

DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.639

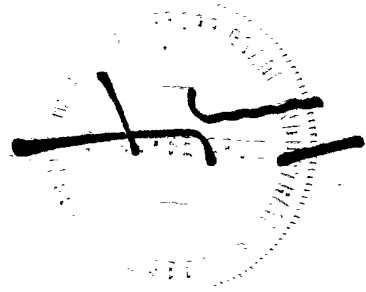
REQUERENTE: ELI LILLY AND COMPANY, norte-americana, industrial, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 - U.S.A.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HEXAHIDROBENZ  
/c7INDOLES 6-SUBSTITUIDOS"

INVENTORES: MICHAEL EDWARD FLAUGH, MICHAEL JOHN MARTINELLI  
e JOHN MEHNERT SCHAUS

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

15 de Agosto de 1990 No.07/567,987, nos Estados Unidos da América do Norte



ELI LILLY AND COMPANY

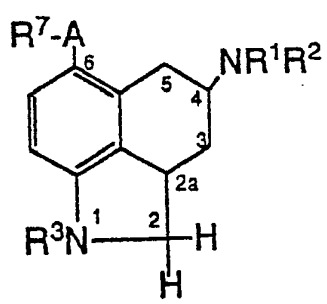
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HEXAHIDROBENZ[cd]INDOLES 6-SUBSTITUÍDOS"

---

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

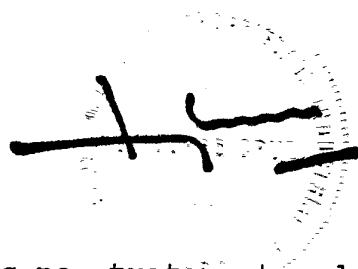
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto da Fórmula I



I

em que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são por exemplo hidrogênio, A é por exemplo C=O e R<sup>7</sup> é por exemplo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo. É essencialmente caracterizado por compreender a desprotecção de um composto da Fórmula I em que R<sup>3</sup> é um grupo bloqueador de amino.



Estes compostos são úteis no tratamento de quadros patológicos que podem ser beneficiados por uma alteração dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

Campo do Invento

Este invento relaciona-se com o campo da química orgânica e da química farmacêutica e envolve hexa-hidrobenz[cd]-indoles que são úteis no tratamento de situações que requerem a regulação da função da serotonina no organismo.

Fundamentos do Invento

Nos últimos anos tornou-se evidente que o neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina -- 5-HT) se encontra associado directa ou indirectamente a um certo número de fenómenos fisiológicos, incluindo o apetite, memória, termo-regulação, sono, comportamento sexual, ansiedade, depressão, diminuição da pressão sanguínea, e comportamento alucinogénico [Glennon, R.A., J. Med. Chem., 30, 1 (1987)].

Foi reconhecido que existem vários tipos de receptores de 5-HT. Estes receptores foram classificados como receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, e 5-HT<sub>3</sub>, sendo o primeiro ainda subdividido nas sub-classes 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>. A afinidade da ligação de um composto em relação a um ou mais receptores 5-HT pode proporcionar um efeito fisiológico desejável ou minimizar um efeito indesejável. Assim é desejável proporcionar compostos que se possam ligar a receptores 5-HT para actuarem como agonistas ou antagonistas da serotonina.

Flaugh na Patente dos E.U.A. No. 4.576.959 (publicada em 1986) apresentou uma família de 4-dialquilamino-1,2,3,4-tetra-hidrobenz[cd]indoles 6-substituídos que são descritos como agonistas centrais da serotonina. Leander na Patente dos E.U.A. No. 4.745.126 (1988) apresentou um método para o tratamento da

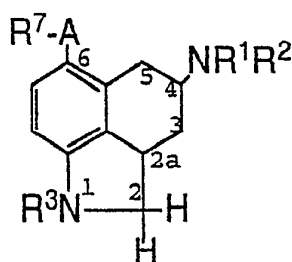
ansiedade em seres humanos utilizando um derivado da 1,3,4,5-tetra-hidrobenz[cd]indole-6-carboxamida 4-substituída.

Foram referidas certas indolinas, tal como na Patente dos E.U.A. No. 4.110.339 de Bach *et al.* (1978), Flaugh *et al.*, *J. Med. Chem.*, 31, pp 1746-1753 (1988), Flaugh na Patente dos E.U.A. No. 4.576.959 e Pedido de Patente Europeia 153.083 (publicado em 1985). Estas foram usadas como intermediários na preparação dos indoles correspondentes.

Verificou-se actualmente que certos 4-amino-hexa-hidrobenz[cd]indoles (indolinas) 6-substituídos e particularmente substituídos com acilo particularmente certos estereoisómeros dessas indolinas são úteis no tratamento de condições que requerem a modificação da função da serotonina no organismo.

#### Sumário do Invento

Este invento relaciona-se com um composto da Fórmula I



em que:

$R^1$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_3-C_4$  alquenilo, ciclopropilmetilo, ( $C_1-C_4$  alquilo) substituído com fenilo,  $-C(O)R^4$ ,  $-(CH_2)_n S(C_1-C_4$  alquilo) ou  $-(CH_2)_n C(O)NR^5 R^6$ ;

$R_2$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_3-C_4$  alqueno, ou ciclopropilmetilo;

$R^3$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo ou um grupo bloqueador;

$n$  é 1-4;

$R^4$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi ou fenilo;

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente hidrogénio, um  $C_1-C_4$  alquilo, ou um  $C_5-C_8$  cicloalquilo;

A é  $C=O$ ,  $CHOH$  ou  $C\equiv C$ ;

$R^7$  é  $C_1-C_8$  alquilo, ( $C_1-C_8$  alquilo) substituído, arilo, arilo substituído, aril- $(C_1-C_4$  alquilo), aril substituído- $(C_1-C_4$  alquilo), metilo substituído com  $C_3-C_7$  cicloalquilo, ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo, com a condição de que quando A é  $C\equiv C$  então  $R^7$  é  $C_1-C_7$  alquilo, ( $C_1-C_7$  alquilo) substituído, arilo, arilo substituído, aril ( $C_1-C_3$  alquilo), aril substituído- $(C_1-C_3$  alquilo), ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo;

A é  $C=O$ ,  $CHOH$  ou  $C\equiv C$ ; ou

seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Numa outra apresentação, o presente invento compreende um composto da Fórmula I em que:

(a)  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente hidrogénio ou  $C_1-C_4$  alquilo;

(b)  $R^3$  é hidrogénio;

(c)  $R^7$  é  $C_1-C_8$  alquilo,  $C_1-C_8$  alquilo substituído, fenilo, fenil- $(C_1-C_4$  alquilo);

(d)  $n$  é 2-4; e

(e) A é  $C=O$ ; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O invento também proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I e um excipiente farmacêuticamente aceitável para esse fim.

Uma outra apresentação do invento consiste num método para obter a resposta biológica no receptor 5-HT por administração de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I. Outras apresentações envolvem o tratamento de quadros patológicos que requerem regulação da função da serotonina no organismo.

#### Descrição Detalhada do Invento

Tal como é aqui usada a expressão "alquilo" representa uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo grupos " $C_1-C_4$  alquilo" são metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec.*-butilo, isobutilo e *terc*-butilo. Grupos " $C_1-C_8$  alquilo" incluem os indicados para  $C_1-C_4$  alquilo assim como *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, *n*-hexilo, 4-metilpentilo, *n*-heptilo, 3-etilpentilo, 2-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-octilo, 3-propilpentilo, 6-metil-heptilo, etc.

A expressão " $C_3-C_4$  alqueno" refere-se a grupos alquilo olefinicamente insaturados tais como  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH(CH_3)CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH=CH_2$ , etc.

A expressão "arilo" significa uma estrutura carbocíclica aromática tendo um ou dois anéis com um total de seis a dez átomos de carbono nos anéis. Exemplos dessas estruturas do anel são fenilo, naftilo, indanilo, etc.

A expressão "cicloalquilo" significa uma estrutura carbocíclica alifática tendo o número indicado de átomos de

carbono no anel. Por exemplo, a expressão " $C_3-C_7$  cicloalquilo" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-hexilo e cicloheptilo.

A expressão "aril- $(C_1-C_4)$  alquilo" significa uma estrutura carbocíclica aromática ligada a um grupo  $C_1-C_4$  alquilo. Exemplos desses grupos são benzilo, feniletilo,  $\alpha$ -metilbenzilo, 3-fenilpropilo,  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\beta$ -naftilmetilo, 4-fenilbutilo, etc. De um modo semelhante a expressão "aril- $(C_1-C_3)$  alquilo" significa uma estrutura carbocíclica aromática ligada a um  $C_1-C_3$  alquilo.

Os grupos  $C_1-C_8$  alquilo, arilo, arilo- $(C_1-C_4)$  alquilo e aril- $(C_1-C_3)$  alquilo podem ser substituídos por uma ou duas porções. Substituintes típicos de arilo e/ou alquilo são  $C_1-C_3$  alcoxi, halo, hidroxil,  $C_1-C_3$  tioalquilo, etc. Além disso, os grupos arilo, aril ( $C_1-C_4$  alquilo) e aril ( $C_1-C_3$  alquilo) podem também ser substituídos por um grupo  $C_1-C_3$  alquilo ou trifluorometil.

No exposto anteriormente, a expressão " $C_1-C_3$  alquilo" significa qualquer um de entre metilo, etilo, *n*-propilo, e isopropilo; a expressão " $C_1-C_3$  alcoxi" significa qualquer um de entre metoxi, etoxi, *n*-propoxi, e isopropoxi; a expressão "halo" significa qualquer um de entre fluoro, cloro, bromo e iodo; e a expressão " $C_1-C_3$  tioalquilo" significa qualquer um de entre metiltio, etiltio, *n*-propiltio, e isopropiltio.

Exemplos de  $C_1-C_8$  alquilo substituídos são metoximetilo, trifluorometilo, 6-cloro-hexilo, 2-bromopropilo, 2-etoxi-4-iodobutilo, 3-hidroxipentilo, metiltiométilo, etc.

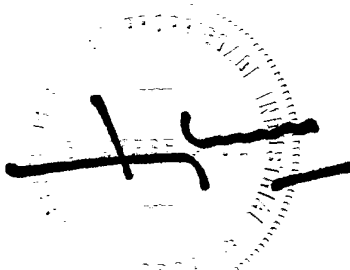
Exemplos de arilo substituído são *p*-bromo-fenilo, *m*-iodofenilo, *p*-tolilo, *o*-hidroxifenilo,  $\beta$ -(4-hidroxi)naftilo,



*p*-(metiltio)fenilo, *m*-trifluoro-metilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo,  $\alpha$ -(5-cloro)-naftilo, etc.

Exemplos do aril-substituído ( $C_1$ - $C_4$  alquilo) são *p*-clorobenzilo, *o*-metoxibenzilo, *m*-(metiltio)- $\alpha$ -metilbenzilo, 3-(4'-trifluorometilfenil)-propilo, *o*-iodobenzilo, *p*-metilbenzilo, etc.

A expressão "grupo bloqueador de amino" é usada tal como é frequentemente utilizada na química orgânica sintética, para referir um grupo que evita que um grupo amino participe numa reacção realizada em qualquer outro grupo funcional da molécula, mas que pode ser removido da amina quando seja desejado. Esses grupos são discutidos por T. W. Greene no capítulo 7 de Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1981, e por J. W. Barton no capítulo 2 de Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, ed. Plenum press, New York, 1973, que são aqui incorporados como referência na sua totalidade. Exemplos desses grupos incluem os que têm a fórmula -COOR onde R inclui grupos tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-feniletilo, isobutilo, *t*-butilo, *t*-amilo, vinilo, alilo, fenilo, benzilo, *p*-nitrobenzilo, *o*-nitrobenzilo, e 2,4-diclorobenzilo, benzilo e benzilo substituído tal como 3,4-dimetoxibenzilo, *o*-nitrobenzilo, e trifenilmetilo (tritulo); grupos acilo e acilo substituído tais como formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, e *p*-metoxibenzoilo; e outros grupos tais como metanossulfonilo, *p*-toluenossulfonilo, *p*-bromobenzenossulfonilo, *p*-nitrofeniletilo, e *p*-toluenossulfonilamino-carbonilo. Grupos bloqueadores preferidos são benzilo ( $-CH_2C_6H_5$ ), tritulo, acilo  $[C(O)R]$  ou  $SiR_3$  onde R é  $C_1$ - $C_4$  alquilo, halometilo, alcoxi 2-substituído com halo, ou fenilo.



Os compostos do presente invento têm pelo menos dois centros quirais e desse modo podem existir para cada pelo menos quatro estereoisômeros. Centros quirais existem na posição 2a e 4 tal como na Fórmula I. Se um grupo substituinte contiver um centro quiral, poderão então, evidentemente, existir estereoisômeros adicionais. Misturas racêmicas assim como estereoisômeros substancialmente puros da Fórmula I são contemplados como pertencendo ao âmbito do presente invento. Pela expressão "substancialmente puro" pretende-se significar que pelo menos cerca de 90 moles por cento, com maior preferência pelo menos cerca de 95 moles por cento e com a maior preferência pelo menos 98 moles por cento do estereoisômero desejado estão presentes em comparação com outros estereoisômeros presentes. Estereoisômeros particularmente preferidos da Fórmula I são aqueles em que a configuração do centro quiral na posição 2a é S e na posição 4 é R, isto é, 2aS,4R.

As expressões "R" e "S" são aqui usadas tal como são usadas habitualmente em química orgânica para indicar uma configuração específica do centro quiral. A expressão "R" refere-se a "direito" e refere-se à configuração de um centro quiral com uma relação de prioridades de grupo no sentido dos ponteiros do relógio (mais elevada até à segunda mais baixa) quando encarada ao longo da ligação para o grupo de prioridade mais baixo. A expressão "S" ou "esquerdo" refere-se à configuração de um centro quiral com uma relação no sentido inverso ao dos ponteiros do relógio de um grupo de prioridades (mais elevada até à segunda mais baixa) quando encarada ao longo da ligação para o grupo de prioridade mais baixo. A prioridade dos grupos baseia-se no seu número atómico (primeiro o isótopo mais pesado). Uma lista parcial de prioridades e uma discussão de estereoquímica são contidas no livro: The Vocabulary of Organic Chemistry, Orchin et

al., John Wiley and Sons Inc., editores, página 126, que é aqui incorporado como referência.

