor de cabeça em salvas, a lesão de nervos, as neurites, as neuralgias, o envenenamento, as lesões isquêmicas, a cistite intersticial, a dor por câncer, a dor por infecção bacteriana, parasítica e viral, os danos pós-traumáticos (incluindo fraturas e lesões esportivas) e as dores associadas aos distúrbios funcionais do intestino tal como a síndrome do intestino irritável.

Outros compostos úteis que possam ser preparados através da utilização dos métodos da invenção são descritos no U.S. Patent Application Ser. No. 11/142.076 preenchido em 1º de dezembro de 2005, aqui incorporada como referência.

Administração e Composição Farmacêutica

Os compostos preparados através dos métodos da invenção podem ser utilizados em composições farmacêuticas contendo pelo menos um de tais compostos ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente outro ingrediente terapêutico e/ou profilático.

Em geral, os compostos preparados de acordo com os métodos da invenção serão administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz através de quaisquer modos aceitáveis de administração por agentes que servem a aplicações similares. As faixas adequadas às dosagens são de tipicamente 1-500mg diárias, preferivelmente 1-100 mg diárias, e mais preferivelmente 1-30 mg diárias, dependendo de uma série de fatores tal como a severidade da doença a ser tratada, a idade e o estado de saúde relativo do sujeito, a potência do composto utilizado, a via e a forma de administração, a indicação para qual se dirige a administração, e as preferências e experiências dos profissionais médicos envolvidos. Aqueles versados

na técnica na ciência de tratar tais doenças serão capazes de, sem experimentações desnecessárias, e dependendo apenas do seu conhecimento pessoal e da descrição neste pedido de patente, para determinar a quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para
5 uma dada doença.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser administrados como formulações farmacêuticas, incluindo aquelas adequadas à administração oral (incluindo a bucal e a sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo a intramuscular, a intra-arterial, a intratecal, a subcutânea e a intravenosa) ou em uma forma adequada à administração através da inalação ou insuflação. A maneira preferida de administração é geralmente a oral utilizando uma dosagem diária conveniente que possa ser ajustada de acordo com o grau de aflição.
10

Um composto ou mais de um composto fabricado através dos métodos da invenção, em conjunção com um ou mais adjuvantes, veículos, ou diluentes, podem ser moldados na forma de doses unitárias e composições farmacêuticas. As formas de dosagem unitária e composições farmacêuticas podem encerrar ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e as formas de doses unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo proporcional a faixa de dosagem diária a ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como formas sólidas, tal como comprimidos ou cápsulas; semi-sólidas, tal como pós e formulações de liberação sustentada; ou líquidas, tal como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas para o uso oral; ou na forma de supositórios para a administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para o uso parenteral. As formulações contendo em torno de um (1) miligrama de ingrediente ativo ou, mais amplamente, de em torno de 0,01 a em torno de cem (100) miligramas, são formas de doses unitárias representativas adequadas em conformidade.
15
20
25
30

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados em uma ampla gama de formas de administração oral.

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem podem envolver um ou mais compostos da presente invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como componente ativo. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem tanto ser sólidos quanto líquidos. As preparações na forma

5 sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, cachets, supositórios, e granulados dispersos. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também atuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservativos, agentes desintegrantes do comprimido ou como material de encapsulamento. Com

10 relação aos pós, o veículo é geralmente um sólido finamente dividido que se mistura ao componente ativo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente ativo geralmente se encontra misturado ao veículo tendo necessariamente propriedades ligantes em proporção adequada e compactado na forma e no tamanho desejado. Os pós e os comprimidos contêm preferivel-

15 mente de em torno de um (1) a em torno de setenta (70) por cento do composto ativo. Veículos adequados incluem, porém não se limitam a, o carbonato de magnésio, o estearato de magnésio, o talco, o açúcar, a lactose, a pectina, a dextrina, o amido, a gelatina, o tragacanto, a metilcelulose, a carboximetilcelulose sódica, a cera de baixo ponto de fusão, a manteiga de cacau e similares. Pretende-se que o termo "preparação" se refira a formula-

20 ção do composto ativo com materiais encapsulantes como veículos, oferecendo uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem veículos, está envolto por um veículo em associação com ele. Similarmente, os cachets e as pastilhas estão incluídas. Os comprimidos, os pós, as cápsulas, as pílu-

25 las, os cachets, e as pastilhas podem ser formas sólidas para a administração oral.

Outras formas adequadas à administração oral incluem as preparações em forma líquida, tal como as emulsões, os xaropes, os elixires, as soluções aquosas, as suspensões aquosas, ou as preparações em forma

30 sólida destinadas à conversão em forma líquida imediatamente antes do uso. As emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções aquosas de propileno glicol, ou podem conter agentes emulsificantes,

como por exemplo, a lecitina, o monooleato sorbitano ou a acácia. As soluções aquosas podem ser preparadas através da dissolução de um componente ativo em água e da adição de corantes, aromatizantes, estabilizantes e agentes espessantes adequados. As suspensões aquosas podem ser preparadas através da dispersão de um componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas as sintéticas ou naturais, as resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e outros agentes suspensivos bem conhecidos. As preparações em forma sólida incluem as soluções, as suspensões e as emulsões, e podem conter em adição ao componente ativo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes naturais ou artificiais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes e similares.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados para a administração parenteral (por exemplo, por injeção em bolo ou por infusão contínua) e podem ser apresentados na forma de doses unitárias em ampolas, seringas cheias, infusões de pequeno volume ou em receptáculos para múltiplas doses com a adição de conservantes. As composições podem receber tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquoso. Os exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos oleosos não aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, etiloleato), e podem conter agentes formulatórios tais como os conservantes, umectantes, emulsificantes ou agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de um pó, obtida através do isolamento asséptico do sólido estéril ou da liofilização da solução, para a reconstituição com um veículo adequado imediatamente antes do uso, como por exemplo, com água esterilizada livre de pirogêneos.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados para a administração tópica na epiderme na forma de ungüentos, cremes ou loções, ou como adesivos transdérmicos. Os cremes