Embora todos os compostos do invento sejam úteis para as finalidades aqui indicadas, alguns dos presentes compostos são preferidos para essas utilizações. De preferência  $R^1$  e  $R^2$  são ambos  $C_1-C_4$  alquilo, e especialmente *n*-propilo.  $R^3$  é de preferência hidrogénio,  $R^7$  é de preferência  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  alquilo substituído, ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo. Embora os compostos em que A é CHOH ou  $C\equiv C$  possuam actividade, a sua principal finalidade consiste em serem intermediários para a preparação de compostos em que A é  $C=O$ . Outros aspectos preferidos do presente invento são indicados aqui a seguir.

Tal como foi indicado anteriormente, este invento inclui os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I. Como os compostos deste invento são aminas, eles são de natureza básica e conseqüentemente reagem conformemente com vários ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais farmacêuticamente aceitáveis tais como ácido clorídrico, ácido azótico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fosforoso e outros, assim como sais derivados de ácidos orgânicos não tóxicos tais como ácidos alifáticos mono e dicarboxílicos, aminoácidos, ácidos alcanóicos substituídos com fenilo, ácidos hidroxialcanoico e hidroxialcanodioico, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos. Esses sais farmacêuticamente aceitáveis incluem assim sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, nitrato, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, caprilato, acrilato, formato, tartarato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, bunitino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato,

hipurato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, ftalato, tereftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, clorobenzenossulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, malato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato e mesilato.

A lista que se segue ilustra compostos representativos do presente invento:

4-(di-n-propilamino)-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; (2aS,4R)-4-(n-propilamino)-6-(2-metilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 1-metil-4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 1-metil-4-(n-propilamino)-6-(3-metilbutanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; (2aS,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; (2aS,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 4-(N-n-propil-N-ciclopropilmetil)amino-6-propanoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; (2aS,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; (2aS,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-(2-feniletanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole.

O Esquema 1 indica um processo para preparar compostos do presente invento em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^7$  são tal como foram definidos anteriormente e Z é um grupo bloqueador de amino tal como foi aqui definido anteriormente.

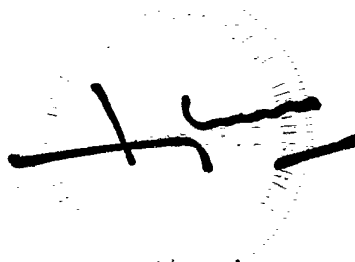
De acordo com uma via deste processo, um 4-amino-6-bromo-hexa-hidrobenz[cd]indole 1 é combinado com uma quantidade de equimolar até um ligeiro excesso de hidreto de potássio em éter dietílico. Os reagentes são geralmente combinados a uma temperatura fria, tipicamente variando entre cerca de  $-20^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $10^{\circ}\text{C}$ , de preferência a cerca de  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura resultante é arrefecida até uma temperatura variando entre cerca de  $-100^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $-60^{\circ}\text{C}$ , de preferência a cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$ , e é combinada com um reagente de litiação, de preferência numa quantidade em excesso dois molar. Os reagentes de litiação apropriados incluem sec-butil-lítio, o t-butil-lítio preferido, e outros compostos de organolítio semelhantes. A reacção é de preferência conduzida a uma temperatura variando entre cerca de  $-100^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $-20^{\circ}\text{C}$ , com maior preferência entre cerca de  $-60^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $-40^{\circ}\text{C}$ .

O 4-amino-6-lítio-hexa-hidrobenz[c,d]indole 2 assim preparado é então feito contactar com um electrófilo apropriado tal como  $\text{L-C(O)R}^7$  em que  $\text{R}^7$  é definido anteriormente e L é um grupo facilmente separável tal como cloro, bromo, metoxi, fenoxi, etc. Tipicamente, uma solução do composto 2 a uma temperatura variando entre cerca de  $-100^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $-60^{\circ}\text{C}$ , de preferência a cerca de  $-80^{\circ}\text{C}$ , é adicionada a uma solução deste reagente num solvente mútuo. Se se utilizar na reacção uma quantidade em excesso do electrófilo, o grupo 1-amino é também acilado (isto é, Z é o grupo acilo  $\text{R}^7\text{C(O)}$  no composto 3a) sendo requerida uma subsequente reacção de hidrólise para proporcionar o indole livre, I. Uma relação entre electrófilo e indole litiado (composto 2) 1:1 pode ser usada a fim de minimizar a acilação do 1-azoto. A reacção é de preferência conduzida a uma temperatura variando entre cerca de  $-40^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $10^{\circ}\text{C}$ . O composto desejado é purificado temperando a mistura reacção com, por exemplo, água gelada quando se utiliza uma relação 1:1. Com uma relação mais elevada em que se obtém uma acilação em 1 significativa, o

produto é hidrolisado usando um ácido tal como ácido fosfórico ou uma base tal como carbonato de sódio ou hidróxido de sódio. A mistura é então lavada com um solvente orgânico não miscível com a água. A fase orgânica é extraída com ácido; as fases aquosas são combinadas e tornadas básicas; e o composto desejado é extraído com um solvente orgânico não miscível com a água. O solvente orgânico é então concentrado, tipicamente sob vácuo, e o composto I desejado é ainda purificado, se necessário, por meio de processos padrão.

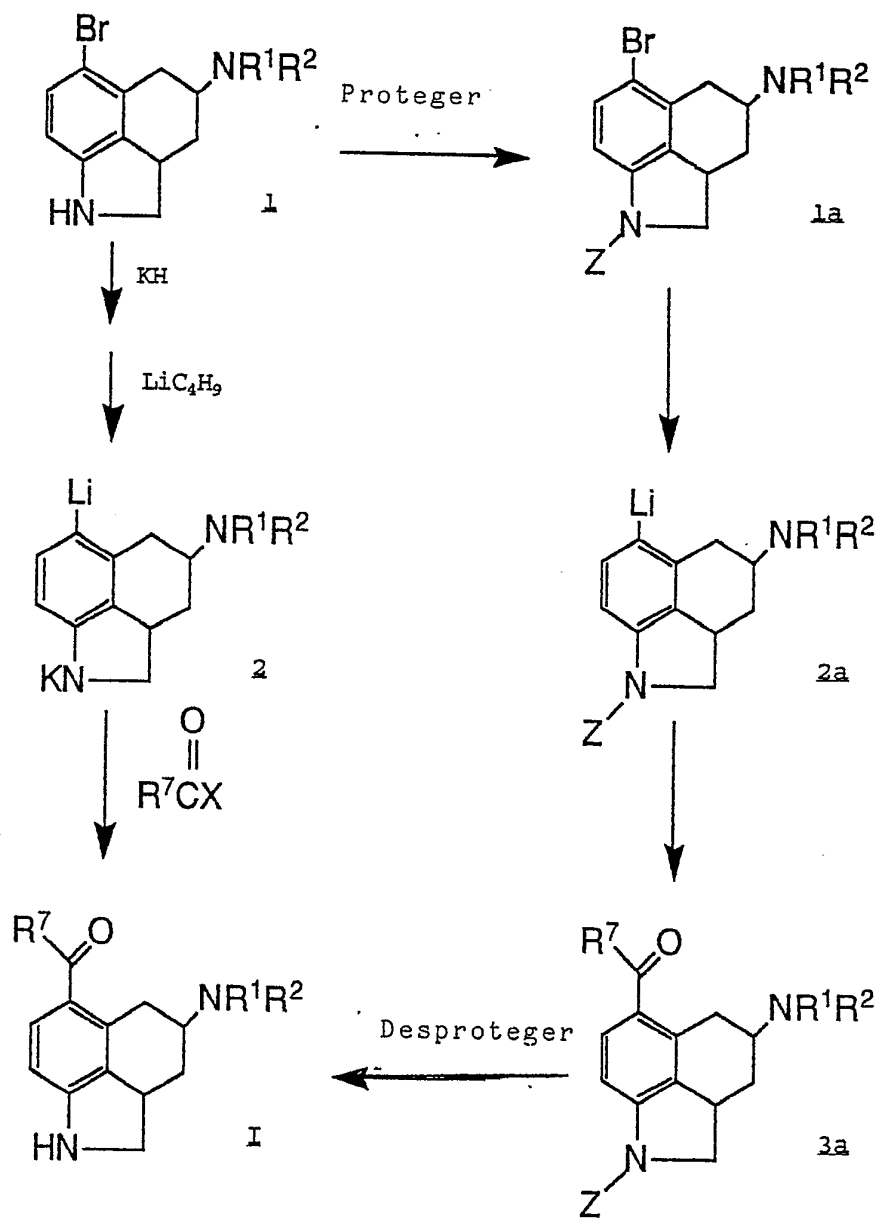
Numa via alternativa, o 1-azoto pode ser "bloqueado" ou "protegido" antes de se iniciar a reacção de metalação. Um grupo bloqueador (indicado como "Z") tal como  $\text{SiR}_3$ ,  $\text{C(O)R}$ , ou  $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$  onde R é  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$  alquilo ou fenilo ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), é de preferência usado para proporcionar compostos 1a. O composto 1a é então feito reagir com um agente de litiação tal como foi descrito anteriormente para proporcionar o composto 2a. O composto 2a pode então ser acilado por contacto com um electrófilo apropriado tal como foi aqui anteriormente descrito. O composto resultante 3a é então desprotegido por hidrólise quando Z é  $\text{SiR}_3$ . Quando Z é benzilo, o composto 3a pode ser submetido a hidrogenólise sobre um catalisador tal como paládio para remover o grupo benzilo. O composto desejado é isolado por condições padrão e purificado por cristalização a partir de solventes comuns ou por cromatografia sobre suportes sólidos tais como gel de sílica ou alumina.

Uma síntese alternativa do composto I é indicada no esquema 2 e envolve tratamento dos derivados 6-lítio 2 e 2a (indicados no Esquema 1) com um aldeído,  $\text{R}^7\text{CHO}$ , para formar um álcool 4 ou 4a. A oxidação do álcool pode ser realizada com oxidantes conhecidos pelos especialistas nesta técnica para essa finalidade tais como clorocromato de piridínio, dimetilsulfóxido e cloreto de oxalilo, uma solução aquosa de ácido crómico e ácido



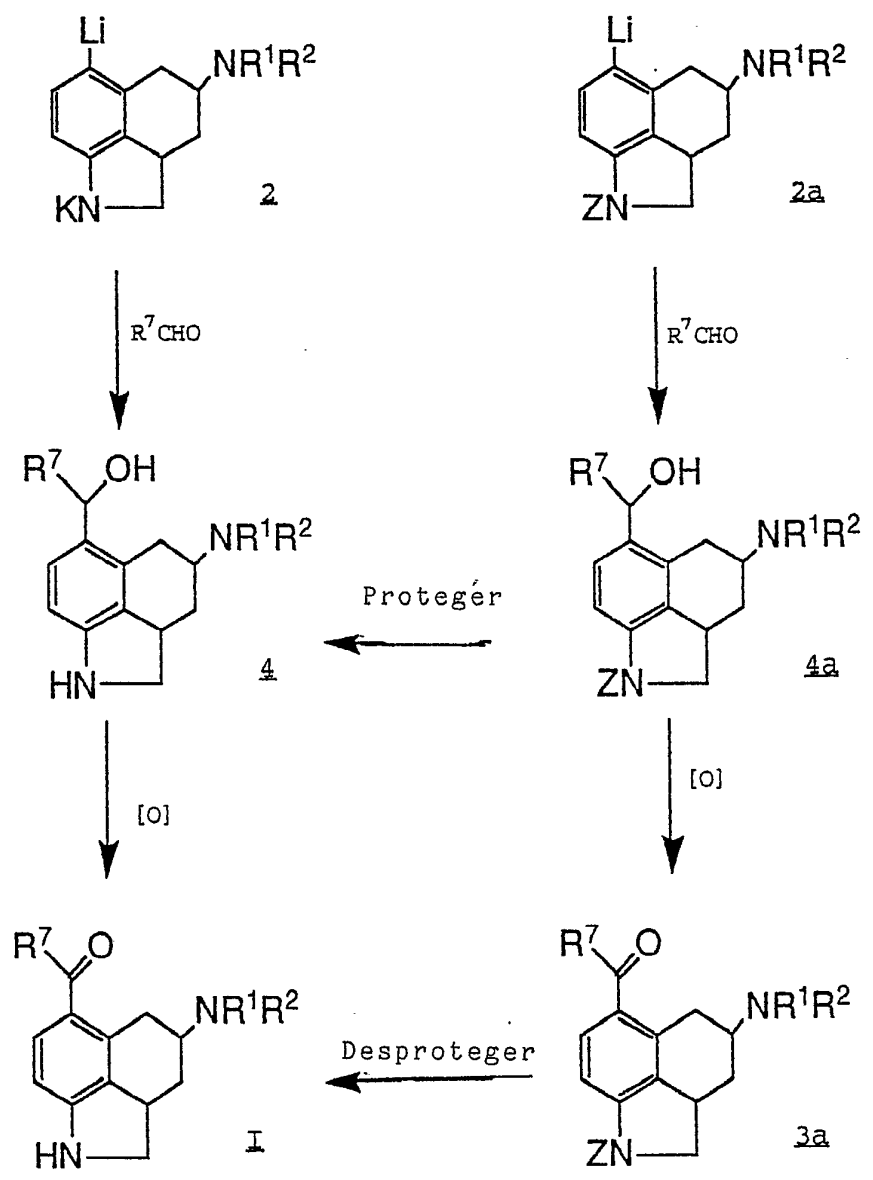
sulfúrico, etc. A desprotecção do grupo 1-amino proporciona os compostos amina livre I.

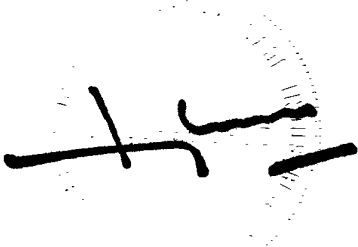
ESQUEMA 1





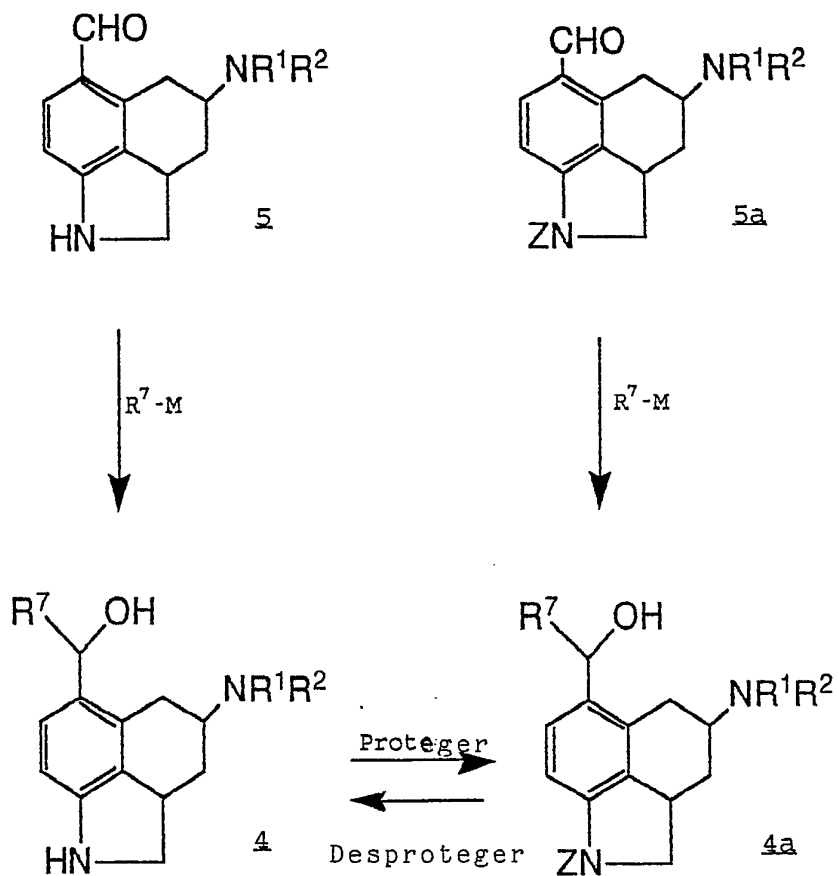
ESQUEMA 2





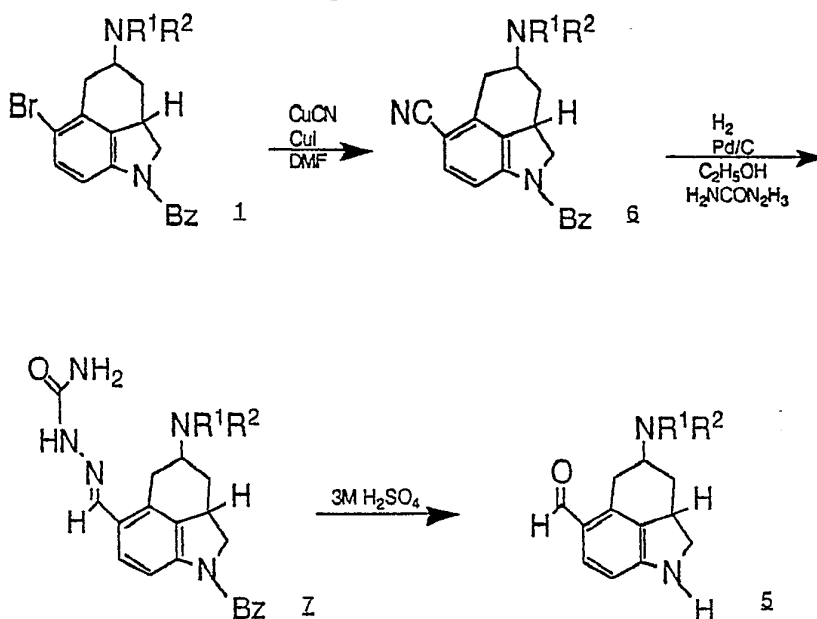
Os intermediários álcool 4 e 4a podem ser preparados alternativamente tal como é indicado no esquema 3 por adição de um reagente organometálico ( $R^7M$ ) tal como um alquil-lítio  $R^7Li$  ou um reagente de Grignard  $R^7MgX$  para dar origem ao aldeído 5 e 5a, respectivamente.

ESQUEMA 3



Podem ser usadas várias vias para preparar aldeídos 5 e 5a. Os métodos aqui apresentados não pretendem ser exaustivos e outros processos podem ser evidentes para os especialistas desta técnica. Uma via envolve a reacção de derivados 6-lítio 2 e 2a com dimetilformamida seguindo-se manipulação aquosa. Um outro método indicado no Esquema 4 envolve a preparação de derivado 6-nitrilo 6 seguindo-se redução parcial e hidrólise.

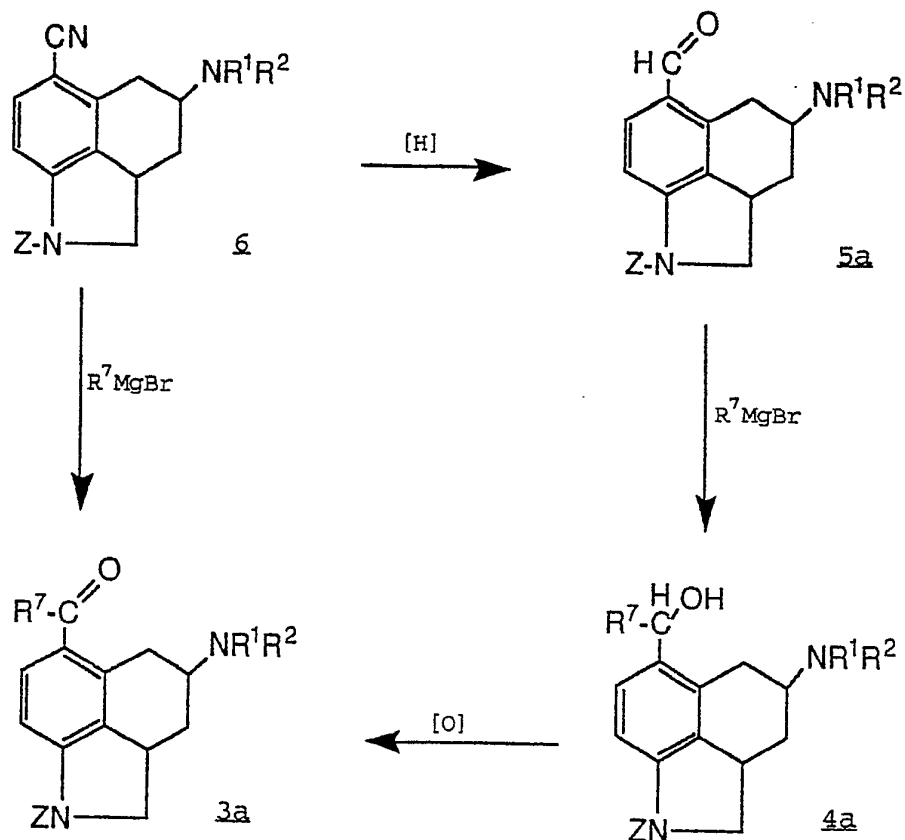
ESQUEMA 4



O derivado 1-benzoil-6-bromo 1 é feito contactar por exemplo com uma mistura de cianeto de cobre e iodeto de cobre em dimetilformamida a cerca de 140°C. O 6-nitrilo 6 resultante é hidrogenado sobre um catalisador tal como paládio sobre carbono na presença de semicarbazida para proporcionar composto 6-semicarbazona 7. Este é hidrolisado usando ácido sulfúrico para proporcionar aldeído 5.

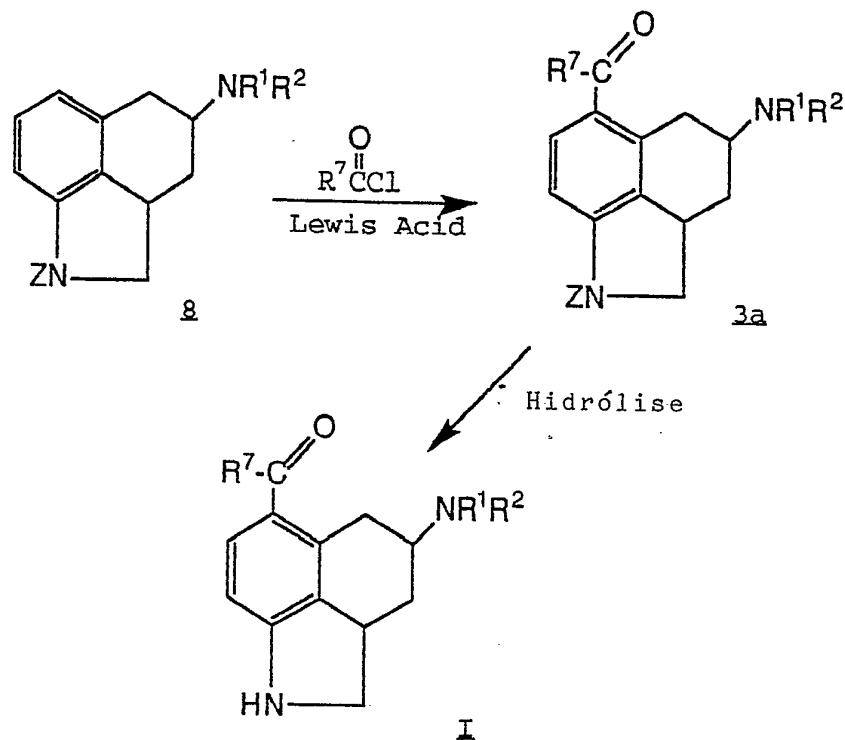
Num método alternativo de preparação, indicado no esquema 5, o derivado 6-nitrilo 6 é feito contactar com um agente de redução [H] tal como hidreto de di-isobutilalumínio. O aldeído resultante 5a pode ser feito contactar com um reagente organometálico tal como um reagente de Grignard,  $R^7MgBr$ , para proporcionar álcool 4a que é oxidado tal como foi aqui anteriormente descrito para dar origem ao derivado 6-acilo 1-bloqueado 3a.

ESQUEMA 5



Um outro método de preparação de compostos da Fórmula I envolve a acilação de Friedel-Crafts da 6-H indolina 8 tal como é indicado no Esquema 6. A indolina 8, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Z são tal como foram aqui anteriormente definidos, é feita contactar com um agente de acilação tal como:

## ESQUEMA 6

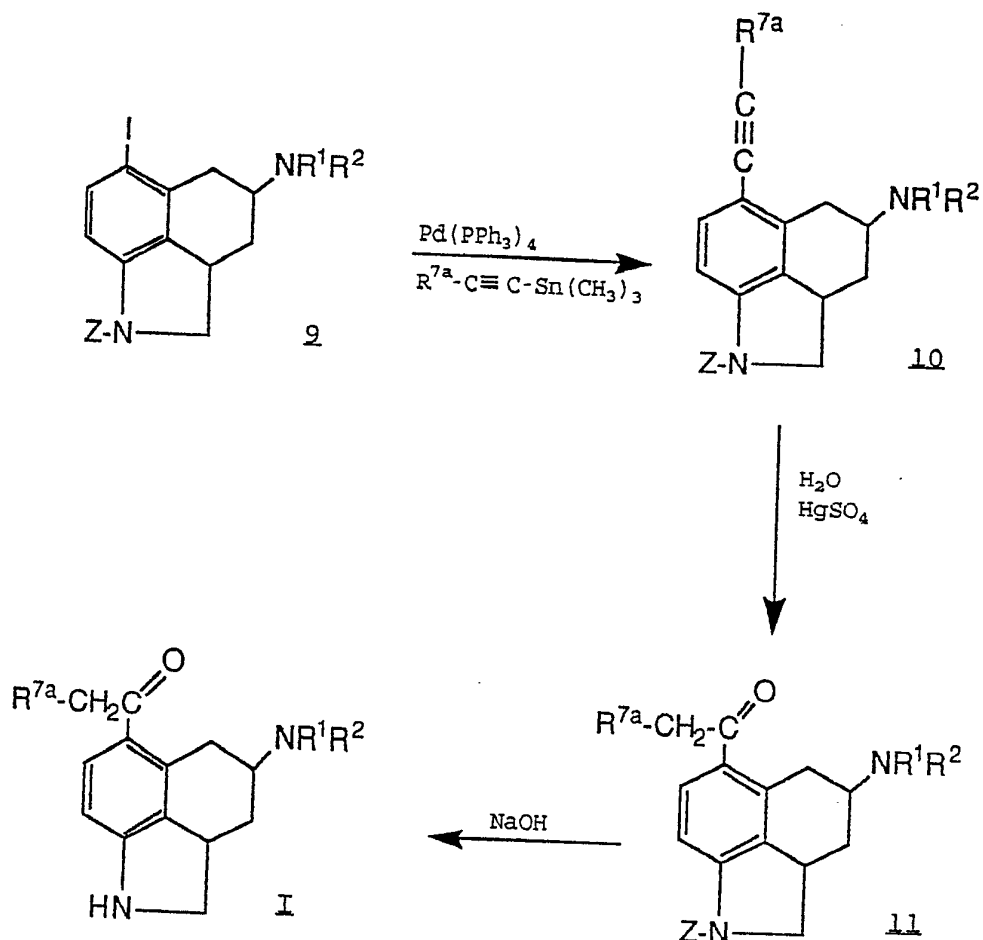


um anidrido de ácido carboxílico  $[(R^7CO)_2O]$  ou um haleto de ácido carboxílico, particularmente o cloreto de ácido  $R^7C(O)Cl$ , na presença de um ácido de Lewis. Ácidos de Lewis preferidos incluem cloreto de alumínio, brometo de alumínio,  $BF_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $HF$ ,  $TiCl_4$ , etc. A reação é de preferência conduzida num solvente habitualmente usado para essas reacções de acilação, tais como nitrobenzeno, etc. A reação é normalmente conduzida a uma temperatura variando entre  $20^\circ C$  e a temperatura de refluxo. De preferência o grupo 1-amino é protegido com um grupo bloqueador indicado como Z no esquema 6. Um grupo bloqueador preferido é o grupo benzoilo. O grupo bloqueador pode ser removido do composto **3a** por hidrólise, de preferência usando uma base tal como hidróxido de sódio, para proporcionar composto **I**.