e os ungüentos podem, por exemplo, ser formulados com bases aquosas ou oleosas com a adição de agentes espessantes e/ou gelatinosos adequados. As loções podem ser formuladas com bases aquosas ou oleosas e geralmente irão conter também um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes colorantes. As formulações adequadas para a administração tópica na boca incluem balas contendo agentes ativos em uma base flavorizada, habitualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas contendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e enxaguantes bucais contendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados para a administração na forma de supositórios. Uma cera com baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos graxos ou manteiga de cacau, é primeiro derretida e o componente ativo é disperso de forma homogênea, por exemplo, mexendo-se a mistura. A mistura homogênea fundida é então envasada em moldes de tamanhos convenientes, deixada em repouso para resfriar, solidificando-se.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados para a administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas ou *sprays* contendo em adição ao ingrediente ativo, os veículos dos quais se sabe serem apropriados para tal.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção podem ser formulados para a administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente na cavidade nasal por meios convencionais, como por exemplo, com um conta-gotas, uma pipeta ou com um *spray*. As formulações podem ser oferecidas na forma de doses unitárias ou múltiplas. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser realizado pelo paciente ao administrar um volume apropriado e predeterminado da solução ou suspensão. No caso do *spray*, isto pode ser feito, por exemplo, através de uma bomba pulverizadora com regulação da dose.

Os compostos fabricados através dos métodos da invenção po-

dem ser formulados para serem administrados por aerossol, particularmente no trato respiratório e inclusive para administração intra-nasal. O composto normalmente terá partículas de pequeno tamanho, por exemplo, da ordem de cinco (5) microns ou menos. Tal tamanho de partículas pode ser obtido

5 através de métodos conhecidos, como, por exemplo, a micronização. O ingrediente ativo é oferecido em um recipiente pressurizado com um propulsor adequado, tal como o clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, o diclorodifluorometano, o triclorofluorometano, ou o diclorotetrafluoroetano, ou o dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerossol também pode conveniente-

10 mente conter um tensoativo tal como a lecitina. A dose do fármaco pode ser controlada através de uma válvula de medição. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser oferecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura em pó do composto em uma base em pó adequada, tal como a lactose, o amido, derivados de amido como a hidroxipropilmetil celulose e a

15 polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó formará um gel na cavidade nasal. As composições em pó podem ser apresentadas na forma de doses unitárias, como, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou embalagens blisters dos quais o pó pode ser administrado através de um inalador.

20 Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para a administração com liberação contínua ou controlada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de aplicação subcutânea ou transdérmica do fármaco. Estes sistemas de distribuição são vanta-

25 josos quando se faz necessária a contínua liberação do composto e quando a aderência do paciente a um regime de tratamento é crucial. Os compostos nos sistemas de aplicação transdérmica estão freqüentemente ligados a uma base adesiva sólida. O composto de interesse também pode ser combinado a um agente estimulante da penetração, como, por exemplo, Azona (1-

30 dodecilazacicloheptano-2-ona). Os sistemas de liberação contínua são inseridos de forma subcutânea na camada subdérmica através de uma cirurgia ou de uma injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em

uma membrana lipídica solúvel, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável como, por exemplo, o ácido polilático.

As preparações farmacêuticas estão preferencialmente na forma de doses unitárias. Em tais formas, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. As formas unitárias podem ser uma preparação embalada; o receptáculo contendo quantidades discretas da preparação, tal como comprimidos empacotados, cápsulas, e formas em pó dentro de frascos ou ampolas. Ainda, as doses unitárias podem ser cápsulas, comprimidos, cachet, ou pastilhas propriamente ditas, ou podem ser um número apropriado destas formas em combinação em uma única forma.

Outros veículos farmacêuticos adequados e as suas formulações são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, publicado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pennsylvania. Abaixo são descritas formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção.

Exemplos

As seguintes preparações e exemplos são oferecidos a fim de permitir àqueles versados na técnica que compreendam mais claramente e que pratiquem a presente invenção. Estes não devem ser considerados como limitadores do escopo da invenção, mas meramente como exemplos ilustrativos e representativos da mesma. As seguintes abreviações podem poderão ser utilizadas nos exemplos.