Alternativamente, certos compostos da Fórmula I podem ser preparados usando o derivado 6-iodo 9 tal como é indicado nos esquemas 7 e 8 em que  $R^1$ ,  $R^2$  e Z são tal como foram aqui definidos. No Esquema 7 é indicado um método em que é preparado o derivado 6-alquino. Este método proporciona compostos 6-acilo em que existe um grupo metileno adjacente ao grupo carbonilo. Neste método o grupo 1-amino é protegido com um grupo (representado por Z) tal como um grupo benzoilo. Este composto 9 é feito contactar com um catalisador de paládio  $Pd(PPh_3)_4$  [onde Ph é fenilo] e o composto alquino-estanho  $R^{7a}-C\equiv C-Sn(CH_3)_3$ .  $R^{7a}$  é um  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_1-C_7$  alquilo substituído, aril- $(C_1-C_3)$  alquilo, aril substituído ( $C_1-C_3$  alquilo), ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo. Esta reacção é normalmente conduzida num solvente tal como tolueno a uma temperatura elevada, por exemplo a cerca de  $100^\circ C$ . Típicamente um excesso de alquino-estanho é usado juntamente com cerca de 0,25 equivalentes do composto de paládio tendo como base o composto 9. O 6-alquino 10 é então feito contactar com  $HgSO_4$  em água para proporcionar a cetona 11. O grupo bloqueador 1 pode ser removido por hidrólise com base tal como foi descrito anteriormente para proporcionar o composto I.



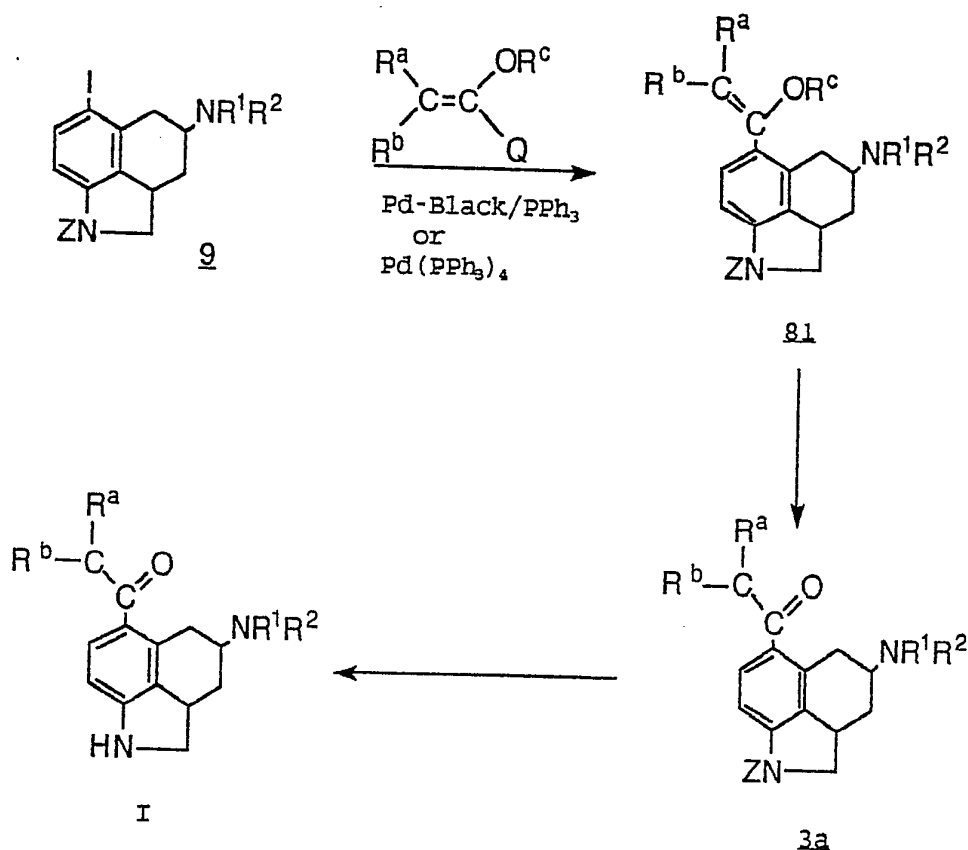
ESQUEMA 7



No esquema 8 é indicado um método preparativo no qual um éster vinílico é feito reagir com o derivado de 6-iodo 9.  $R^1$ ,  $R^2$  e Z são tal como foram aqui definidos anteriormente sendo Z de preferência um grupo benzoilo, excepto quando for proporcionado mais adiante. Este método proporciona um derivado 6-(1-alcoialquênilo) 81 o qual pode então ser hidrolisado e desprotegido para proporcionar o composto desejado da Fórmula I. Alternativamente o derivado 81 pode ser desprotegido, com por exemplo butil-lítio, sendo então o grupo vinilo hidrolisado. Neste método o grupo 1-amino é protegido com um grupo protector de amino, de preferência um grupo benzoilo. Este composto 9 é então feito contactar

com um catalisador de paládio e o desejado éter vinílico. Os éteres vinílicos úteis neste método incluem aqueles em que  $R^c$  é um  $C_1-C_4$  alquilo e Q é hidrogénio ou um alquil-estanho, alquil ou alcoxi-boro, haleto de zinco, ou haleto de magnésio, por exemplo tributílo-estanho. Quando Q é haleto de zinco ou haleto de magnésio, é preferido que Z seja um grupo tal como tritílo.  $R^a$  e  $R^b$  podem ser independentemente hidrogénio, grupo  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  alquilo substituído, arilo, arilo ( $C_1-C_2$ ) alquilo, arilo substituído, aril substituído ( $C_1-C_2$ ) alquilo, ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo. O catalisador de paládio usado pode ser pó de paládio (negro) ou  $Pd(PPh_3)_4$  [onde Ph é fenilo]. O  $Pd(PPh_3)_4$  é habitualmente usado com tolueno sob refluxo. O negro de Pd pode ser usado com trifenílfosfina em tolueno sob refluxo ou numa mistura de acetónitrito e trietilamina a cerca de  $100^\circ C$ . Reacções semelhantes são referidas em Bull. Chem. Soc. Jpn. (1987), 60, 767-768, aqui incorporado como referência.

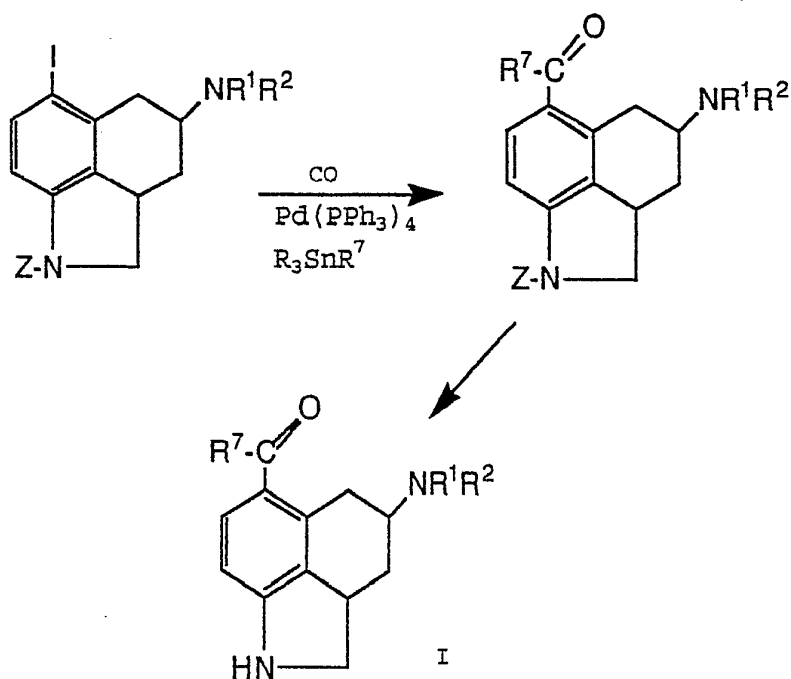
ESQUEMA 8



Num outro método de preparação indicado no Esquema 9, o derivado 6-iodo 9 pode ser usado para preparar certos compostos 6-acilo directamente. Isto é realizado fazendo contactar o composto 6-iodo com complexo trialquilestanho-álquilo e monóxido de carbono na presença de um catalisador de paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> [onde Ph é fenilo] tal como é descrito na bibliografia para haletos de arilo. [A. Schoenberg and R. F. Heck, J. Org. Chem., 39, p. 3327 (1974); e A. Schoenberg, I. Bartoletti, and R. F. Heck, J. Org. Chem., 39, p. 3318 (1974)]. O grupo bloqueador Z que é de preferência benzoilo para este método pode ser removido

tal como foi aqui anteriormente descrito para proporcionar o composto I.

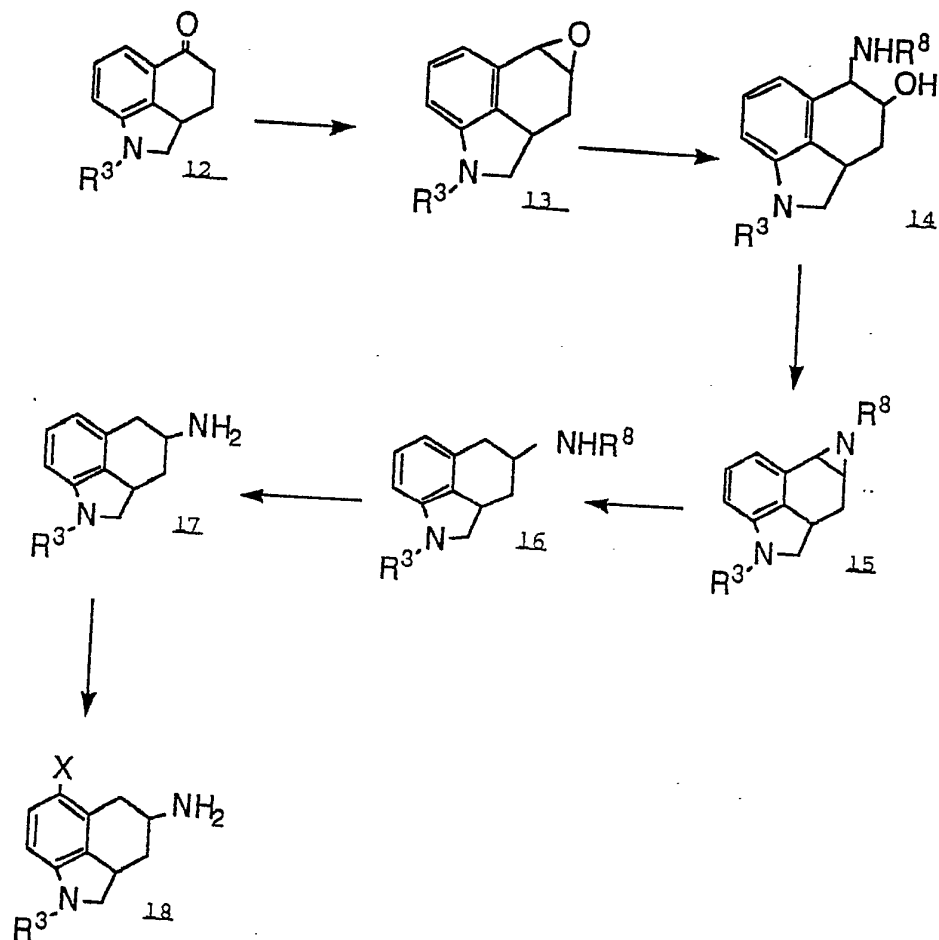
ESQUEMA 9



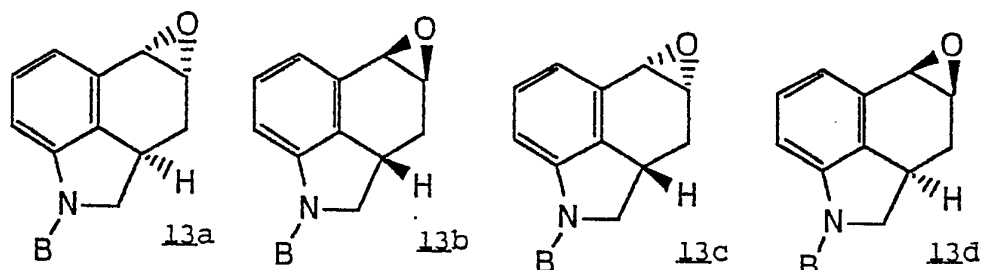
Os processos indicados nos Esquemas 1-9 podem resultar numa mistura de produtos que requerem purificação por métodos padrão de purificação, por exemplo, técnicas de cristalização ou de cromatografia conforme apropriado.

O Esquema 10 ilustra uma preparação do material de partida para a reacção do Esquema 1.

## ESQUEMA 10

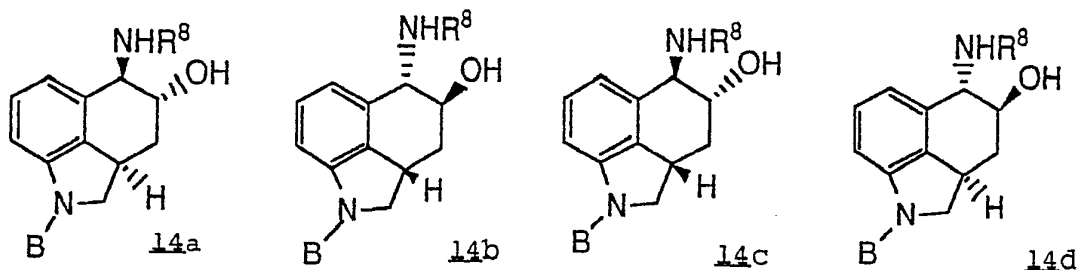


Epóxidos da fórmula 13 são conhecidos nesta técnica ou podem ser preparados a partir de compostos tais como cetona 12, que são conhecidos nesta técnica, usando reagentes e técnicas comuns. Por exemplo, Flaugh, *et al.*, J. Med. Chem., 31, 1746 (1988); Nichols *et al.*, Org. Prep. and Proc., Int., 9, 277 (1977); e Leanna *et al.*, Tet. Lett., 30, No. 30, 3935 (1989), apresentam métodos de preparação de várias apresentações de compostos da fórmula 13. Os especialistas nesta técnica de química orgânica reconhecerão que existem quatro estereoisômeros da fórmula 13:



As fórmulas 13a e 13b são aqui referidas colectivamente como exo-isómeros; de um modo semelhante, as fórmulas 13c e 13d são os endo-isómeros. Leanna et al., supra, apresentam a preparação de epóxidos da fórmula 13 que são substancialmente exo ou substancialmente endo, de acordo com o desejado. Um material de partida preferido é o composto da fórmula 13 em que  $R^3$  é benzoi-lo; o material de partida mais preferido é a mistura de substancialmente os seus exo-isómeros.

Os amino-álcoois da fórmula 14 são formados por reacção de um epóxido da fórmula 13 com uma amina da fórmula  $R^8NH_2$ , onde  $R^8$  pode ser hidrogénio, um  $C_1-C_4$  alquilo, ou um  $C_1-C_4$  alquilo substituído com um a três grupos seleccionados de entre halogénio, nitro ou fenilo. Essas aminas são rapidamente disponíveis. A abertura do anel epóxido realiza-se substancialmente regioespecificamente com o grupo amino na posição 5 e o grupo hidroxilo na posição 4. A reacção é também estereoespecífica no sentido dos estereoisómeros das fórmulas 14a-d serem formados predizivelmente a partir de, respectivamente, estereoisómeros das fórmulas 13a-d.



Uma síntese estereoselectiva do amino-álcool da fórmula 14, e a partir desta altura de todos os subsequentes intermediários e produtos do Esquema 10, pode ser realizada usando um enantiómero substancialmente puro de uma amina da fórmula  $R^8NH_2$ , em que  $R^8$  contem pelo menos um centro quiral. Uma amina particularmente preferida é (+) ou (-) 1-feniletilamina. Os diastereómeros do amino-álcool resultante podem então ser separados por uma série de meios conhecidos na técnica, por exemplo por cromatografia ou cristalização. Solventes apropriados para recristalização incluem solventes tais como éter dietílico, butanol, e misturas de hexano e de acetato de etilo. Um método alternativo para se conseguir uma síntese estereoespecífica compreende conversão de todos os diastereómeros da fórmula 14 dando origem aos correspondentes diastereómeros da fórmula 15, seguindo-se a separação dos referidos diastereómeros da fórmula 15; esse método alternativo é discutido mais abaixo. Se não se desejar uma síntese estereosselectiva, então a separação dos estereoisómeros do amino-álcool da fórmula 13 não é requerida e a amina  $R^8NH_2$  não necessita de ser opticamente activa.

Um processo estereosselectivo particularmente eficaz para um composto altamente preferido da fórmula 14, 1-benzoil-4-hidroxi-5-(1-feniletil)amino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole, compreende a reacção de uma mistura de substancialmente os

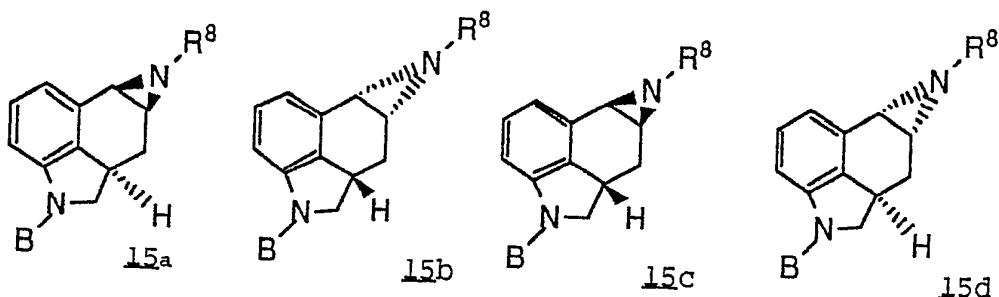
exo-isómeros do correspondente epóxido da fórmula 13, ou uma mistura de substancialmente os endo-isómeros do correspondente epóxido da fórmula 13, com um enantiómero substancialmente puro da 1-fenetilamina no solvente butanol e a subsequente cristalização selectiva de um dos dois isómeros do amino-álcool. A temperatura da reacção varia de preferência entre cerca de 50° e cerca de 150°C, com maior preferência entre cerca de 80° e cerca de 100°C.

Depois da reacção ficar completa, tal como é determinado por exemplo por cromatografia de camada fina ou por cromatografia líquida, o amino-álcool desejado é cristalizado a de cerca de -20° a cerca de 40°C; a temperatura preferida para a cristalização varia de cerca de 0° a cerca de 15°C. Assim este processo possui o valioso atributo da reacção e da separação dos estereoisómeros ocorrer eficazmente num único passo. Pela selecção apropriada dos isómeros epóxido, exo ou endo, e o enantiómero de 1-feniletilamina, R ou S, pode determinar-se qual dos estereoisómeros do composto da fórmula 14 precipita a partir da mistura da reacção. Por exemplo, um estereoisómero preferido de 1-benzoil-4-hidroxi-5-(1-feniletil)amino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenc[cd]indole, o isómero-(2a,S,4-R,5-R) pode ser preparado selectivamente por reacção dos epóxidos endo com S-1-feniletilamina.

É conhecida na técnica uma série de métodos para formar aziridinas tais como as da fórmula 15 a partir de amino-álcoois tais como os da fórmula 14. Dois exemplos são constituídos pela utilização de azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina (O. Mitsunobu, Synthesis, Janeiro, 1981, paginas 1), e a utilização de bromo e trifenilfosfina (J. P. Freemer e P. J. Mondron, Synthesis, Dezembro, 1974, pagina 894).



Uma alternativa particularmente eficaz em relação aos métodos atrás referidos envolve o tratamento de um composto da fórmula 14 com uma amina terciária num solvente inerte seguindo-se a adição de cloreto de metanossulfonilo. Os estereoisómeros 15a-d da aziridina 15 resultam respectivamente dos estereoisómeros da fórmula 14a-d com retenção de configuração em qualquer centro quiral nos substituintes  $R^3$  ou  $R^8$  assim como na posição 2a:



Aminas terciárias apropriadas incluem as da fórmula  $(R^9)_3 N$ , onde os grupos  $R^9$  são independentemente  $C_1-C_4$  alquilo. Solventes apropriados são hidrocarbonetos clorados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, e dicloroetano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e os xilenos; e éteres tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico, e éter metil-t-butílico. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura variando entre cerca de  $-35^\circ C$  e cerca de  $45^\circ C$ . Na apresentação preferida, o amino-álcool é tratado com trietilamina em cloreto de metileno a de cerca de  $-20^\circ C$  a cerca de  $0^\circ C$ , sendo então a mistura da reacção aquecida até cerca de  $15^\circ a$  cerca de  $35^\circ C$  para que a reacção fique completa. Se desejado, o produto, uma aziridina da fórmula 15, pode ser cristalizado a partir de um solvente apropriado tal como acetonitrilo ou isopropanol após um tratamento aquoso. No caso de  $R^8$  conter pelo menos um centro quiral substancialmente numa estereoconfiguração única, os estereoisómeros individuais da aziridina da fórmula 15 podem ser

separados por métodos tais como cromatografia e cristalização, proporcionando desse modo uma síntese estereoespecífica da aziridina da fórmula 15 e de produtos subsequentes.

O anel de aziridina pode ser aberto para formar uma amina secundária intermediária da fórmula 16. São habitualmente conhecidos vários métodos de abertura das aziridinas. É, contudo, crucial que o método usado para a abertura da aziridina para formar uma amina secundária da fórmula 16 seja substancialmente regioespecífico, isto é, a aziridina deve ser aberta para formar substancialmente o composto 4-amino em vez do composto 5-amino. Esse método consiste em hidrogenólise catalítica tal como é indicado por Y. Sugi e S. Mitsui, Bull. Chem. Soc. Jap., 43, pp. 1489-1496 (1970). Catalisadores que são apropriados são os catalisadores usuais de hidrogenação e de hidrogenólise, tais como os catalisadores de metal nobre; o catalisador preferido é paládio. Solventes apropriados incluem hidrocarbonetos tais como hexanos e heptanos; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, xilenos, etilbenzeno e *t*-butilbenzeno; álcoois tais como metanol, etanol, e isopropanol; e misturas de solventes tais como ácido acético misturado com os referidos álcoois. Solventes preferidos para preparar o composto da fórmula 16, em que R<sup>3</sup> é benzoilo, e R<sup>8</sup> é 1-feniletilo, incluem ácido acético glacial ou uma mistura de metanol e ácido fosfórico. A fonte de hidrogénio pode ser uma atmosfera de hidrogénio elementar fornecido sob uma pressão de cerca de 1 atmosfera ou mais, ou a fonte de hidrogénio pode ser constituída por compostos que são apropriados para servirem como dadores de hidrogénio numa reacção de hidrogenólise de transferência catalítica, tais como ácido fórmico, ciclo-hexeno ou hidrazina. A fonte de hidrogénio preferida é uma atmosfera de gás hidrogénio fornecido sob uma pressão de cerca de 1 a cerca de 10 atmosferas. A temperatura da reacção pode variar entre cerca de -20° e cerca de 80°C; a temperatura preferida para

a hidrogenólise da aziridina em que R<sup>3</sup> é benzoilo e R<sup>8</sup> é 1-feniletilo varia entre cerca de -20° e cerca de 0°C.

A conversão de compostos da fórmula 15 em compostos da fórmula 16 realiza-se sem alterar a configuração estereoquímica dos centros quirais nas posições 2a ou 4 da fórmula 16 ou dos centros quirais que possam estar presentes em qualquer um dos substituintes.

Se desejado, o composto da fórmula 16 pode ser isolado pelos métodos usuais tais como cristalização. A amina secundária na posição 4 da fórmula 16 pode ser convertida numa amina primária da fórmula 17 por vários métodos conhecidos na técnica da química orgânica, ou alternativamente a própria amina secundária pode ser isolada. Contudo, um método preferido consiste em converter a amina secundária da fórmula 16 na amina primária da fórmula 17 sem isolamento da amina secundária, mas em vez disso continuando simplesmente sem interrupção a reacção de hidrogenólise que produz o composto da fórmula 16. Assim, o solvente e catalisador preferidos são iguais aos utilizados para a preparação da amina secundária da fórmula 16. Pode ser desejável realizar a hidrogenólise da amina secundária da fórmula 16 a uma temperatura diferente ou a uma pressão diferente ou a uma temperatura e pressão diferentes das da hidrogenólise da aziridina da fórmula 15. Para a hidrogenólise do composto preferido da fórmula 16 em que R<sup>3</sup> é benzoilo e R<sup>8</sup> é 1-feniletilo, a temperatura e pressão preferidas variam entre cerca de 50° e cerca de 60°C e cerca de 1 e cerca de 20 atmosferas. Nestas condições, a hidrogenólise de compostos da fórmula 16 para dar origem a compostos da fórmula 17 realiza-se sem alterar a configuração estereoquímica do centro quiral na posição 4.

O isolamento do composto da fórmula 17 pode ser realizado pelos métodos usuais como seja o de cristalização. Se desejado, o composto da fórmula 17 pode ser ainda purificado, por exemplo por recristalização.

O composto da fórmula 17 pode ser halogenado para proporcionar, por exemplo, o derivado 6-bromo ou 6-iodo 18. A iodação do composto 17 pode ser realizada usando iodo e ácido ortoperiódico na presença de um ácido tal como ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético, num solvente tal como ácido acético. Um outro método de iodação envolve a utilização de N-iodo-succinimida na presença de ácido trifluoroacético. O derivado 6-bromo pode ser preparado usando bromo em ácido acético ou usando N-bromo-succinimida.

Evidentemente, tal como os especialistas nesta técnica reconhecerão, variações de qualquer um dos esquemas aqui discutidos podem ser desejáveis ou necessárias para certas apresentações do invento. Essas variações são contempladas como sendo abrangidas no âmbito do presente invento.

Compostos da Fórmula I podem ser preparados a partir do composto apropriado da fórmula 18, quer ele exista como uma mistura de estereoisômeros quer como um enantiômero substancialmente puro usando reagentes e métodos comuns bem conhecidos nesta técnica. Um intermediário preferido para os compostos do presente invento é o derivado de 6-bromo de 18 embora o derivado de 6-iodo seja preferido se se utilizar a reacção de carbonilação do Esquema 8. De preferência  $R^3$  é um grupo bloqueador amino tal como benzoilo. Grupos bloqueadores amino podem ser adicionados, se desejado, ao substituinte 4-amino usando métodos tais como os apresentados por Geene, supra, e Barton, supra. Grupos alquilo podem ser adicionados, se desejado, ao substituinte 4-amino

usando métodos comuns tais como a reacção da 4-amina com o haleto apropriado tal como é discutido por Morrison and Boyd, Chapter 22, Organic Chemistry, Third Edition, Allyn and Bacon, Boston, 1973. Se desejado, o grupo benzoilo pode ser removido da posição 1 usando métodos conhecidos e substituído facultativamente com outros grupos protectores de amino. Os grupos protectores de amino e grupos alquilo podem ser adicionados ou antes ou depois da bromação, conforme desejado.

Os materiais de partida 4-amino-6-bromohexa-hidrobenz-[cd]indole usados para preparar compostos do invento podem ser preparados rapidamente por outros processos tais como os apresentados na Patentes dos E.U.A. No. 4.576.959 e no Pedido EPO No. 153.083 de Flaugh, cada um dos quais é aqui incorporado como referência na sua totalidade.

Os exemplos que se seguem ilustram ainda mais a preparação dos compostos deste invento. Os exemplos são proporcionados com fins apenas ilustrativos e não são elaborados de modo a serem de qualquer modo limitativos do âmbito do presente invento.

As expressões e abreviaturas usadas nestes exemplos têm o seu significado normal a não ser que indicado de um modo diferente, por exemplo "°C" refere-se a graus Celsius; "N" refere-se a normal ou normalidade; "mmol" refere-se a milimole; "g" refere-se a grama; "ml" ou "mL" significa mililitro; "M" refere-se a molar; "min" refere-se a minutos; "hr" refere-se a horas; "EtOAc" refere-se a acetato de etilo; "TA" refere-se à temperatura ambiente; "sat." refere-se a saturado; "ppt" significa precipitado; "Et<sub>2</sub>O" refere-se a éter etílico; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "MsCl" refere-se a cloreto de mesilo; "NMR" refere-se a ressonância magnética nuclear; "IR" refere-se a espectroscopia de infravermelho; "U.V." refere-se a de

Handwritten signature or initials.

espectroscopia ultravioletas; e "m.s." refere-se a espectrometria de massa.

EXEMPLO 1

Preparação de mistura de (2aS,4R)-(2aR,4S)-1-Benzoil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole.