ABREVIACÕES

25	DCM	diclorometano/ cloreto de metileno
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
30	cg	cromatografia gasosa
	HMPA	hexametilfosforamida
	CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência

AmCPB	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
MeCN	acetonitrila
NMP	N-metilpirrolidinona
TEA	triethylamina
5 THF	tetrahidrofurano
LDA	lítio-diisopropilamina
CDD	cromatografia em camada delgada

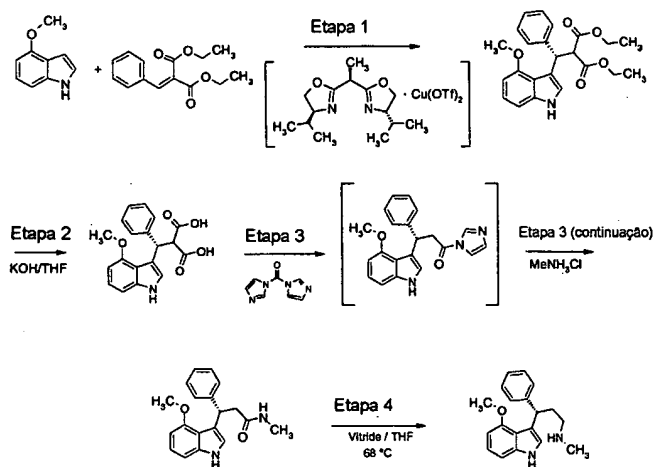
Preparação 1

10 Bis-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol)-metano Cu(OTf)₂ Preparação do Complexo Catalisador

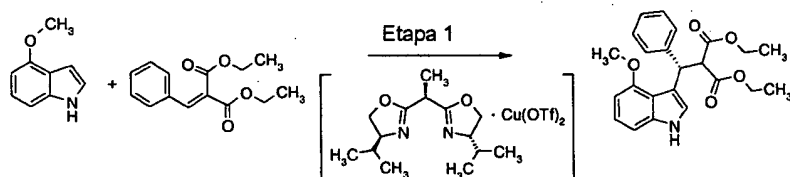
Adicionou-se triflato de cobre (II) (614,9 g) e 2-butanol (35 L) a um reator de 100 L. A mistura foi mexida por 20 minutos a uma temperatura de 35°C. A mistura foi então resfriada até 24°C e mexida por mais 20 minutos. Uma solução do ligante i-PrBOX (gerada a partir de 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etano e trifluorometanossulfonato de cobre (II), 686,4 g, conforme descrito em Chem. Comm. 2004, p. 432) em 2-butanol (2 L) foi acrescentada, seguida por 3 L de 2-butanol que foi utilizado para lavar o frasco contendo a solução do ligante. O complexo catalisador foi mexido por 30 minutos a 24°C antes de ser utilizado na amostra abaixo.

20 Exemplo 1

O processo sintético deste exemplo é delineado no Esquema B.



Etapa 1 2-[(S)-(4-Metóxi-1H-indol-3-ila)-fenil-metil]-ácido malônico dietiléster



Um reator de 200 L sob uma atmosfera de N₂ foi carregado com 4-metoxiindol (5 kg) e 2-butanol (20 L). O complexo catalisador pré-formado 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etano Cu(OTf)₂ da preparação 1 acima foi acrescentado ao reator, e a linha de transferência do catalisador foi lavada com 2-butanol (5 L), que também foi adicionado no reator. O reator foi resfriado até -15°C, e foi acrescentado malonato de dietilbenzilideno (9,28 kg) durante um período de 30 minutos, e a linha de transferência foi lavada com 2-butanol, que foi adicionado no reator. A reação foi mexida ao longo da

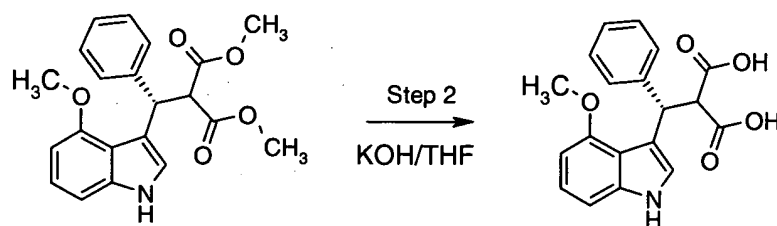
10 noite a uma temperatura de -10°C. Foi retirada uma alíquota de 10 ml que foi sujeitada a CLAE, a qual apontou a presença de menos de 1,5% do 4-metoxiindol inicial, indicando que a reação foi completa. Os conteúdos do reator foram então aquecidos a uma temperatura de 0°C e se acrescentou água (60 L). A mistura da reação foi mexida por uma hora, depois tendo se

15 permitido que se aquecesse até uma temperatura de 5°C, por cuja duração se formou por precipitação cristais de ácido de dietil éster 2-[(S)-(4-metóxi-1*H*-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico. Os cristais foram então coletados através da filtragem em um filtro Rosenmund e lavados com uma mistura de 1:1 de etanol e água. Os cristais esbranquiçado (cor de marfim) foram então seca-

20 dos a uma temperatura de em torno de 70°C por 24 horas, gerando 12,085 kg de ácido de dietil éster 2-[(S)-(4-metóxi-1*H*-indol-3-ila)-fenil-metil]-malônico (rendimento de 90,0%). ¹H RMN (CDCl₃ a 57°C) delta: 0,950 (t, 3H, J = 7,11 Hz), 0,987 (t, 3H, J = 7,11 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,96 (m, 4H), 4,29 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,01 (bs, 1H). Mp = 134-136°C.