A uma solução de dimetil formamida (100 ml) contendo uma mistura de (2aS,4R)- e (2aR,4S)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propil-amino)hexa-hidrobenz[cd]indole sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> foram adicionados 3,4 g (37,5 mmol) de CuCN e 7,1 g (37,5 mmol) de CuI. A mistura da reacção foi então agitada a 140°C durante 6 horas. A mistura da reacção foi vertida sobre gelo, diluída com água, adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas (nome comercial "Celite") e o filtrado foi extraído duas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e em seguida evaporada para proporcionar 4 g de sólido. Cromatografia deste produto bruto sobre gel de sílica com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:19 como eluente deu origem a 3 g (62%) de produto.

EXEMPLO 2

Preparação de mistura de (2aS,4R)-, (2aR,4S)-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole.

A uma solução agitada de 4,8 g (0,0124 mol) de 1-benzoil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole preparado tal como no Exemplo 1 em 200 ml de THF arrefecido até -78°C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionaram-se 16 ml (0,025 mol) de uma solução 1,6M de n-butil-lítio em hexano. A mistura da reacção foi agitada a -78°C durante 30 minutos sendo então deixada aquecer até -20°C. À mistura da reacção adicionaram-se 100 ml de HCl 1N. A mistura foi extraída uma vez com éter etílico. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de

NaOH 5N frio. A mistura básica foi extraída duas vezes com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A solução orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporada para dar origem a 4 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com acetato de etilo como eluente deu origem a 3 g (85%) de produto sob a forma de um óleo, o qual após repouso solidificou.

### EXEMPLO 3

Preparação de mistura de (2aS,4R)-, (2aR,4S)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole.

Uma solução de 0,5 g (1,8 mmol) de 6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole preparado tal como no Exemplo 2 em 75 ml de benzeno foi tratada com 5 ml de brometo de metilmagnésio 2,0 M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 2 dias. A mistura da reacção foi arrefecida e o excesso de reagente de Grignard foi decomposto com adição de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A camada de benzeno foi separada e lavada uma vez com solução aquosa saturada de NaCl. A solução orgânica foi evaporada até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em 25 ml de HCl 5N e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução aquosa concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . A mistura básica foi extraída duas vezes com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução aquosa saturada de NaCl e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi evaporada para proporcionar 0,5 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com acetato de etilo como eluente deu origem a 0,4 g (75%) de produto sob a forma de um óleo, o qual após repouso solidificou, p.f. 76-77°C.



Análise para (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O):

Teoria: C, 75,96; H, 9,39; N, 9,32

Encontrado: C, 75,66; H, 9,33; N, 9,38

NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, 6H, CCH<sub>3</sub>), 1,46 (mult, 5H, 3α-H & CH<sub>2</sub>Me), 2,16 (d, 1, 1H, 3β-H), 2,49 (mult, 4H, CH<sub>2</sub>Et), 2,50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,87 (dd, 1H, 5α-H), 3,15 (mult, 1H, 2α-h), 3,19 (mult, 2H, 2α-H & 2β-H), 3,42 (dd, 1H, 5β-H), 3,73 (mult. 1H, 4-H), 4,04 (s, 1, 1H, 1-H), 6,43 (d, 1H, 8-H), 7,63 (d, 1H, 7-H).

m.s.: m/e = 300 (fd).

#### EXEMPLO 4

Preparação de (2aR,4R)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

A. Uma mistura de 1-benzoil-4,5-(endo)epoxi-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (21 g, 0,076 mol) e (+)-R-  
-1-fenetilamina (18 g, 0,15 mol) em 400 ml de n-butanol foi  
submetida a refluxo sob N<sub>2</sub> durante 16 horas. A reacção foi  
concentrada in vacuo para proporcionar 30 g de um óleo sob a  
forma de uma mistura igual de dois amino-álcoois diastereoméri-  
cos.

A mistura de amino-álcoois foi dissolvida em 300 ml de  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e Et<sub>3</sub>N (30 g, 0,225 mol) foi adicionado imediatamente sob  
N<sub>2</sub>. A mistura da reacção foi arrefecida até -10°C adicionando-se  
então MsCl (12,9 g, 0,011 mol) lentamente gota a gota. A taxa de  
adição foi tal que manteve a temperatura da reacção entre -10° e  
5°C. Depois da adição de MsCl ficar completa, a mistura da  
reacção foi agitada durante 30 minutos adicionais a -5°C e em  
seguida 30 min à temperatura ambiente. À mistura da reacção

adicionaram-se 200 ml de água e a mistura foi agitada. A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi separada e lavada sucessivamente com sol sat de  $\text{NaHCO}_3$  e solução salina. O sol orgânico foi seco ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrado até à secura para proporcionar uma mistura de duas aziridinas diastereoméricas. A mistura foi separada por HPLC preparativa (gel de sílica; gradiente hexanos/ $\text{EtOAc}$ ). O primeiro diastereómero das aziridinas a ser eluido foi designado isómero 1; 6,6 g, p.f. 162-163°C a partir de i-PrOH. O segundo diastereómero a ser eluido foi designado como isómero 2; 7,4 mg, p.f. 144-145°C a partir de álcool isopropílico.

B. (2aR,4R)-4-amino-1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenzil[cd]-indole

Uma solução de isómero de aziridina 1 (9,4 g, 0,025 mol) em 90 ml de ácido acético glacial foi hidrogenada a  $4,14 \times 10^5$  Pa (60 psi) e a 60°C sobre 5% de Pd/C durante 16 horas. A mistura da reacção foi filtrada e o filtrado foi evaporado até se obter um óleo residual. O resíduo foi dissolvido em HCl 1N e a mistura acídica foi extraída uma vez com  $\text{EtOAc}$ . A solução acídica foi tornada alcalina com adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. A mistura básica foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi lavada com solução salina e seca ( $\text{MgSO}_4$ ). A solução orgânica foi evaporada até à secura para proporcionar 2aR,4R-4-amino-1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole; 5,2 g sob a forma de um óleo.

C. (2aR,4R)-4-amino-1-benzoil-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidro-benz[cd]indole

Uma solução de (2aR,4R)-4-amino-1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidro-benz[cd]indole (5,2 g, 0,019 mol) e acetato de sódio (6,2 g, 0,076) em 40 ml de ácido acético glacial (HOAc) e 10 ml de MeOH foi arrefecida até 10°C. À mistura da reacção adicionou-se gota a gota uma solução de bromo (3 g, 0,019 mol) em 10 ml de HOAc glacial. A temperatura da reacção foi mantida a 10°C durante a adição de bromo. A reacção foi então agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em água. A solução acídica foi tornada alcalina com NaOH aquoso a 50% frio. A mistura básica foi extraída duas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução orgânica foi lavada com solução salina, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada in vacuo para proporcionar 6,8 g de composto (2aR,4R)-6-bromo sob a forma de um óleo.

D. (2aR,4R)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Uma mistura da reacção de (2aR,4R)-4-amino-1-benzoil-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (6,8 g, 0,019 mol),  $K_2CO_3$  (8,32 g, 0,06 mol) e iodeto de n-propilo (10,2 g, 0,06 mol) em 200 ml de  $CH_3CN$  foi agitada a temperatura de refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e a solução foi extraída com HCl diluído. A solução acídica foi tornada alcalina com  $NH_4OH$  concentrado. A mistura básica foi extraída com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com solução salina e seca ( $MgSO_4$ ). O EtOAc foi evaporado para proporcionar um óleo residual. Cromatografia (gel de sílica-EtOAc) deu origem ao produto, 2,4 g.

E. (2aR,4R)-1-Benzoil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

A uma solução de (2aR,4R)-1-Benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (2,4 g; 5 mmol) em 100 ml de dimetilformamida (DMF) adicionou-se CuCN (1,34 g, 15 mmol) e CuI (2,85 g, 15 mmol). A mistura da reacção foi agitada sob refluxo sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> durante 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para 500 ml de água. O ppt foi recolhido e lavado várias vezes com água. O ppt foi suspenso em NH<sub>4</sub>OH diluído e transformado em pasta com EtOAc. A totalidade da mistura foi filtrada através de uma camada de celite. A solução de EtOAc foi separada e lavada com solução salina. A solução de EtOAc foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada até à secura para proporcionar 1,7 g de nitrilo sob a forma de um óleo.

F. (2aR,4R)-6-Ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

A uma solução agitada de 1,7 g (4,4 mmol) de (2aR,4R)-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole em 25 ml de THF arrefecido até -78°C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> adicionaram-se 5,5 ml (8,8 mmol) de solução 1,6M de n-BuLi em hexano. A mistura da reacção foi agitada a -78°C durante 30 minutos sendo então deixada aquecer até -20°C. À mistura da reacção adicionaram-se 20 ml de HCl 1N. A mistura foi extraída uma vez com Et<sub>2</sub>O. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de NaOH 5N frio. A mistura básica foi extraída duas vezes com solução saturada de NaCl. A solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporada para dar origem a 1,3 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 1 g (80%) de produto sob a forma de um óleo.

G. (2aR;4R)-1-Tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole.

A uma solução de (2aR,4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (1 g, 3,5 mmol) e Et<sub>3</sub>N (354 mg, 3,5 mmol) em 50 ml de cloreto de metileno foi adicionada uma solução de cloreto de trifenilmetilo (cloreto de tritilo) (0,98 g, 3,5 mmol) em 10 ml de cloreto de metileno gota a gota à TA. A mistura da reacção foi agitada durante 16 horas à TA. A mistura da reacção foi extraída com água e HCl 1N frio. A solução orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e com solução salina saturada. A solução orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada até à secura in vacuo para dar origem a um resíduo. O resíduo foi transformado em pasta com hexanos quentes, arrefecido e filtrado para remover produtos insolúveis. O filtrado foi concentrado até se obter um óleo. O óleo foi cromatografado (gel de sílica, 20% EtOAc em hexanos) para proporcionar 1,5 g de (2aR, 4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz-[cd]indole.

H. (2aR,4R)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[c,d]indole

Uma solução de 1,6 g (3 mmol) de (2aR, 4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole em 100 ml de THF foi tratada com 20 ml de brometo de metilmagnésio 2,0M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e o excesso de reagente de Grignard foi decomposto com a adição de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura da reacção foi extraída com EtOAc. A solução orgânica foi evaporada até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em 25 ml de HCl 5N e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . A mistura básica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução saturada de NaCl e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 0,9 g de um óleo. A cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 600 mg do produto. Recristalização a partir de hexanos para proporcionar 228 mg (-) cetona.

p.f. 85-86°;  $[\alpha]_D = -4,94^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### EXEMPLO 5

Preparação de (2aS,4S)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

A. Aziridina isómero 2 do Exemplo 4A (8,5 g, 0,022 mol) foi hidrogenada para proporcionar (2aS,4S)-4-amino-1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (4,5 g) sob a forma de um óleo.

B. (2aS,4S)-4-amino-1-benzoil-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Usando o processo do Exemplo 4C, (2aS,4S)-4-amino-1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (4,5 g, 0,016 mol) foi halogenado para proporcionar 5,4 g de composto (2aS,4S)-6-bromo sob a forma de um óleo.

C. (2aS,4S)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Usando o processo do exemplo 4D, a reacção de (2aS,4S)-4-amino-1-benzoil-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (5,4 g, 0,015 mol) com iodeto de n-propilo (10,2 g, 0,06 mol) na presença de  $K_2CO_3$  (8,28 g, 0,06 mol) em 200 ml de  $CH_3CN$  deu origem, após cromatografia, a 3,1 g do produto.

D. (2aS,4S)-1-benzoil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Usando o processo do Exemplo 4E, (2aR,4R)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole (3,1 g, 7 mmol) com  $CuCN$  (1, g, 21 mmol) e  $CuI$  (4 g, 21 mmol) em 100 ml de DMF deu origem a 2,5 g de nitrilo sob a forma de um óleo.

E. (2aS,4S)-6-Ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

O processo do Exemplo 4F foi seguido usando 2,5 g (6,5 mmol) de (2aS,4S)-1-benzoil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole e 8,1 ml (13 mmol) de n-butil-lítio para proporcionar 1,6 g de um óleo. Cromatografia



do óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 1 g (54%) de produto sob a forma de um óleo.

F. (2aS,4S)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole

O processo do Exemplo 4G foi seguido usando o produto do Exemplo 4E (1 g, 3,5 mmol) para proporcionar 1,6 g do produto.

G. Formação de (2aS,4S)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

O processo do Exemplo 4H foi seguido usando produto do Exemplo 4F (1,6 g, 2,9 mmol) para proporcionar 1,0 g de um óleo. Cromatografia do óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 700 mg de produto. Recristalização a partir de hexanos proporcionou 240 mg da cetona (+).

p.f. 85-86°C

$[\alpha]_D = +5,15^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH)

#### EXEMPLO 6

Preparação de (+)-(2aS,4R)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole.

O processo anteriormente descrito foi usado para preparar (2aS,4R)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole. Os processos do Exemplo 4 foram usados para formar (+) (2aS,4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamina)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole cuja solução (2,4 g, 4,6 mmol) em 100 ml de THF foi tratada com 25 ml de brometo de metilmagnésio 2,0M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da

reacção foi arrefecida e o excesso de reagente de Grignard foi decomposto com adição de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura da reacção foi extraída com acetato de etilo. A solução orgânica foi evaporada até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em 25 ml de  $\text{HCl}$  5N e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . A mistura básica foi extraída duas vezes com acetato de etilo. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A solução de acetato de etilo foi evaporada para dar origem a 1,4 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com acetato de etilo como eluente deu origem a 1,2 g (87%) de produto. Recristalização a partir de hexano proporcionou 840 mg do produto cetona (+).

p.f. = 121-122°C

$[\alpha]_D = + 66,60^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### EXEMPLO 7

Preparação de (-)(2aR,4S)-6-acetil-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

O processo descrito anteriormente foi usado para preparar (2aR,4S)-1-benzoil-6-bromo-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole. Os processos do Exemplo 4 foram usados para preparar (2aR,4S)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole cuja solução em (3,4 g, 6,5 mmol) em 100 ml de THF foi tratada com 40 ml de brometo de metilmagnésio 2,0M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e o excesso de reagente de Grignard foi decomposto com adição de solução sat de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura básica

foi extraída com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 1,9 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 1,8 g de produto que foi recristalizado a partir de hexano para proporcionar 1,4 g de produto.

p.f. 120-121°C

$[\alpha]_D = 64,48^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

#### EXEMPLO 8

Preparação de (+)-(2aS,4R)-6-(2-metilpropanoil)-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

(2aS,4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole foi preparado tal como no Exemplo 6. Uma solução deste hexa-hidrobenz[cd]indole (9,5 g, 0,018 mol) em 200 ml de THF foi tratada com 30 ml de cloreto de isopropilmagnésio 2,0M em éter dietílico. A mistura da reação foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reação foi arrefecida e decomposta com adição de 50 ml de HCl 5N sendo então aquecida durante 30 min num banho de vapor. A mistura acídica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 1,9 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 0,9 g de produto. Recristalização a partir de hexanos para proporcionar 360 mg de produto.

p.f. 87-89°C

$[\alpha]_D = +52,72^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

EXEMPLO 9

Preparação de (-)-6-(2-metilpropanoil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

O processo do Exemplo 8 foi seguido com (-)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (7 g, 13 mmol), cloreto de isopropilmagnésio (50 ml, 2 molar em éter etílico), THF (150 ml) para dar origem a 3,8 g de produto bruto. Cromatografia com gel de sílica usando EtOAc como eluente deu origem a 0,8 g de material que foi recristalizado a partir de hexanos para dar origem a 400 mg de produto.

p.f. = 88-89°C

$[\alpha]_D = -51,0^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH)

EXEMPLO 10

Preparação de (-)-(2aR,4S)-6-(propanoil)-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Uma solução de (-)-(2aR,4S)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (1,5 g, 2,7 mmol) em 200 ml de THF foi tratada com 25 ml de brometo de etilmagnésio 2,0 M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e decomposta com adição de 50 ml de HCl 5N sendo então aquecida durante 30 minutos num banho de vapor. A mistura acídica foi extraída com EtOAc. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução de NH<sub>4</sub>OH. A mistura básica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 0,6 g de um

óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 0,4 g de produto. Recristalização a partir de hexanos deu origem a 300 mg de cetona (-).

p.f. 90-91°C

$[\alpha]_D = -63,68^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

#### EXEMPLO 11

Preparação de (+)-(2aS,4R)-6-(pentanoil)-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Uma solução de (+)-(2aS,4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5hexa-hidrobenz[cd]indole (1,0 g, 2 mmol) em 40 ml de THF foi adicionada gota a gota a uma solução de iodeto de n-butilmagnésio (25 mmol) em 25 ml de éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e decomposta com adição de 50 ml de HCl 5N sendo então aquecida 30 minutos num banho de vapor. A mistura acídica foi extraída com EtOAc. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . A mistura básica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 0,4 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 70 mg de produto. Recristalização a partir de hexanos deu origem a 25 mg de cetona.

p.f. 104-105°C

$[\alpha]_D = -35,7^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

EXEMPLO 12

Preparação de (+)-(2aS,4R)-6-(benzoil)-4-(di-n-propilamina)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole

Uma solução de (-)-(2aR,4S)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole (1,5 g, 2,7 mmol) em 30 ml de THF foi tratada com 10 ml de brometo de fenilmagnésio 3,0M em éter dietílico. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e decomposta com adição de 50 ml de HCl 5N sendo então aquecida 30 minutos num banho de vapor. A mistura acídica foi extraída com EtOAc. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução de NH<sub>4</sub>OH. A mistura básica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 0,6 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 0,3 g de produto. Recristalização a partir de hexanos deu origem a 360 mg de cetona (+).

p.f. 161-162°C

$[\alpha]_D = -93,66^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

EXEMPLO 13

Preparação de (+)-(2aS,4R)-6-(2-feniletanoil)-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole

Uma solução de (+)-(2aS,4R)-1-tritil-6-ciano-4-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5hexa-hidrobenz[cd]indole (1,0 g, 2 mmol) em 40 ml de THF foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de benzilmagnésio (25 mmol) em 25 ml de éter dietílico. A

mistura da reacção foi submetida a réfluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida e decomposta com adição de 50 ml de HCl 5N sendo então aquecida 30 minutos num banho de vapor. A mistura acídica foi extraída com EtOAc. A solução acídica foi tornada alcalina com a adição de excesso de solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . A mistura básica foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada uma vez com solução sat de NaCl e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A solução de EtOAc foi evaporada para proporcionar 0,6 g de um óleo. Cromatografia deste óleo sobre gel de sílica com EtOAc como eluente deu origem a 0,4 g de produto. Recristalização a partir de hexanos deu origem a 225 mg de cetona (+).

p.f. 104-105°C

$[\alpha]_D = +47,62^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

#### EXEMPLO 14

Preparação de (2aS,4R)-6-etinil-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenc[cd]indole

1-benzoil-(2aS,4R)-6-iodo-4-(di-n-propilamino)-  
-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenc[cd]indole (100 mg, 0,205 mmol) e  
trimetilestanho-acetileno-trimetilsilano (272 mg, 1,0 mmol, 3 eq)  
foi dissolvido em tolueno anidro (5 ml), adicionando-se-lhe então  
tetraquis-trifenilfosfina paládio (20 mg, 0,017 mmol, 0,05 eq). A  
solução amarelo claro resultante foi levada a refluxo sob atmos-  
fera de  $\text{N}_2$ . Após 4 hr, a mistura da reacção foi arrefecida até à  
temperatura ambiente, filtrada e concentrada até à secura. O  
resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com hexanos:aceta-  
to de etilo (1:1) para proporcionar o produto desejado (79 mg,  
84%). Este material foi dissolvido numa solução 1N (5 ml) de  
fluoreto de tetrabutylamónio em THF, e agitada à temperatura

ambiente durante a noite (12 h). A solução foi diluída com EtOAc (10 ml) e lavada sucessivamente com H<sub>2</sub>O (3 x 10 ml), solução salina (10 ml) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com hexanos:acetato de etilo (1:1) para proporcionar uma mistura do 1-benzoilo (61%) e indolina N-desprotegida (33%).

Verificou-se que os presentes compostos da Fórmula I possuem afinidade selectiva em relação aos receptores 5HT no cérebro com muito menor afinidade para outros receptores. Devido à sua capacidade de se ligarem selectivamente aos receptores 5HT, os compostos da Fórmula I são úteis no tratamento de quadros patológicos em que a alteração da função do receptor 5HT<sub>1A</sub> é benéfica mas sem os efeitos secundários que podem estar associados a compostos menos selectivos. Verificou-se ainda que alguns dos compostos presentes apresentam afinidade substancial em relação a ambos os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>1D</sub> e são úteis no tratamento de quadros patológicos que podem beneficiar da alteração desses receptores. A alteração dos receptores 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>1D</sub> pode envolver imitação (um agonista) ou inibição (um antagonista) da função da serotonina. Os quadros patológicos envolvidos incluem ansiedade, depressão, secreção excessiva de ácido gástrico, hipertensão, náuseas, disfunção sexual, cognição, demência senil, perturbações do foro do consumo tais como perturbações do apetite, alcoolismo e tabagismo, As condições anteriores são tratadas com uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto da fórmula I.

A expressão "quantidade farmacêuticamente eficaz", tal como é aqui usada, representa uma quantidade de um composto do invento que é capaz de diminuir os sintomas adversos de uma determinada doença. A dose particular de composto administrada de acordo com este invento irá evidentemente ser determinada pelas



circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo o composto administrado, a via de administração, a situação particular a ser tratada, e consideração similares. Os compostos podem ser administrados por uma série de vias incluindo a oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intranasal. Uma dose simples típica para tratamento profilático, contudo, irá conter de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg do composto activo deste invento quando administrado oralmente. Doses orais preferidas variam entre cerca de 0,01 e cerca de 3,0 mg/kg, com maior preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 mg/kg. Quando o composto é administrado por via oral pode ser necessário administrar o composto mais de uma vez por dia, por exemplo de oito em oito horas. Para administração IV por bolus, a dose varia entre cerca de 10  $\mu$ g/kg e cerca de 300  $\mu$ g/kg, de preferência entre cerca de 20  $\mu$ g/kg e cerca de 50  $\mu$ g/kg.

As experimentações que se seguem foram realizadas para demonstrar a capacidade dos compostos do presente invento para interactuarem com os receptores 1A e/ou 1D da serotonina. As afinidades dos compostos nos receptores centrais 5-HT<sub>1A</sub> foram determinadas usando uma modificação do ensaio de ligação descrito por Taylor, et al., (J. Pharmacol- Exp. Ther., 236:118-125, 1986). Membranas para o ensaio de ligação foram preparadas a partir de ratazanas macho Sprague-Dawley (150-250 g). Os animais foram mortos por decapitação, e os cérebros foram arrefecidos rapidamente e dissecados para se obter os hipocampos. Os hipocampos ou foram preparados nesse dia ou foram armazenados congelados (-70°C) até ao dia da preparação. As membranas foram preparadas por homogeneização do tecido em 40 volumes de tampão Tris-HCl arrefecido pelo gelo (50 mM, pH 7,4 a 22°C) usando um Techmar Tissumizer (ligando 65 durante 15 segundos), e o produto homegeneizado foi centrifugado a 39.800 x g durante 10 minutos. A pílula resultante foi então suspensa de novo no mesmo tampão, e o

processo de centrifugação e de ressuspensão: foi repetido três vezes adicionais para lavar as membranas. Entre a segunda e terceira lavagens as membranas ressuspensas foram incubadas durante 10 minutos a 37°C para facilitar a remoção de ligandos endógenos. A pílula final foi ressuspensa em Tris-HCl 67 mM, pH 7,4, até uma concentração de 2 mg de peso húmido de tecido original /200 µl. Este produto homogeneizado foi armazenado congelado (-70°C) até ao dia do ensaio de ligação. Cada tubo para o ensaio de ligação tinha um volume final de 800 µl e continha o seguinte: Tris-HCl (50 mM), pargilina (10 µM), CaCl<sub>2</sub> (3 mM), [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (1,0 nM), sendo avaliadas diluições apropriadas do composto, e ressuspensão de membrana equivalente a 2 mg do peso do tecido húmido original, para um pH final de 7,4. Os tubos de ensaio foram incubados durante 10 minutos a 37°C, e os conteúdos foram então filtrados rapidamente através de filtros GF/B (pré-tratados com 0,5% de polietilenimina), seguindo-se quatro lavagens de um ml com tampão arrefecido com gel. A radioactividade fixada pelos filtros foi quantificada por espectrometria de cintilação líquida, e a ligação específica de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT aos sítios 5-HT<sub>1A</sub> foi definida como a diferença entre a ligação de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT na presença e ausência de 10µM de 5-HT.

A afinidade do composto particular no receptor 5-HT<sub>1A</sub> é expressa como o valor ICI<sub>50</sub>, isto é a concentração requerida para inibir 50% da ligação. Os valores de ICI<sub>50</sub> foram determinados a partir de curvas de competição de 12 pontos usando regressão não linear (SYSTAT, SYSTAT, INC., Evanston, IL). Os resultados desta determinação são proporcionados no Quadro I.

As afinidades dos compostos nos sítios centrais de ligação 5-HT<sub>1D</sub> foram determinadas usando uma modificação do ensaio de ligação descrita por Heuring e Peroutka (J. Neurosci. 7:894-903, 1987). Os cérebros bovinos foram obtidos a partir de

Pel-Freeze Biologicals, e os núcleos caudados foram dissecados e congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$  até à altura em que as membranas são preparadas para os ensaios de ligação. Nessa altura os tecidos foram homogeneizados em 40 volumes de tampão Tris-HCl arrefecido pelo gelo (50 mM, pH 7,4 a  $22^{\circ}\text{C}$ ) com um Techmar Tissumizer (ligando 65 para 15 segundos), e o produto homogeneizado foi centrifugado a 39.800 g durante 10 minutos. A pílula resultante foi então ressuspensa no mesmo tampão, e o processo de centrifugação e de ressuspensão foi repetido três vezes adicionais para lavar as membranas. Entre a segunda e a terceira lavagens as membranas ressuspensas foram incubadas durante 10 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$  para facilitar a remoção de 5-HT endógeno. A pílula final foi ressuspensa em tampão Tris numa concentração de 25 mg de peso húmido de tecido original/ml para utilização no ensaio de ligação. Cada tubo para o ensaio de ligação tinha um volume final de 800  $\mu\text{l}$  e continha o que se segue: Tris-HCl (50 mM), pargilina (10  $\mu\text{M}$ ), ascorbato (5,7 mM),  $\text{CaCl}_2$  (3 mM), 8-OH-DPTA (100 nM para mascarar receptores 5-HT<sub>1A</sub>), mesulergina (100 nM para mascarar receptores 5-HT<sub>1C</sub>), [<sup>3</sup>H]5-HT (1,7-1,9 nM), diluições apropriadas das drogas com interesse, e suspensão de membrana equivalente a 5 mg de peso húmido do tecido original, para um pH final de 7,4. Os tubos de ensaio foram incubados durante 10 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ , e os conteúdos foram então rapidamente filtrados através de filtros GB/F (prétratados com 0,5% de polietilenimina), seguindo-se quatro lavagens de um ml com tampão arrefecido pelo gelo. A radioactividade fixada pelos filtros foi quantificada por espectrometria de cintilação líquida, e a ligação específica de [<sup>3</sup>H]5-HT aos sítios 5-HT<sub>1D</sub> foi definida como a diferença entre a ligação de [<sup>3</sup>]5-HT na presença e ausência de 10  $\mu\text{M}$  5-HT.

As afinidades dos compostos no receptor 5-HT<sub>1D</sub> são expressas como valores  $\text{ICI}_{50}$ , isto é, a concentração requerida para inibir 50% da ligação. Estes valores foram determinados a partir de curvas de competição com 12 pontos usando regressão não

linear (SYSTAT, SYSTAT, Inc., Evanston, IL). Os resultados desta determinação são proporcionados no Quadro I.

QUADRO I

<u>Exemplo No.</u>	<u>5HT<sub>1A</sub>(1)</u>	<u>5HT<sub>1D</sub>(1)</u>
3	0,63	7,47
4	0,80	236,38
5	0,31	129,24
6	0,3	6,25
7	6,61	8500,0
8	0,25	1,24
9	54,88	3125,00
10	9,47	9000,00
12	0,34	1,78
13	0,98	2,7

(1) CI<sub>50</sub> em nanomoles por litro.