25

Etapa 2 ácido 2-[(S)-(4-Metóxi-1*H*-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico



Um reator de 200 L sob uma atmosfera de N₂ foi carregado com ácido de dietil éster 2-[(S)-(4-metóxi-1*H*-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico (12 kg) e THF (53 kg). Uma solução de decahidrato de EDTA tetrassódico (8 kg) em 20 L de água de torneira fria foi preparada separadamente, sendo

5 kg) em 20 L de água de torneira fria foi preparada separadamente, sendo balanceada para a dissolução do sólido. Metade da solução de decahidrato de EDTA tetrassódico foi adicionada ao reator, e a mistura foi agitada por 10 minutos. Permitiu-se que as camadas se separassem por 20 minutos, e a fase aquosa foi drenada. O restante da solução de decahidrato de EDTA

10 tetrassódico foi adicionado ao reator e a mistura foi agitada por 10 minutos antes que se permitisse que as fases se separassem ao longo de 20 minutos. A fase aquosa foi drenada, e se adicionou uma solução aquosa saturada de NaCl (14,4 kg) ao reator. A mistura foi agitada por cinco minutos, depois dos quais se permitiu que as fases se separassem durante mais 20 minutos.

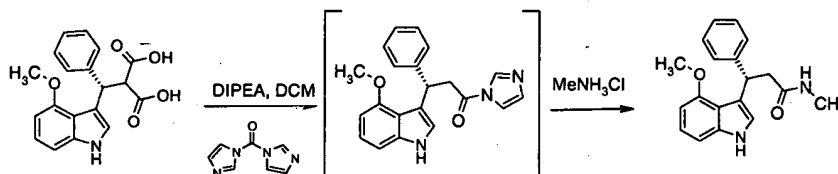
15 A fase aquosa foi drenada do reator e se adicionou água de torneira fria (55L) ao reator e à agitação. Acrescentou-se KOH (50% em peso, 27,2 kg), e se configurou o reator para refluxo. A mistura foi aquecida a uma temperatura de 60-65°C (temperatura da camisa de aquecimento) ao longo da noite. Se retirou uma alíquota de 10 mL da mistura da reação, e a CLAE mostrou

20 que as quantidades de material de partida e monoéster foram inferiores a 2%. A mistura da reação foi então resfriada para 22°C e se acrescentou tolueno (52 kg) a ela, os conteúdos foram agitados por 5 minutos e então se permitiu que as camadas se separassem. A camada aquosa do produto foi separada, combinada a isopropanol (37,9 kg), e então acidificada com HCl

25 concentrado (41,4 kg). Durante a adição, a mistura foi resfriada e mexida a fim de se manter a temperatura interna do reator abaixo de 30°C. O produto se precipitou lentamente da solução. Uma vez que fora formada uma pasta fluida espessa, água de torneira fria (72 L) foi acrescentada, a temperatura da camisa do reator foi programada para 5°C, e a pasta fluida foi envelheci-

da por uma hora. A mistura foi filtrada em um filtro Rosenmund e o sólido coletado foi lavado duas vezes com água de torneira fria (50 L). O produto foi secado em um forno a vácuo a 70°C com um vazamento de N₂ bleed para se obter um sólido cristalino esbranquiçado de ácido 2-[(S)-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico (8,772 kg, rendimento de 86%). ¹H RMN (CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 4,28 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 5,43 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 6,35 (dd, 1H, J = 1,08 Hz, J = 7,41), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,37 (m, 2H). Mp = 155-157°C.

Etapa 3 (S)-3-(4-Metóxi-1H-indol-3-ila)-N-metila-3-fenila-propionamida



10

Um reator de 200 L sob uma atmosfera de N₂ foi carregado com ácido 2-[(S)-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico (8,0 kg) e cloreto de metileno (53 kg). Diisopropiletil amina (3,35 kg) foi acrescentada lentamente para que a temperatura interna do reator não excedesse 30°C, e a linha de adição foi lavada para dentro do reator com cloreto de metileno (1 kg). A mistura foi mexida por 15 minutos, e então se acrescentou carbonil diimidazol (4,01 kg). Foi liberado CO₂ durante a adição, e a taxa de adição foi controlada para limitar a formação de espuma durante a liberação gasosa de CO₂. A mistura foi mexida a 22°C por uma hora. Uma alíquota de 10 mL do conteúdo do reatores foi sujeitada a CLAE, que mostrou que mais de 95% do material de partida de ácido 2-[(S)-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malônico havia se convertido em (S)-1-imidazol-1-il-3-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-3-fenila-propano-1-ona (não isolada). Acrescentou-se cloridrato de metilamina (2,04 kg), e os conteúdos do reator foram mexidos a 22°C ao longo da noite. Retirou-se uma alíquota de 10 mL dos conteúdos do reator, sobre a qual a CLAE indicou a completude (<1% de (S)-1-imidazol-1-il-3-(4-metóxi-1H-indol-3-ila)-3-fenila-propano-1-ona) da reação. Se acrescentou água de torneira fria (64 L), seguida por isopropil-álcool (8,2 kg). O reator foi programado para destilação atmosférica, e a camisa do reator foi aquecido até 85°C, tendo se removido o cloreto de metileno através da destilação até que

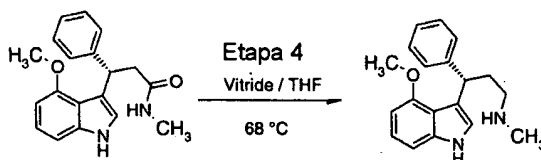
25

20

30

a temperatura de invólucro do reator alcançasse 70°C. O reator foi resfriado gradualmente até a temperatura de 22°C e a pasta fluida resultante foi mexida por uma hora. O produto foi filtrado em um filtro Nutsche, e o sólido coletado foi lavado com água e isopropil álcool (1:1) e secado a 70°C a fim de se obter um sólido cristalino esbranquiçado de (S)-3-(4-metóxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-3-fenil-propionamida, (7,094 kg, rendimento de 98%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,48 (d, 3H, J = 4,56 Hz), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,05 (t, 1H, J = 7,95 Hz), 6,34 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,75 (bq, 1H, J = 4,56 Hz), 10,8 (bs, 1H). Mp = 178-181°C

10 Etapa 4 [(S)-3-(4-metóxi-1*H*-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina



Um reator de 200 L sob uma atmosfera de N₂ foi carregado com (S)-3-(4-metóxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-3-fenil-propionamida (7,09 kg) e THF (63 kg), e a mistura foi mexida enquanto resfriava até uma temperatura de 5°C. Ao longo de 1,5 horas se acrescentou. Vitride (aluminato de sódio-dihidro-bis-2-metoxietóxi), 17,85 kg), por cuja duração foi segregado H₂. A adição foi controlada a fim de se evitar a formação excessiva de espuma e para permitir que a temperatura interna do reator permanecesse abaixo de 15°C. Depois de completa a adição do Vitride, a temperatura do reator foi elevada para 50°C. Após uma hora a 50°C, o reator foi aquecido para refluxo (68°C) por 2 horas. Retirou-se uma líquota de 10 mL dos conteúdos do reator que foi submetida a CLAE, a qual indicou a presença de <3% do material de partida propionamida. Permitiu-se que a reação se resfriasse até a temperatura ambiente ao longo da noite sob uma atmosfera de N₂.

25 Um segundo reator de 200 L foi carregado com sal de Rochelle (58,3 kg) e água de torneira (58,3 L). A mistura foi mexida a 30-40°C até que todos os sólidos se dissolvessem. A mistura foi então resfriada a 15°C. Os conteúdos do primeiro reator foram lentamente adicionados à solução de sal de Rochelle sob atmosfera corrente de N₂, por cuja duração foi segregado

gás hidrogênio. Permitiu-se que a mistura da reação extinguida se separasse e a camada aquosa foi removida. A camada aquosa foi separada com acetato de etila (64 kg), e a camada aquosa foi drenada. As camadas de acetato de etila e THF foram combinadas e lavadas duas vezes com água de torneira (28,4 kg). As fases foram separadas e o solvente foi destilado da camada orgânica a uma pressão atmosférica até que a temperatura do reator alcançasse 78°C. Se acrescentou o acetato de etila (53 L) a fim de obter uma mistura de 7,5 para 1 de acetato de etila para o produto. A destilação continuou até que a temperatura do reator alcançasse novamente os 78°C.

10 O reator foi então resfriado até 10°C ao longo de 10 horas, e se adicionou heptano. A temperatura do reator foi mantida a 10°C por 2 horas, e então o precipitado resultante foi coletado através da filtração com um filtro Rosemund. O sólido coletado foi lavado com acetato de etila/heptano (6,4 kg/9,7kg) e secado sob um fluxo de nitrogênio e a vácuo a 70°C, obtendo-se

15 4,8030 kg de sólido cristalino esbranquiçado de 4 [(S)-3-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (rendimento de 72,3%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,97-2,08 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,31-2,44 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,58 (t, 1H, J = 8,07), 6,35 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 10,9 (bs, 1H). Mp = 134-137°C. $\alpha_D^{25} = 62^\circ$ (c = 10 mg/mL).

20 Exemplo 2

O Rastreamento de Antagonistas do Transportador de Serotonina Humano (hSERT) Usando o *Scintillation Proximity Assay* (SPA- "Ensaio de Cintilação por Proximidade")

O ensaio neste exemplo foi utilizado para determinar a afinidade dos ligantes no transportador hSERT através da competição com o [³H]-Citalopram.

O ensaio de cintilação por proximidade (SPA) trabalha trazendo os radioligantes para perto do cintilante para estimular a emissão de luz. Neste ensaio, as membranas contendo o receptor foram previamente acopladas com as contas do SPA, e foi medida a ligação do radioligante apropriado ao transportador. A emissão de luz foi proporcional à quantidade de radioligantes ativos. Os radioligantes inativos não produziram qualquer sinal

como resultado da proximidade distante em relação ao cintilante (pouca transferência de energia).

As células HEK-293 (Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. **1997**, 30, 249-258) expressando de forma estável o hSERT recombinante foram mantidas com uma solução (DMEM alta glicose com 10% FBS, 300 μ g/ml G418 e 2 mM L-Glutamina) e incubadas a 37°C com 5% CO₂. As células foram liberadas dos frascos de cultura através da utilização de PBS por 1-2 minutos. As células foram subsequentemente centrifugadas a 9.806,65 m/s² (1000 g's por 5 minutos) e ressuspensas em PBS antes de serem utilizadas na preparação das membranas.

As membranas celulares foram preparadas através da utilização de uma preparação tampão da membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). As membranas celulares foram homogeneizadas a partir de um único cubo (7,5x10⁹ células no total). As células foram homogeneizadas através da utilização de um Polytron (programação média para uma rajada de 4 segundos). O homogenato foi então centrifugado a 48.000xg por 15 minutos, o sobrenadante foi subsequentemente removido e descartado, e o pélete foi ressuspenso em um tampão fresco. Após uma segunda centrifugação, o pélete foi novamente homogeneizado e trazido a um volume final determinado durante o ensaio. Tipicamente, as porções membranosas foram separadas em 3mg/ml (p:v) e armazenadas a -80°C.

Para a determinação do IC₅₀/K_i do ensaio de cintilação por proximidade, foram utilizados tampões de 50 mM Tris-HCl e 300 mM NaCl, (pH 7,4). Os compostos da invenção foram diluídos de 10 mM a 0,1 nM FAC (10 pontos na curva, diluição log total/meio log) através de um Beckman Biomek 2000 usando um protocolo de diluição seriada. Os compostos do teste foram então transferidos (20 μ l/cavidade) e o radioligante [³H]-Citalopram foi acrescentado a 50 μ l/cavidade. A membrana e as contas foram preparadas em uma razão de 10 μ g: 0,7 mg, com contas 0,7 mg PVT-WGA Amersham (Cat n° RPQ0282V) adicionadas para cada cavidade. Foi adicionado 130 μ l da membrana: mistura com as contas à lâmina do ensaio. Permitiu-se então que as misturas repousassem em temperatura ambiente por uma hora, e

- então foram contadas em um Packard TopCount LCS, um protocolo genérico de contagem do Ensaio de Cintilação por Proximidade com as seguintes programações (Faixa Energética: baixa, Modo de Eficiência: Normal, Região A: 1,50-35,00, Região B: 1,50-256,00, Tempo de Contagem (min.): 0,40, Subtração de Fundo: nenhuma, Correção da Meia-Vida: não, Indicador de Abafamento: tSIS, subtração do espaço vazio do Mapa da Lâmina: Não, redução da Interferência: desligado).

- O percentual de inibição foi calculado para cada composto testado [(contagem do composto por minuto (CPM) à concentração máxima-não-específica da CPM)/CPM Total* 100]. A produção da inibição percentual em 50% pela concentração (a IC₅₀) foi mensurada através da utilização de uma técnica interativa de adequação de curvas não lineares com Activity Base/Xlfit através da seguinte equação:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \text{min}$$

- onde max = ligação total, min = a ligação não específica, x = concentração (M) do composto testado e n = declive da curva. A constante de dissociação da inibição (K_i) de cada composto foi determinada em conformidade com o método Cheng-Prusoff e então convertida em um logaritmo negativo (pK_i) do K_i.

- Através da utilização do procedimento acima, verificou-se que os compostos preparados pelos métodos da invenção apresentaram afinidade com o transportador de serotonina humano. Por exemplo, o [3-(4-metóxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metila-amina exibiu um IC₅₀ de aproximadamente 8,90 no ensaio acima descrito.

Exemplo 3

Rastreando compostos ativos no Transportador de Norepinefrina Humano (hNET) através do Ensaio de Cintilação por Proximidade (SPA)

- Este ensaio foi utilizado para determinar a afinidade dos ligantes pelo hNET através da competição com a [³H]-Nisoxetina. Assim como no ensaio do hSERT no exemplo acima, as membranas contendo receptores foram previamente acopladas com as contas do SPA e foi mensurada a liga-

ção do radioligante-apropriado ao transportador. A emissão de luz foi proporcional a quantidade de ligação do radioligante, sendo que os radioligantes não ligados não produziram sinal.

As células HEK-293 (Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. **1997**, 30, 249-258) expressando de forma estável a hNET recombinante (Clone: HEK-hNET n°2) foram mantidas em meio (DMEM de alta glicose com 10% FBS, 300 µg/ml G418 e 2 mM L-Glutamina) e incubadas a 37 °C com 5% CO₂. As células foram liberadas dos frascos da cultura através da utilização de PBS por de 1-2 minutos. As células foram subsequentemente centrifugadas a 9.806,65 m/s (1000 g's) por 5 minutos e ressuspensas em PBS antes de serem utilizadas na preparação das membranas. As membranas celulares foram preparadas através da utilização de uma preparação tampão da membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). As membranas celulares foram homogeneizadas a partir de um único cubo (7,5x10⁹ células no total). As células foram homogeneizadas através da utilização de um Polytron (programação média para uma rajada de 4 segundos). O homogenato foi então centrifugado a 48.000xg por 15 minutos, o sobrenadante foi subsequentemente removido e descartado, e o pélete foi ressuspenso em um tampão fresco. Após uma segunda centrifugação, o pélete foi novamente homogeneizado e trazido a um volume final determinado durante o ensaio. Tipicamente, porções membranosas foram separadas em 3-6mg/ml (p:v) e armazenadas a -80°C. Foram utilizados na determinação do IC₅₀/K_i no Ensaio de cintilação por proximidade o radioligante ³[H]Nisoxetina (Amersham Cat. n° TRK942 ou Perkin Elmer Cat. n° NET1084, atividade específica: 70-87 Ci/mmol, concentração do material: 1,22e-5 M, concentração final: 8,25e-9 M), e tampões de 50 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl, (pH 7,4). Os compostos da invenção foram diluídos de 10 mM a 0.1 nM FAC (10 pontos na curva, diluição log total/meio log) através de um Beckman Biomek 2000 usando um protocolo de diluição seriada. Os compostos do teste foram então transferidos (20 µl/cavidade) e o radioligante ³[H]-Citalopram foi acrescentado a 50 µl/cavidade. A membrana e as contas foram preparadas em uma razão de 10 µg : 0,7 mg, com contas 0,7 mg PVT-WGA Amersham (Catn° RPQ0282V) adicionadas para cada cavi-

dade. Foi adicionado 130 μ l da membrana: mistura com as contas à lâmina do ensaio. Permitiu-se então que as misturas repousassem em temperatura ambiente por uma hora, e então foram contadas em um Packard TopCount LCS, um protocolo genérico de contagem do Ensaio de Cintilação por Proximidade com as seguintes programações (Faixa Energética: baixa, Modo de Eficiência: Normal, Região A: 1,50-35,00, Região B: 1,50-256,00, Tempo de Contagem (min.): 0,40, Subtração de Fundo: nenhuma, Correção da Meia-Vida: não, Indicador de Abafamento: tSIS, subtração do espaço vazio do Mapa da Lâmina: Não, redução da Interferência: desligado).

- 10 O percentual de inibição foi calculado para cada composto testado [(contagem do composto por minuto (CPM) à concentração máxima não-específica da CPM)/CPM Total* 100]. A produção da inibição percentual em 50% pela concentração (a IC₅₀) foi mensurada através da utilização de uma técnica interativa de adequação de curvas não lineares com Activity Base/Xlfit através da seguinte equação:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \text{min}$$

- onde max = ligação total, min = a ligação não específica, x = concentração (M) do composto testado e n = declive da curva. A constante de dissociação da inibição (K_i) de cada composto foi determinada em conformidade com o método Cheng-Prusoff e então convertida em um logarítmo negativo (pK_i) do K_i.

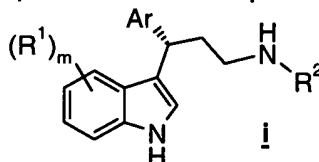
- 25 Através da utilização do procedimento acima, verificou-se que os compostos preparados pelos métodos da invenção apresentaram afinidade pelo transportador de norepinefrina humano. Por exemplo, o [3-(4-Metóxi-1H-indol-3-ila)-3-fenila-propila]-metila-amina exibiu um IC₅₀ de aproximadamente 8,19 no ensaio acima.

- 30 Enquanto a presente invenção foi descrita com referência às modalidades específicas da mesma, aqueles versados na ciência envolvida no processo devem compreender que várias alterações podem ser realizadas e equivalentes podem ser substituídos sem que se afaste do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Além disto, muitas modificações podem ser

feitas a fim de adaptar uma situação, material, composição de matéria, processo, etapa ou etapas de um processo em particular ao espírito e escopo objetivo da presente invenção. Pretende-se que todas tais modificações estejam dentro do escopo das reivindicações anexadas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o preparo de um composto de fórmula i:



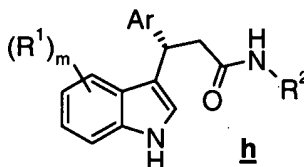
na qual:

5 m varia de 0 a 4;

Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

10 cada R¹ é independentemente um alcóxi, um ciano, uma alquila, um halo, -S(O)_rR^a; ou -C(=O)NR^bR^c em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^a, R^b, e R^c é independentemente um hidrogênio ou uma alquila; e R² é uma alquila;

o método envolvendo a hidrogenação de um composto indol propionamida de fórmula h



15 com vitride, a fim de formar um composto aminopropilindol de fórmula i.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual m é 0, 1 ou 2 e cada R¹ é de forma independente um alcóxi, um halo ou um ciano.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual m é 1 e R¹ é um alcóxi, um halo ou um ciano.

20 4. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual m é 1 e R¹ é um metóxi.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual Ar é uma fenila opcionalmente substituída.

25 6. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual R² é uma metila.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual m é 1 e R¹ está situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

8. Método de acordo com a reivindicação 5, no qual m é 1 e R¹ é

um alcóxi, um halo ou um ciano situado na posição 4 do sistema anelar indólico.

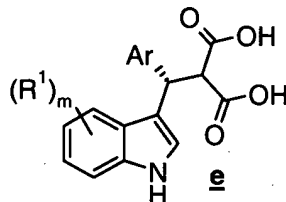
9. Método de acordo com a reivindicação 5, no qual m é 1, R^1 é um metóxi situado na posição 4 do sistema anelar indólico, e R^2 é uma metila.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual a hidrogenação da indol propionamida h é realizada sob às condições oferecidas por solventes polares apróticos.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, no qual a hidrogenação da indol propionamida h é realizada em tetrahidrofurano.

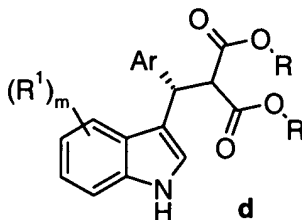
12. Método de acordo com a reivindicação 10, no qual a hidrogenação da indol propionamida h é realizada através da utilização do vitride como agente de hidrogenação.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, envolvendo ainda: o tratamento de um composto ácido indol malônico de fórmula e



com di-imidazol-1-il-metanona, seguida por uma alquilamina R^2NH_2 g a fim de se obter a indol propionamida de fórmula h, na qual m , R^1 , R^2 e Ar são conforme definidas na reivindicação 1.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, envolvendo ainda: a hidrolização de um composto indol-malonato de fórmula d

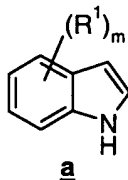


no qual:

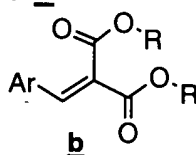
cada R é uma alquila, podendo ser alquilas diferentes ou uma mesma alquila; e
 m , R^1 e Ar são conforme definidos na reivindicação 1,

a fim de se obter o composto ácido indol malônico e.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, envolvendo ainda:
a reação de um composto indólico de fórmula a

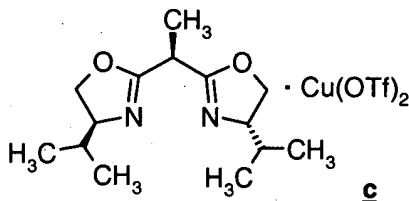


5 no qual m e R¹ são conforme definidos na reivindicação 1,
com um aril-malonato de fórmula b

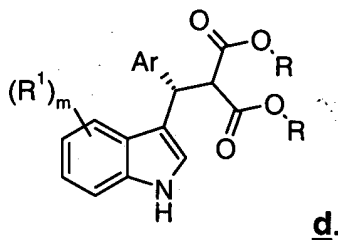


no qual Ar é conforme definido na reivindicação 1 e R é conforme definido na reivindicação 14,

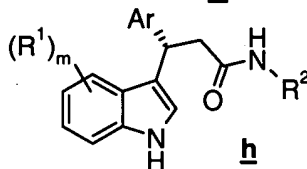
10 na presença de um catalisador de triflato de cobre de fórmula c



a fim de se obter o composto indol-malonato de fórmula d



16. Intermediários de fórmula h:



15

nos quais:

m varia de 0 a 4;

Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

20

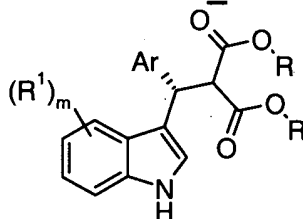
cada R¹ é de forma independente um alcóxi, um ciano, uma al-

quila, um halo, $-S(O)_rR^a$; ou $-C(=O)NR^bR^c$ no qual r é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^a , R^b , e R^c é de forma independente um hidrogênio ou uma alquila; e

R^2 é uma alquila;

- 5 dito que, quando R^2 é uma metila, então m é diferente de 0, ou que, quando R^2 é uma metila, então Ar não é uma piridin-4-ila.

17. Intermediários de fórmula **d**:



no qual:

- 10 m varia de 0 a 4;

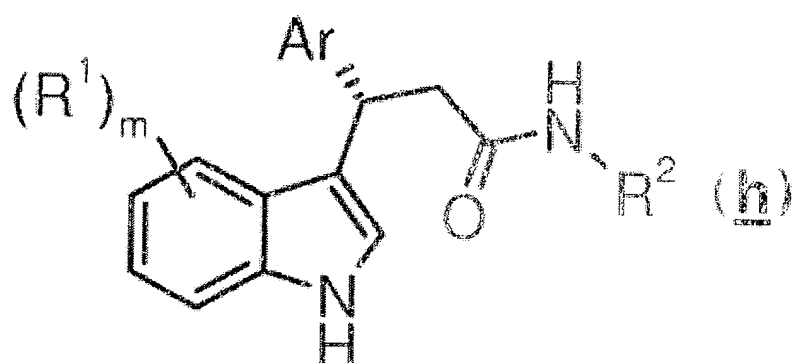
Ar é uma arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituída;

cada R é uma alquila, podendo ser alquilas diferentes ou uma mesma alquila;

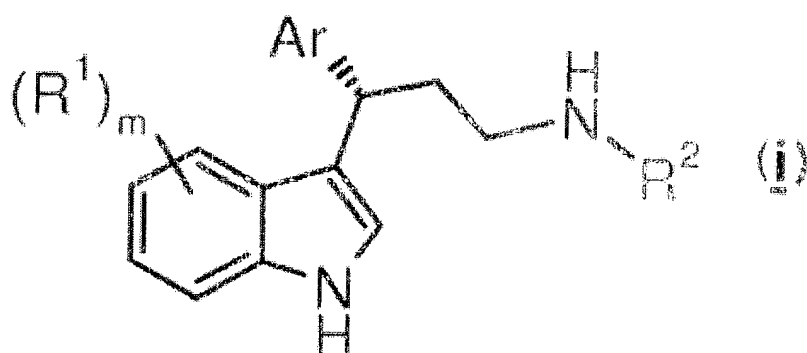
- 15 cada R^1 é de forma independente um alcóxi, um ciano, uma alquila, um halo, $-S(O)_rR^a$; ou $-C(=O)NR^bR^c$ no qual r é um número inteiro de 0 a 2, e cada R^a , R^b , e R^c é de forma independente um hidrogênio ou uma alquila.

18. Uso dos intermediários de fórmula **d** ou **h** conforme reivindicados nas reivindicações 16 ou 17 nos métodos descritos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15.

19. Invenção conforme aqui acima descrita.



P10619247-5



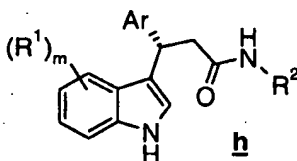
PI 0619247-5

RESUMO

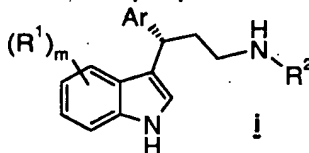
Patente de Invenção: "MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE 3-AMINO-1-ARIL-PROPILA INDÓIS".

A presente invenção refere-se a um método compreendendo:

- 5 a hidrogenação com vitride de um composto indólico de propionamida de fórmula h



a fim de formar um composto aminopropil-indol de fórmula i,



- 10 no qual m, Ar, R¹ e R² são conforme aqui definidos. Os compostos preparados através do método da invenção são úteis como inibidores da recaptação de monoaminas úteis no tratamento de condições do CNS.