O composto do Exemplo 14 foi avaliado quanto à sua capacidade para interactuar com o receptor da serotonina 1A usando o processo que se segue que é indicado na generalidade em Wong et al., J. Neural Transm., 71, 207-218 (1988). Ratazanas macho Sprague-Dawley (110-150 g) de Harlan Industries (Cumberland, IN) foram alimentados com Purina Chow ad libitum durante pelo menos 3 dias antes de serem utilizados nos estudos. As ratazanas foram mortas por decapitação. Os cérebros foram removidos rapidamente, e os córtices cerebrais foram dissecados a 4°C.

Os tecidos cerebrais foram homogeneizados em sacarose 0,32M. Após centrifugação a 1.000 x g durante 10 minutos e em seguida a 17.000 x g durante 20 minutos, uma fracção sinaptosomal bruta foi sedimentada. A pílula foi suspensa em 100 vol de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, incubada a 37°C durante 10 min, e centrifugada a 50.000 x g durante 10 min. O processo foi repetido e a pílula final foi suspensa em Tris-HCl 50 mM arrefecido pelo gelo, pH 7,4. Pelo método de ligação ao radioligando, sítios marcados especificamente por 8-hidroxi-2-dipropilamino-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno tritiado ( $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT) foram identificados como receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

A ligação de ( $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT) foi realizada de acordo com o método descrito previamente [Wong et al., *J. Neural Transm.*, 64:251-269 (1985)]. Resumidamente, as membranas sinaptosomais isoladas do cortex cerebral foram incubadas a 37°C durante 10 min. em 2 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4; pargilina 10  $\mu\text{M}$ ; ácido ascórbico 0,6 mM;  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT 0,4 nM; e de 1 a 1.000 mM do composto do teste. A ligação foi terminada filtrando amostras sob pressão reduzida através de filtros de fibra de vidro (GFB). Os filtros foram lavados duas vezes com 5 ml de tampão arrefecido pelo gelo e colocados em frascos de cintilação com 10 ml de líquido de cintilação PCS (Amersham/Searle). A radioactividade foi medida com um espectrometro de cintilação líquida. 8-OH-DPAT não marcado a 10  $\mu\text{M}$  foi também incluído em amostras separadas para estabelecer a ligação não específica. A ligação específica de  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT é definida como a diferença da radioactividade ligada na ausência e na presença de 10  $\mu\text{M}$  de 8-OH-DPAT não marcado.

O resultado é proporcionado no Quadro II. O valor é o IC<sub>50</sub>, isto é a concentração em nanomoles do composto necessária para inibir a ligação de  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT em 50%.

QUADRO II

<u>Exemplo</u>	<u>CI<sub>50</sub></u>
14	0,5

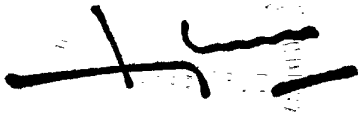
Foram realizadas experiências para demonstrar as propriedades contra a serotonina destes compostos. Certos compostos foram avaliados para determinar a sua capacidade para afectar as 5-hidroxi-indoles serotonina, 5-hidroxi-indole ácido acético (5HIAA) e corticosterona do soro, in vivo, usando os processos que se seguem.

Compostos em solução aquosa foram injectados subcutâneamente em ratazanas macho albinas . As ratazanas foram decapitadas uma hora mais tarde. O sangue do tronco foi recolhido e deixado coagular. Após centrifugação, o soro foi armazenado congelado antes da análise. A totalidade do cérebro foi removida e congelada em neve carbónica para armazenamento antes da análise. A concentração de corticosterona no soro foi medida espectrofluorometricamente usando o processo de Solem e Brinck-Johnson, "An Evaluation of a Method for Determination of Free Corticosteroides in Minute Quantities of Mouse Plasma", Scand. J. Cli. Lab. Invest., Suppl. 80, p. 1-14 (1965). A concentração do ácido 5-hidroxiindoleacético (5HIAA) na totalidade do cérebro foi medida por cromatografia líquida com detecção electroquímica tal como foi referido por Fuller e Perry, "Effects of Buspirone and its Metabolite, 1-(2-pirimidinil)piperazine, on Brain Monoamines and their Metabolites in Rats", J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, p. 50-56 (1989), aqui incorporado como referência. Os resultados deste processo são proporcionados no Quadro III.

QUADRO III5-Hidroxiindoles do cérebro  
n moles/g)

<u>Exemplo No.</u> <u>(Dose mg/kg)</u>	<u>Serotonina</u> <u>nmoles/g)</u>	<u>5HIAA</u> <u>nmoles/g)</u>	<u>Corticosterona</u> <u>do Soro</u> <u>(microg./100 ml)</u>
Control	2.76 ± 0.12	2.13 ± 0.10	3.8 ± 0.2
Exemplo 6			
(0.003)	2.46 ± 0.14	1.81 ± 0.14	5.8 ± 1.0
(0.03)	2.99 ± 0.06	1.58 ± 0.08*	10.6 ± 2.0*
(0.3)	3.08 ± 0.04*	1.41 ± 0.03*	42.2 ± 1.1*
Exemplo 7			
(0.003)	2.75 ± 0.05	2.06 ± 0.13	3.8 ± 0.5
(0.03)	2.57 ± 0.10	1.87 ± 0.07	6.5 ± 2.6
(0.3)	2.85 ± 0.08	1.77 ± 0.17	8.4 ± 4.0
Control	1.66 ± 0.04	1.68 ± 0.12	3.4 ± 0.2
Exemplo 8			
(0.003)	1.88 ± 0.05*	1.56 ± 0.10	3.6 ± 0.7
(0.03)	2.26 ± 0.06*	1.34 ± 0.06*	27.1 ± 6.4*
(0.3)	2.26 ± 0.16*	1.30 ± 0.07*	42.0 ± 0.4*
Exemplo 9			
(0.003)	1.83 ± 0.08	1.68 ± 0.10	4.1 ± 0.5
(0.03)	1.90 ± 0.10	1.91 ± 0.06	6.0 ± 1.6
(0.3)	1.69 ± 0.06	1.74 ± 0.04	6.7 ± 2.0

\* diferença significativa a partir do grupo de controle (P<0,05).



Os compostos do presente invento são de preferência formulados antes da administração. Assim, ainda outra apresentação do presente invento consiste numa formulação farmacêutica compreendendo um composto do invento e um excipiente farmacêuticamente aceitável para esse fim.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por processos conhecidos usando ingredientes bem conhecidos e facilmente disponíveis. Ao produzir as composições do presente invento, o ingrediente activo irá ser usualmente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou incluído nesse suporte que pode apresentar a forma de uma cápsula, saquinho, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve de diluente, ele pode ser material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, suporte ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquinhos, hostias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo por exemplo até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina moles ou duras, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de excipientes apropriados incluem lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, e metil-celulose. As formulações podem adicionalmente incluir agentes de lubrificação tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral, agentes de humidificação, agentes de emulsificação e de suspensão, agentes conservantes tais como hidroxibenzoatos de metilo e propilo, agentes edulcorantes ou aromatizantes. As composições do invento podem ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação rápida,



contínua ou retardada do ingrediente activo após administração ao doente utilizando processos bem conhecidos na técnica.

As composições são de preferência formuladas sob a forma de unidade de dosagem, contendo cada dose de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg, mais usualmente de cerca de 1 a cerca de 10 mg, do ingrediente activo. A expressão "forma de unidade de dosagem" refere-se a unidades fisicamente descontínuas apropriadas como doses unitárias para seres humanos ou outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um suporte farmacêutico apropriado.

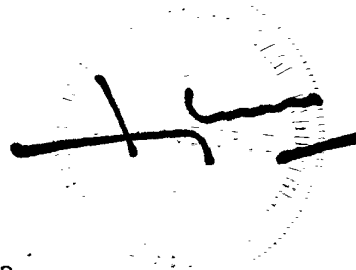
Os exemplos de formulação que se seguem são apenas ilustrativos e não pretendem de qualquer modo limitar o âmbito do invento.

#### FORMULAÇÃO 1

Cápsulas de gelatina duras são preparadas usando os ingredientes que se seguem:

	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
6-acetil-4-	
-(di-n-propilamino)-1,2,2a,3,4,5-	
-hexahidrobenz[cd]indole	25
Amido, seco	425
Estearato de magnésio	<u>10</u>
Total	460 mg

Os ingredientes anteriores são misturados e introduzidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 460 mg.



FORMULAÇÃO 2

Uma fórmula de comprimido é preparada usando os ingredientes que se seguem:

	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
4-(di-n-propilamino)- -1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole	25
Celulose microcristalina	625
Dióxido de silício coloidal	10
Ácido esteárico	5

Os componentes são misturados e prensados para formar comprimidos pesando cada 665 mg.

FORMULAÇÃO 3

Uma formulação para inalação de pó seco é preparada contendo os componentes que se seguem:

	<u>Peso %</u>
4-(dietilamino)-6-propanoil- -1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole	5
Lactose	95

O composto activo é misturado com a lactose e a mistura é adicionada a um dispositivo para inalação do pó seco.

FORMULAÇÃO 4

Comprimidos contendo cada 60 mg de ingrediente activo são produzidos como se segue:

Sal tartarato de 4-( <u>n</u> -propilamino)-6- -(2-metil-propanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa- hidrobenz[cd]indole sal tartrato	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4 mg
Carboximetil-amido sódico	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

O ingrediente activo, amido e celulose são feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 20 e misturados completamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes os quais são então feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 4. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 16. O carboximetil-amido sódico, estearato de magnésio e talco, previamente feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 30, são então adicionados aos grânulos os quais, após mistura, são prensados numa máquina para fazer comprimidos proporcionando comprimidos pesando cada um 150 mg.

FORMULAÇÃO 5

Cápsulas contendo cada 20 mg de medicamento são produzidas como se segue:

(2aS,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole	20 mg
Amido	169 mg
Estearato de magnésio	<u>1 mg</u>
Total	190 mg

O ingrediente activo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 20, e introduzidos em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 190 mg.

FORMULAÇÃO 6

Supositórios contendo cada 225 mg de ingrediente activo são preparados como se segue:

4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]-indole	225 mg
Glicéridos de ácido gordo saturado para	2.000 mg

O ingrediente activo é feito passar através de um crivo U.S. de malha No. 60 e suspenso em glicéridos de ácido gordo saturado previamente fundido usando a menor porção de calor necessária. A mistura é então vertida para um molde de supositório com uma capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.

FORMULAÇÃO 7

Suspensões contendo cada 50 mg de medicamento por dose de 5 ml são preparadas como se segue:

1-metil-4-(n-propilamino)-6-(3-metilbutanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole	50 mg
Goma de Xantano	4 mg
Carboximetilcelulose sódica (11%)	
Celulose Microcristalina (89%)	50 mg
Sacarose	1,75 g
Benzoato de Sódio	10 mg
Aroma	q.v.
Cor	q.v.
Água purificada para	5 ml

O medicamento, sacarose e goma de xantano são misturados, feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 10, sendo então misturados com uma solução feita previamente da celulose microcristalina e da carboximetilcelulose sódica em água. O benzoato de sódio, aroma e cor são diluídos com uma parte da água e adicionados com agitação. Adiciona-se então água suficiente para produzir o volume requerido.

FORMULAÇÃO 8

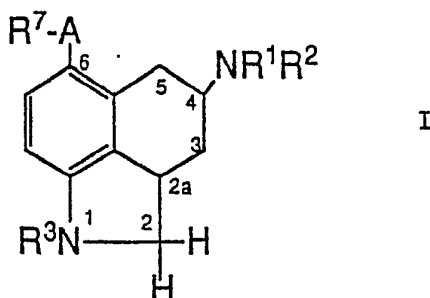
Cápsulas contendo cada 150 mg de medicamento são preparadas como se segue:

4-(di-n-propilamino)-6-acetil- -1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]- indole	50 mg
Amido	507 mg
Estearato de magnésio	<u>3 mg</u>
Total	560 mg

O ingrediente activo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 20, e introduzidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 560 mg.

REIVINDICAÇÕES:

1ª - Processo para a preparação de um composto da Fórmula I



em que:

$R^1$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_3-C_4$  alquênio, ciclopropilmetilo, ( $C_1-C_4$  alquilo) substituído com fenilo,  $-C(O)R^4$ ,  $-(CH_2)_n S(C_1-C_4$  alquilo), ou  $-(CH_2)_n C(O)NR^5R^6$ ;

$R^2$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_3-C_4$  alquênio, ou ciclopropilmetilo;

$R^3$  é hidrogénio;

$n$  é 1-4;

$R^4$  é hidrogénio,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi ou fenilo;

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente hidrogénio, um  $C_1-C_4$  alquilo, ou um  $C_5-C_8$  cicloalquilo;

A é  $C=O$ ,  $CHOH$  ou  $C\equiv C$ ;

$R^7$  é  $C_1-C_8$  alquilo, ( $C_1-C_8$  alquilo) substituído, arilo, arilo substituído, aril ( $C_1-C_4$  alquilo), aril ( $C_1-C_4$  alquilo) substituído, metilo substituído com  $C_3-C_7$  cicloalquilo, ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo, com a condição de que quando A é  $C\equiv C$  então  $R^7$  é  $C_1-C_7$  alquilo, ( $C_1-C_7$  alquilo) substituído, arilo, aril ( $C_1-C_3$  alquilo), arilo substituído, aril ( $C_1-C_3$  alquilo) substituído, ou  $C_3-C_7$  cicloalquilo; caracterizado por compreender a desprotecção

de um composto da Fórmula I em que R<sup>3</sup> é um grupo bloqueador de amino.

2ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto da Fórmula I em que

A é C=O;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> alquênio, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) ou ciclopropilmetilo;

n é 2-4;

R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) substituído, fenilo, fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) substituído com halo ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo.

3ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar um esteroisómero substancialmente puro do composto da Fórmula I.

4ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar: 4-(di-n-propilamino)-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidro[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(dietilamino)-6-propanoil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(n-propilamino)-6-(2-metilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(n-propilamino)-6-(3-metilbutanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(di-n-propilamino)-6-benzoil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole; 4-(N-n-propil-N-ciclopropilmetil)amino-6-propanoil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole.

5ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar (2aS,4S)-4-(di-n-propilamino)-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole.



6ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar (2aR,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole.

7ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar (2aS,4S)-4-(di-n-propilamino)-6-(2-metilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole.

8ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar (2aR,4R)-4-(di-n-propilamino)-6-(2-metilpropanoil)-1,2,2a,3,4,5hexahidrobenz[cd]indole.

Lisboa, 12 de Agosto de 1991



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA