

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO  
Nº 91.127

NOME: SYNTHÉLABO, francesa, com sede em 58, Rue de la Glacière, 75621 Paris, Cedex 13, França.

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de [(4-piperidinil)-metil]-2,3-dihidro-1h-isindol e 2,3,4,5-tetrahidro-1h-benzazepinas e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Pascal George, Mireille Sevrin, Michel Mangane, Jean-Pierre Merly e Dennis Bigg.

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

França, 12 de Julho de 1988, sob o Nº 88.09450,  
12 de Julho de 1988, sob o Nº 88.09451

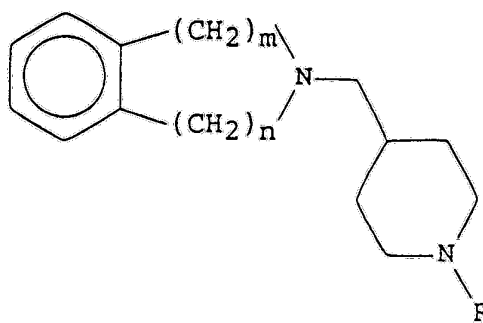
4.

SINTHELAB

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE [(4-PIPERIDINIL)-  
-METIL]-2,3-DI-HIDRO-1H-ISOINDOL E 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BEN-  
ZAZEPINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados de [(4-piperidínil)-metil]-2,3-di-hidro-1H-isoindol e 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepinas e à sua aplicação em terapêutica.

Os compostos de acordo com a presente invenção respon-  
dem à fórmula geral



na qual

quer cada um dos símbolos m e n representa o número 1,  
quer cada um dos símbolos m e n representa o número 2,

quer m representa o número 3 e n representa o número 1, e

R representa ouer um átomo de hidrogénio, ouer um grupo de fórmula geral -Z-R' na qual Z representa um grupo -CO- ou -CH<sub>2</sub>- e R' representa um grupo fenilo comportando eventualmente um a três substituintes es colhiços entre átomos de halogéneo e grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de cadeia linear ou ramificada e alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de cadeia linear ou ramificada.

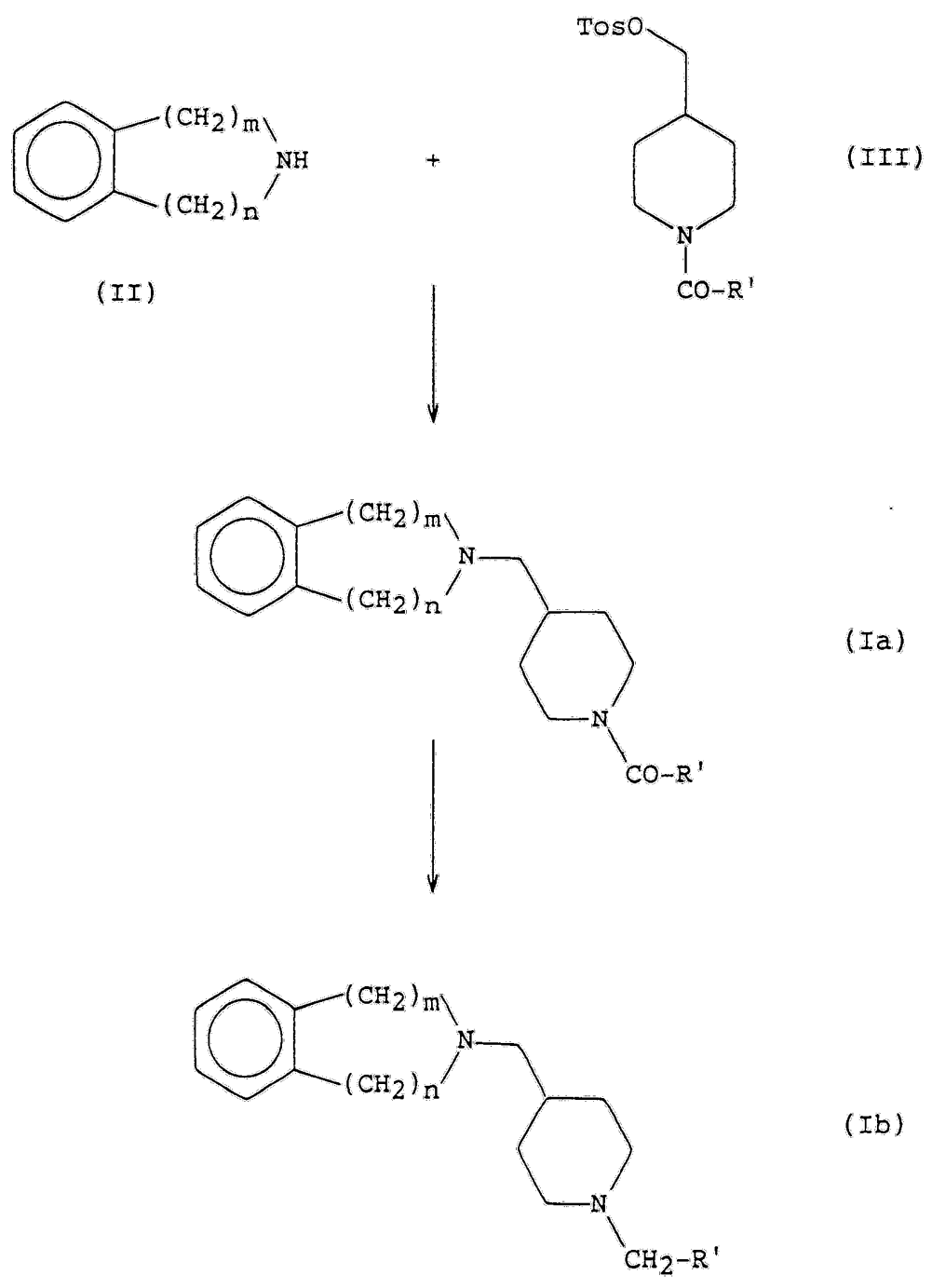
Estes compostos podem apresentar-se no estado de bases livres ou de sais de adição com ácidos.

De acordo com a presente invenção pode-se preparar os compostos de fórmula geral I por um processo ilustrado pelo esquema reaccional dado a seguir.

Prepara-se inicialmente um composto de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um grupo -CO- mediante reacção de um composto de fórmula geral II (na qual os símbolos m e n têm os significados definidos antes) com um tosilato de fórmula geral III (na qual o símbolo Tos representa um grupo tosilo e o símbolo R' tem o significado definido antes), quer na ausência, quer na presença de um dissolvente inerte tal como a dimetilformamida, o tolueno ou o xileno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 150°C e, eventualmente, na presença de uma base orgânica, tal como uma amina terciária, ou inorgânica, tal como um carbonato ou hidrogenocarbonato alcalino.

Obtém-se deste modo um composto de fórmula geral Ia que corresponda à fórmula geral I quando o símbolo Z representa um grupo -CO-.

Esquema reaccional 1



Pode-se, eventualmente, preparar um composto de fórmula geral I, na qual o símbolo Z representa um grupo  $-CH_2-$ , mediante redução, em seguida, do composto de fórmula geral Ia com um hidreto simples ou complexo de boro ou de alumínio, por exemplo o hidreto de lítio e de alumínio, o hidreto de alumínio, o complexo diborano/tetrahydrofurano ou o complexo diborano/sulfureto de metilo, ou qualquer meio equivalente, no seio de um dissolvente adequado tal como o éter dietílico, o tetrahydrofurano ou o ciclohexano, a uma temperatura compreendida entre  $20^{\circ}$  e  $100^{\circ}C$ .

Obtém-se deste modo um composto de fórmula geral Ib que corresponde à fórmula geral I quando o símbolo Z representa um grupo  $-CH_2-$ .

Finalmente, os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio podem obter-se mediante desbenzilação dos compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um grupo benzilo, por exemplo mediante uma hidrogenólise com hidrogênio gasoso, sob uma pressão compreendida entre 0,1 e 0,5 MPa, na presença de um catalisador metálico, eventualmente sobre um suporte inerte ou básico, por exemplo o paládio sobre carvão, sulfato de bário ou carbonato de cálcio, no seio de um dissolvente alcoólico, por exemplo o metanol ou o etanol, a uma temperatura compreendida entre  $20^{\circ}$  e  $200^{\circ}C$ .

O 2,3-dihidro-1H-isoindol de fórmula geral II (na qual  $m=n=1$ ) pode preparar-se de acordo com um processo tal como o descrito em "Organic Syntheses, Collective" Vol. V,

406-408 e 1064-1066.

A 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina de fórmula geral II (na qual  $m=n=2$ ) pode preparar-se de acordo com um processo tal como o descrito em "Helvetica Chim. Acta", 18, 1388 (1935).

A 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina de fórmula geral II (na qual  $m=3$  e  $n=1$ ) pode preparar-se de acordo com um processo tal como o descrito em "J.C.S.", Perkin I, 782 (1973).

Os tosilatos de fórmula geral III podem preparar-se de acordo com um método ilustrado pelo esquema reaccional 2 que se segue.

Faz-se reagir o 4-piperidino-metanol de fórmula IV com um cloreto de ácido de fórmula geral  $R'COCl$  (na qual  $R'$  tem o significado definido antes), no seio de um dissolvente inerte tal como um dissolvente clorado, a uma temperatura compreendida entre  $20^{\circ}$  e  $80^{\circ}C$ . Obtém-se deste modo um éster-amida de fórmula geral V que se saponifica, por exemplo com hidróxido de sódio ou de potássio, no seio de um dissolvente alcóolico alifático inferior, de preferência etanol, para se obter o álcool de fórmula geral VI, a partir do qual se prepara finalmente o tosilato com cloreto de tosilo, em um meio básico tal como a piridina.

O 4-piperidino-metanol de fórmula IV pode preparar-se por exemplo mediante redução do 4-piperidino-carboxilato de etilo com hidreto de lítio e alumínio, ou ainda mediante

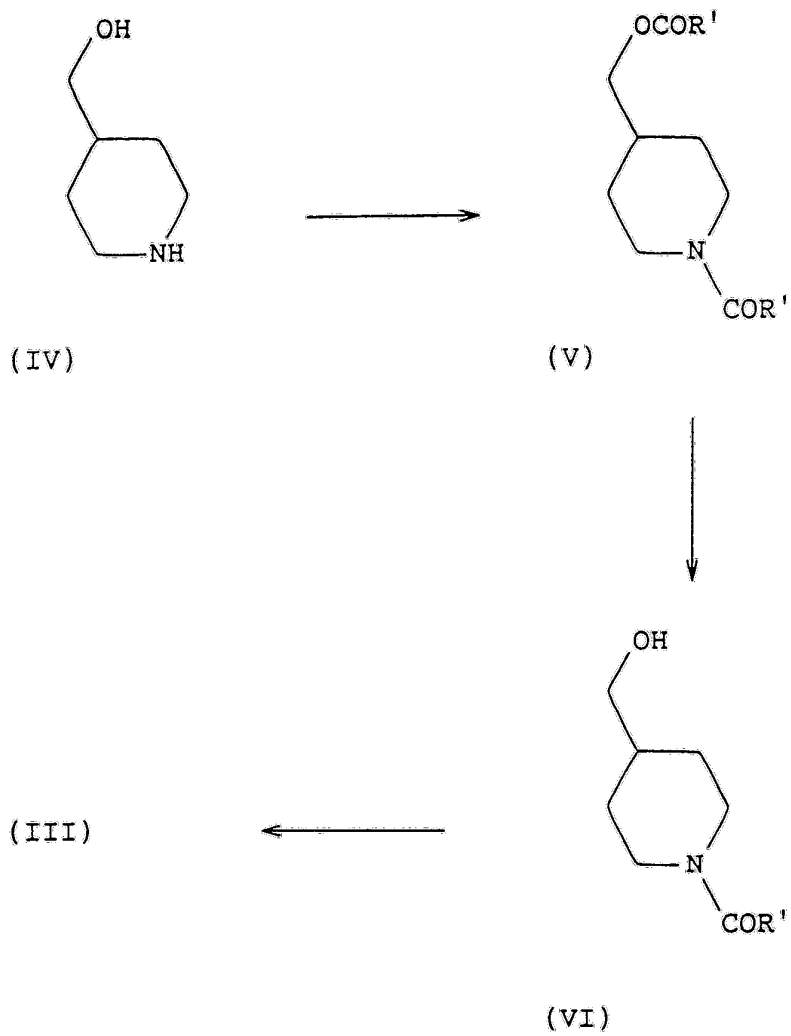
uma tal redução do 1-benzil-4-piperidino-carboxilato de etilo seguida de uma hidrogenólise catalítica sob pressão.

Finalmente, uma outra variante do processo, cujo detalhe está ilustrado no exemplo 3, permite preparar os compostos de acordo com a presente invenção a partir de 1,2-di-(bromoalquil)-benzenos e 1-fenilmetil-4-piperidino-carboxamidas ou 4-metano-aminas convenientemente escolhidas, com formação do anel azotado do 2,3-dihidro-1H-indol ou das 2,3,4,5-tetrahidro-benzazepinas.

Os exemplos seguintes ilustram em detalhe o processo para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção. As microanálises elementares e os espectros IV e RMN confirmam as estruturas dos compostos obtidos.

Os números indicados entre parêntesis nos títulos dos exemplos correspondem aos do quadro dado adiante.

Esquema reaccional 2





Exemplo 1 (Composto Nº 6)

Cloridrato de 2-[[1-[(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol.

1.1. - 4-Piperidino-metanol.

Em um balão de três tubuladuras de 4 litros munido com um sistema de agitação mecânica e um refrigerante introduzem-se 28,5 g (0,75 mole) de hidreto de lítio e alumínio e 1,2 litros de tetrahidrofurano. Adicionam-se à suspensão obtida 117,9 g (0,75 mole) de 4-piperidino-carboxilato de etilo em solução em 1,2 litros de tetrahidrofurano e agita-se a mistura reaccional durante 6 horas à temperatura de 20°C. Arrefece-se até 0°C e hidrolisa-se depois, adicionando sucessivamente 22 ml de água, 22 ml de hidróxi do de sódio 1N e 46 ml de água. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos a 20°C, filtra-se e lava-se o precipitado com tetrahidrofurano e depois com éter. Evapora-se os dissolventes sob pressão reduzida para se obter 84,4 g de um óleo que se utiliza tal e qual na etapa seguinte.

1.2 - 3-Metil-benzoato de [1-[(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil]-metilo.

Em um balão de três tubuladuras de 3 litros introduzem-se, sob atmosfera de árgon, 42,25 g (0,367 mole) de 4-piperidino-metanol, 430 ml de 1,2-dicloro-etano e adicionam-se 82 g (0,81 mole) de trietilamina e depois 125,2 g

(0,81 mole) de cloreto de 3-metil-benzoílo. Aquece-se a mistura reaccional a refluxo durante 4 horas e 30 minutos, adicionam-se ainda 8,2 g (0,08 mole) de trietilamina e 12,5 g (0,08 mole) de cloreto de 3-metil-benzoílo e aquece-se a mistura reaccional ainda durante 3 horas.

Filtra-se, lava-se os sais com 1,2-dicloro-etano, evapora-se o filtrado sob pressão reduzida, dissolve-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se a solução com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida e recristaliza-se o resíduo em uma mistura a 1:1 de álcool isopropílico/acetato de etilo. Obtém-se deste modo 80 g de um composto sólido branco.

Ponto de fusão: 80-83°C.

### 1.3. - 1-[(3-Metil-fenil)-carbonil]-4-piperidino-metanol.

A uma solução de 30 g (0,23 mole) de 3-metil-benzoato de 1-[(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil-metilo em 400 ml de etanol, adiciona-se uma solução de 12,76 g (0,23 mole) de hidróxido de potássio em 75 ml de etanol e 75 ml de água. Agita-se a mistura reaccional durante 3 horas a 20°C, evapora-se o etanol sob pressão reduzida e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca-se sobre sulfato de magnésio. Evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obter 53 g de álcool que se utiliza tal e qual na etapa seguinte.

1.4. - (4-Metil-fenil)sulfonato de 1-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidinil-metilo.

A uma solução de 52 g (0,22 mole) de 1-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidino-metanol em 100 ml de piridina adicionam-se 53,3 g (0,28 mole) de cloreto de 4-metil-fenilsulfonilo em 60 ml de piridina. Agita-se a mistura reaccional a 20°C durante 4 horas e despeja-se depois em gelo. Extrai-se a fase com diclorometano, lava-se a fase orgânica com uma solução aquosa 10% de ácido clorídrico e seca-se sobre sulfato de magnésio. Evaporam-se os dissolventes sob pressão reduzida para se obter 70 g de um produto sólido branco.

Ponto de fusão: 68-70°C.

1.5. - Cloridrato de 2-(1-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidinil-metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Em um balão de 250 ml, colocado sob atmosfera de argon, introduzem-se 3,6 g (0,03 mole) de 2,3-dihidro-1H-isoindol e 12,8 g (0,033 mole) de (4-metil-fenil)-sulfonato de 1-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidinil-metilo e aquece-se a mistura reaccional a 150°C durante 3 horas e 30 minutos. Obtém-se deste modo um óleo espesso de cor castanha que se dilui com diclorometano, adiciona-se amoníaco concentrado, separa-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, evaporam-se os dissolventes sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo mediante cromatografia em coluna de sílica. Obtém-se deste modo 7,5 g de base.

Ponto de fusão: 125-127°C.

Prepara-se o cloridrato com 2-propanol-clorídrico e recristaliza-se em uma mistura de acetato de etilo/2-propanol.

Ponto de fusão: 217,5-220°C.

Exemplo 2 (Composto nº 7)

Difumarato de 2-[[1-[(3-metil-fenil)-metil]-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Em um balão de três tubulações de 250 ml, colocado sob atmosfera de argon, introduz-se 0,54 g (14,4 mmoles) de hidreto de lítio e alumínio em 20 ml de tetrahydrofurano, adicionam-se 3,15 g (9,42 mmoles) de 2-[[1-[(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol em solução em 75 ml de tetrahydrofurano arrefecido a 0°C, agita-se a mistura reaccional a frio durante 5 minutos e aquece-se depois a refluxo durante 1 hora. Obtém-se deste modo uma solução límpida cor de laranja à qual se adicionam 7 ml de hidróxido de sódio a 6,5%, arrefecendo-a. Obtém-se uma suspensão cor de laranja escuro, filtra-se, seca-se o filtro sobre sulfato de magnésio, evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo mediante cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura a 96:4 de diclorometano/metanol. Obtém-se 2,35 g de um óleo castanho que cristaliza.

Ponto de fusão 93,5-95°C.

Dissolve-se esta base (7,33 mmoles) em 150 ml de etanol, adiciona-se uma solução de 1,7 g (14,7 mmoles) de ácido fumárico em 100 ml de etanol, concentra-se a mistura reaccional até metade do seu volume inicial, separa-se mediante filtração o composto sólido que cristaliza e re-cristaliza-se em uma mistura a 1:1 de acetato de etilo/etanol. Obtém-se deste modo 2,0 g de difumarato puro.  
Ponto de fusão: 190-200,5°C.

Exemplo 3 (Composto Nº 3)

Dicloridrato de 2-(1-(fenil-metil)-4-piperidinil)-metil-2,3-dihidro-1H-indol.

A. Primeira variante

3.A.1. 1-(Fenil-metil)-4-piperidino-carboxamida.

Sob atmosfera de argon introduzem-se 123,0 g (0,96 mole) de 4-piperidino-carboxamida e 90,2 g (1,02 mole) de hidrogenocarbonato de sódio em 2 litros de tolueno anidro. Adicionam-se 190,0 g, ou seja 125,8 ml (1,056 mole), de bromometilbenzeno e aquece-se a mistura reaccional a refluxo durante 5 horas.

Filtra-se a mistura reaccional a quente. Durante o arrefecimento do filtrado forma-se um precipitado branco. Separa-se, seca-se e obtém-se deste modo 113,4 g de composto seco.

Ponto de fusão: 150-152°C.

3.A.2. Cloridrato de 2-[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-  
-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Sob atmosfera de árgon introduzem-se em um balão 2,3 g de hidreto de sódio a 50% em óleo (48,1 mmoles), previamente lavado com éter de petróleo, depois 100 ml de dimetilformamida e depois uma solução de 5 g (22,9 mmoles) de 1-(fenil-metil)-4-piperidino-carboxamida em 45 ml de dimetilformamida, à temperatura ambiente e durante um período de 20 minutos. Agita-se a suspensão durante 1 hora à temperatura ambiente e depois durante 1 hora a 60°C.

Adiciona-se, em seguida, uma solução de 6,05 g (22,9 mmoles) de 1,2-di(bromometil)-benzeno em 40 ml de dimetilformamida de modo a manter a temperatura compreendida entre 60 e 70°C e agita-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente.

Despeja-se sobre uma mistura de água e gelo, trata-se com acetato de etilo, separa-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se e evapora-se o dissolvente. Obtém-se deste modo um composto sólido cor de laranja que se recristaliza em ciclo-hexano, lava-se com éter e recristaliza-se ainda uma vez com ciclohexano. Obtém-se 1,1 g de composto sólido branco.

Introduz-se em uma mistura de 50 ml de álcool isopropílico e de 34,3 ml de álcool isopropílico clorídrico 0,1N, aquece-se a refluxo e deixa-se arrefecer a solução. Obtém-se deste modo 1,2 g de cloridrato.  
Ponto de fusão: 243-246°C (decomposição).

3.A.3. Cloridrato de 2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Adiciona-se lentamente uma solução de 10,0 g (31,2 mmoles) de 2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol em 20 ml de éter anidro, a frio, a 1,85 g (48,4 mmoles) de hidreto de lítio e de alumínio em 300 ml de éter anidro. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois durante 7 horas a refluxo. Hidrolisa-se, depois, com 8 ml de água, filtra-se lavando o composto sólido com éter, seca-se o filtrado e concentra-se. Obtém-se um óleo amarelo que cristaliza rapidamente. Retoma-se com etanol e faz-se passar na solução uma corrente de ácido clorídrico gasoso. Obtém-se um composto sólido de cor creme que se recristaliza duas vezes com uma mistura a 2:1 de etanol/metanol. Obtém-se deste modo 7,7 g de dicloridrato.

Ponto de fusão: 291-293°C.

B. Segunda variante

3.B.1. Cloridrato de 1-(fenil-metil)-4-piperidino-metanamina.

Sob atmosfera de árgon introduzem-se 50,0 g (229 mmoles) de 1-(fenil-metil)-4-piperidino-carboxamida e 13,0 g (343 mmoles) de hidreto de lítio e de alumínio em 2,5 litros de éter anidro e aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 8 horas. Adiciona-se 50 ml de água, filtra-se a mistura reaccional lavando o composto sólido com éter, separa-

-se a fase orgânica, seca-se e evapora-se o dissolvente. Obtém-se 40,7 g de um óleo amarelo que se dissolve em 1,99 litros de álcool isopropílico clorídrico 0,1N. Concentra-se a solução até 3/4 do volume inicial, deixa-se arrefecer, filtra-se o produto sólido branco que precipitou e recristaliza-se em álcool isopropílico. Obtém-se deste modo 33,7 g de cloridrato.

Ponto de fusão: 188-190°C

3.B.2. Cloridrato de 2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Sob atmosfera de árgon introduzem-se 1,97 g (7,48 mmoles) de 1,2-di(bromo-metil)-benzeno e 5,2 g (3,74 mmoles) de carbonato de potássio em 40 ml de dimetilformamida. Arrefece-se a mistura reaccional com um banho de gelo e adiciona-se lentamente 1,8g de cloridrato de 1-(fenil-metil)-4-piperidino-metanamina.

Agita-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente e despeja-se, depois, sobre uma mistura de água e gelo. Extrai-se o composto sólido com acetato de etilo, separa-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se e evapora-se o dissolvente. Obtém-se 1,8 g de um óleo amarelo que cristaliza e que se dissolve a quente em 59 ml de álcool isopropílico clorídrico 0,1N. Deixa-se arrefecer, filtra-se o produto sólido branco que precipitou e isola-se 0,8 g de dicloridrato.

Ponto de fusão: 291-291,5°C.



Exemplo 4 (Composto Nº 1)

Dicloridrato de 2- $\left[ \left( 4\text{-piperidinil} \right)\text{-metil} \right]\text{-2,3-dihidro-1H-isoindol}$ .

Introduzem-se 56,6 g (149 mmoles) de dicloridrato de 2- $\left[ \left[ 1\text{-(fenil-metil)-4-piperidinil} \right]\text{-metil} \right]\text{-2,3-dihidro-1H-isoindol}$ , 300 ml de etanol, 50 ml de água e 5 g de carvão paladiado a 10% em um aparelho de Parr e efectua-se uma hidrogenólise sob cerca de 0,41 MPa durante 9 horas.

Filtra-se a mistura reaccional obtida, evapora-se o filtrado e retoma-se o resíduo com uma mistura a 1:1 de metanol/etanol na presença de carvão activado. Filtra-se, evapora-se o filtrado e obtém-se deste modo 39,6 g de diclorohidrato branco ligeiramente azulado.

Ponto de fusão: 298-301°C.

Exemplo 5 (Composto Nº 14)

Fumarato de 2- $\left[ \left[ 1\text{-}\left[ \left( 3\text{-metil-fenil} \right)\text{-carbonil} \right]\text{-4-piperidinil} \right]\text{-metil} \right]\text{-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina}$ .

Em um balão colocado sob atmosfera de argon e munido com um sistema de agitação introduzem-se 3 g (0,02 mole) de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 7,6 g (0,02 mole) de 4-metil-benzenos-sulfonato de  $\left[ 1\text{-}\left[ \left( 3\text{-metil-fenil} \right)\text{-carbo-} \right. \right.$

nil-4-piperidinil-metilo, 2,8 g (0,02 mole) de carbonato de potássio e 20 ml de dimetilformamida. Agita-se a mistura reaccional durante 9 horas a 90°C, arrefece-se e despeja-se em água. Extrai-se a mistura com diclorometano, lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e evaporam-se os dissolventes sob pressão reduzida. Obtém-se deste modo 7,5 g de um resíduo que se purifica mediante cromatografia sobre coluna de sílica eluindo com éter, para se obter 2 g de base pura. Dissolve-se 1 g no mínimo de etanol, adiciona-se 0,33 g de ácido fumárico, agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente, evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida e recristaliza-se o resíduo em álcool isopropílico. Obtém-se deste modo 0,75 g de fumarato.

Ponto de fusão: 159-160°C.

Exemplo 6 (Composto Nº 15)

Difumarato de 2-[[1-[(3-metil-fenil)-metil]-4-piperidinil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A uma suspensão de 0,26 g (7 mmoles) de hidreto de lítio e alumínio em 10 ml de tetrahydrofurano adiciona-se, sob atmosfera de argon, 1 g (2,8 mmoles) de 2-[[1-[(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina em solução em 50 ml de tetrahydrofurano. Agita-se a mistura reaccional durante 2 horas a 60°C, e 2

ml de hidróxido de sódio 1N, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se deste modo 0,8 g de um resíduo oleoso que se retoma com o mínimo de etanol, adiciona-se 0,55 g de ácido fumárico em solução em etanol e filtra-se os cristais brancos que precipitam. Obtém-se deste modo 0,5 g de difumarato. Ponto de fusão: 212-213°C.

Exemplo 7 (Composto Nº 20)

Cloridrato de 2-[1-(3-metil-fenil)-carbonil]-4-piperidinil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina.

Em um balão colocado sob atmosfera de argon e munido com um sistema de agitação, introduzem-se 3 g (0,02 mole) de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, 7,6 g (0,02 mole) de 4-metil-benzenos-sulfonato de 1-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidinil-metilo, 2,8 g (0,02 mole) de carbonato de potássio e 20 ml de dimetilformamida. Agita-se a mistura reaccional durante 9 horas a 90°C, arrefece-se e despeja-se em água. Extrai-se a mistura reaccional com diclorometano, lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se os dissolventes sob pressão reduzida. Obtém-se deste modo 6,5 g de um resíduo que se purifica mediante cromatografia sobre coluna de sílica eluindo com éter, para se obter 2,5 g de base pura. Dissolve-se 1 g na quantidade mínima de etanol, adiciona-se 25 ml de 2-propanol-clorídrico 0,1N, agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos à tem

peratura ambiente, evapora-se o dissolvente sob pressão reduzida e recristaliza-se o resíduo em álcool isopropílico. Obtém-se deste modo 0,6 g de cloridrato.

Ponto de fusão: 192-193°C

Exemplo 8 (Composto Nº 21)

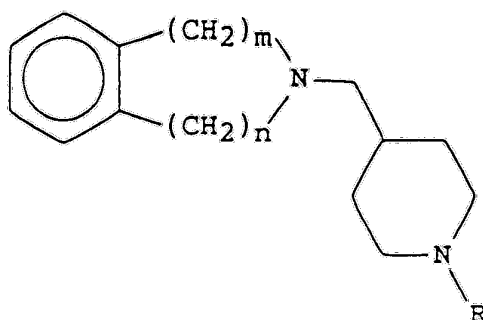
Difumarato de 2-1-(3-metil-fenil)-metil-4-piperidinil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina.

A uma suspensão de 0,314 g (8,2 mmoles) de hidreto de lítio e alumínio em 20 ml de tetrahidrofurano adiciona-se, sob atmosfera de árgon, 1,5 g (4,1 mmoles) de 2-1-3-(3-metil-fenil)-carbonil-4-piperidinil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina em solução em 20 ml de tetrahidrofurano. Agita-se a mistura reaccional a 60°C durante 2 horas, hidrolisa-se mediante adição sucessiva de 1 ml de água e 2 ml de hidróxido de sódio 1N, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se 1,1 g de resíduo oleoso que se retoma com a quantidade mínima de etanol, adiciona-se 0,67 g de ácido fumárico em solução em etanol e filtram-se os cristais brancos que precipitam. Isola-se finalmente 1,2 g de difumarato.

Ponto de fusão: 176-177°C.

O quadro a seguir ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção. Na coluna "Sal", "HCl" designa o cloridrato "diHCl" designa o dicloridrato, "fum." designa o fumarato e "difum." designa o difumarato. O asterisco \* designa um sal dihidratado.

Quadro



N°	m	n	R	Sal	F (°C)
1	1	1	H	diHCl	298-301
2	1	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-	HCl	225-227
3	1	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	diHCl	291-293
4	1	1	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	fum.	141-143
5	1	1	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	198,5-200,5
6	1	1	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	HCl	217,5-220
7	1	1	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	198-200,5
8	1	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	HCl	171-173
9	1	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	206,5-208
10	2	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-	fum.	210-212
11	2	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	220-222
12	2	2	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	fum.	197-198
13	2	2	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	189-190
14	2	2	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	fum.	159-160
15	2	2	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	212-213
16	3	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-	HCl	226-227
17	3	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	179-180
18	3	1	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	HCl	182-185
19	3	1	Cl-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	178-180
20	3	1	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	HCl	192-193
21	3	1	CH <sub>3</sub> -3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	difum.	176-177
22	3	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	HCl	170-173
23	3	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	diHCl*	210-214

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foram submetidos a uma série de ensaios farmacológicos que demonstraram o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Assim, foram submetidos a um estudo quanto à sua afinidade para os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub>.

Os compostos deslocam no hipocampo do rato a ligação, sobre estes receptores, de um ligando específico marcado, a [<sup>3</sup>H]-8-hidroxi-8-dipropilamino-tetralina (designada adiante por "[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT") descrita por Gozlan e colab, "Nature", 305, 140-142, (1983).

Os animais utilizados são ratos machos Sprague-Dawley com 160 a 200 g. Após decapitação recolhe-se o cérebro e extrai-se o hipocampo. Tritura-se o tecido em um aparelho Ultra-Turrax Polytron durante 30 segundos com metade da velocidade máxima em 10 volumes de tampão Tris 50 mM de pH ajustado a 7,4 com ácido clorídrico (ou seja 100 mg de tecido fresco por ml). Lavam-se os tecidos homogeneizados três vezes a 4°C, centrifugando-os de cada vez durante 10 minutos a 42000xg e suspende-se o sedimento em tampão fresco arrefecido. Finalmente, suspende-se o último sedimento no tampão para se obter uma concentração de 100 mg de tecido inicial por ml de tampão 50 mM.

Deixa-se em seguida incubar a 37°C durante 10 minutos.

Determina-se a ligação com a [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (1 nM) mediante incubação de 100 µl de suspensão de membra-

nas em um volume final de 1 ml de tampão contendo 10  $\mu\text{M}$  de pargilina e 3  $\mu\text{M}$  de paroxetina.

Após uma incubação durante 5 minutos a 37°C recuperam-se as membranas mediante filtração sobre filtros Whatman GF/B que se lavam três vezes com quantidades alíquotas de 5 ml de tampão gelado. Extraem-se os filtros no líquido de cintilação e mede-se a radioactividade mediante cintigrafia líquida. A ligação específica da [ $^3\text{H}$ ] 8-OH-DPAT define-se como a quantidade de radioactividade retida sobre os filtros e que pode ser inibida por co-incubação em 5-hidroxi-triptamina 10  $\mu\text{M}$ . Para uma concentração de 1 nM de [ $^3\text{H}$ ] 8-OH-DPAT a ligação específica representa entre 70 e 80% da radioactividade total recuperada sobre o filtro.

Para cada concentração de compostos estudada determina-se a percentagem de inibição da ligação com a [ $^3\text{H}$ ] 8-OH-DPAT e depois a concentração  $\text{CI}_{50}$ , concentração que inibe 50% da ligação.

Para os compostos de acordo com a presente invenção as  $\text{CI}_{50}$  estão compreendidas entre 0,001 e 1  $\mu\text{M}$ .

Um outro ensaio "in vitro" demonstrou, por outro lado, que os compostos de acordo com a presente invenção têm uma afinidade face aos receptores  $\sigma$  (sigma) das membranas do córtex cerebral do rato, o que os designa como agentes antipsicotrópicos potenciais.



A actividade central dos compostos de acordo com a presente invenção foi avaliada pelos seus efeitos sobre os "pontos PGO" (ponto-geniculo-occipitais) induzidos pela reserpina (teste PGO-R) no gato, de acordo com o método descrito por H. Depoortere, Sleep 1976, "3rd Europ. Congr. Sleep Res.", Montpellier 1976, 358-361 (Karger, Basel 1977).

Administra-se doses cumulativas dos compostos a estudar (de 0,001 a 3 mg/kg por via intravenosa) com intervalos de tempo de 30 minutos, 4 horas depois da injeção intraperitoneal de uma dose de 0,75 mg/kg de reserpina, a gatos curarizados, sob ventilação artificial. Regista-se as actividades electroencefalográfica e fásica (pontos PGO-R) com a ajuda de eléctrodos corticais e profundos (articulado lateral). Para cada dose de composto estudo determina-se a percentagem de diminuição do número de pontos PGO, depois a DA<sub>50</sub>, dose activa que diminui de 50% este número de pontos.

Para os compostos de acordo com a presente invenção as DE<sub>50</sub> estão compreendidas entre 0,003 e 3 mg/kg por via intravenosa.

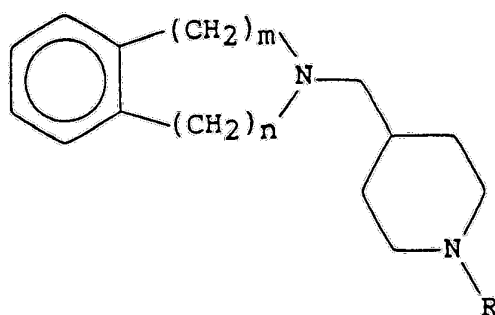
Os resultados dos ensaios demonstram que os compostos de fórmula geral I possuem, "in vitro", uma grande afinidade e uma selectividade para os receptores serotoninérgicas do tipo 5-HT<sub>1A</sub>, assim como para os receptores do tipo sigma. "In vivo" demonstram uma actividade agonista ou agonista parcial, ao nível destes receptores.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem portanto ser utilizados para o tratamento das doenças e afecções que implicam os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub> e/ou sigma de forma directa ou indirecta, particularmente para o tratamento de estados depressivos, de estados de ansiedade, de estados psicóticos tais como a esquizofrenia, as perturbações do sono e para a regulação do apetite, e igualmente para o tratamento de perturbações vasculares, cardiovasculares e cerebrovasculares tais como a hipertensão e a enxaqueca.

Para este efeito, podem apresentar-se sob quaisquer formas apropriadas para a sua administração por via oral ou parenteral, associados a qualquer excipiente conveniente e doseados para permitir uma posologia diária compreendida entre 1 e 1000 mg.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

na qual

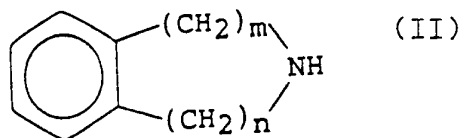
ou cada um dos símbolos  $m$  e  $n$  representa o número 1,

ou cada um dos símbolos  $m$  e  $n$  representa o número 2,

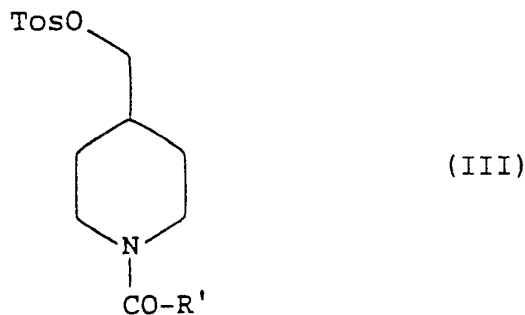
ou  $m$  representa o número 3 e  $n$  representa o número 1, e

$R$  representa ou um átomo de hidrogênio, ou um grupo de fórmula geral  $-Z-R'$  na qual  $Z$  representa um grupo de

fórmula -CO- ou de fórmula -CH<sub>2</sub>- e R' representa um grupo fenilo comportando eventualmente um a três substituintes escolhidos entre os átomos de halogéneo e os grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de cadeia linear ou ramificada, e alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de cadeia linear ou ramificada, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



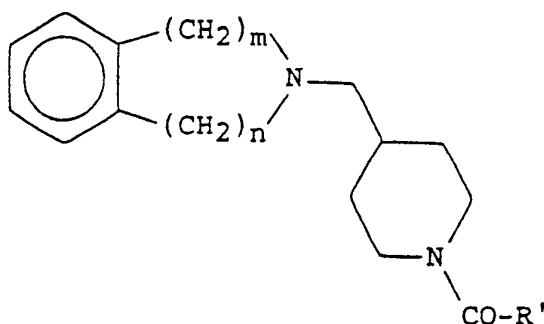
na qual m e n têm os significados definidos antes, com um tosilato de fórmula geral



na qual Tos representa um grupo tosilo e R' tem o significado definido antes,

quer na ausência quer na presença de um dissolvente inerte tal como a dimetilformamida, o tolueno ou o xileno, a uma temperatura compreendida entre 20° e 150°C e, eventualmente, na presença de uma base orgânica, tal como uma amina terciária, ou inorgânica, tal como um carbonato ou hidrogenocarbonato alcalino,

para se obter um composto de fórmula geral



na qual m, n e R' têm os significados definidos antes, e depois, se se pretender preparar um composto de fórmula geral I na qual o símbolo Z representa um grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>-, de se reduzir em seguida o composto de fórmula geral Ia com um hidreto simples ou complexo de boro ou de alumínio, tal como o hidreto de lítio e de alumínio, o hidreto de alumínio, o complexo diborano/tetrahydrofurano ou o complexo diborano/sulfureto de metilo, no seio de um dissolvente etéreo tal como o éter dietílico, o tetrahydrofurano ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 20° e 100°C.

2.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo, com um excipiente apropriado, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

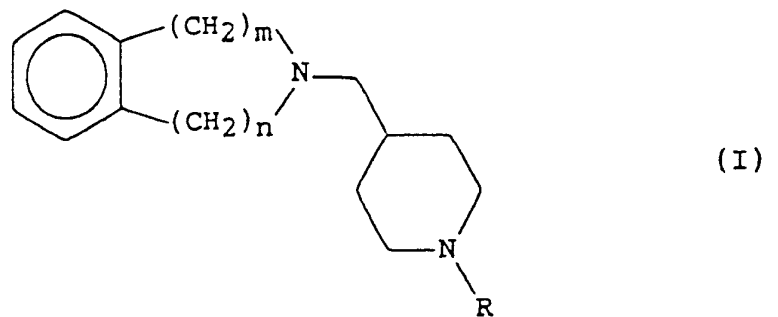
Lisboa, 11 de Julho de 1989

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
[(4-PIPERIDINIL)-METIL]-2,3-DI-HIDRO-1H-  
-ISOINDOL E 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZAZE-  
PINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE  
OS CONTÊM"

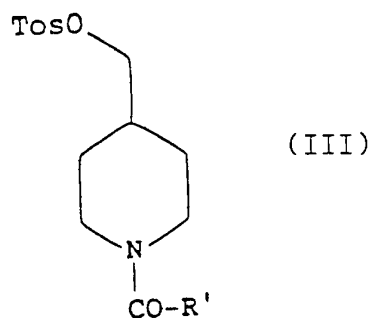
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de  
fórmula geral



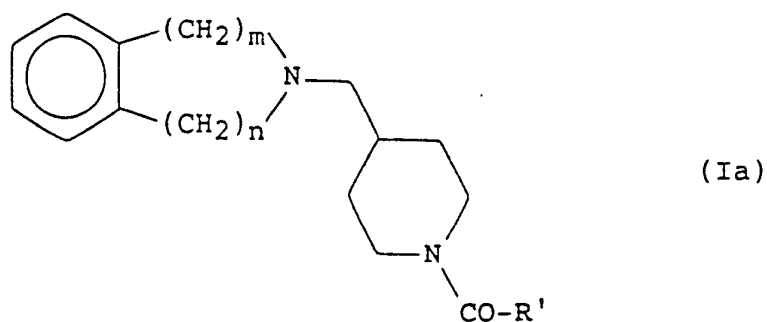
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula  
geral



com um tosilato de fórmula geral



quer na ausência quer na presença de um dissolvente inerte tal como a dimetilformamida, o tolueno ou o xileno, a uma temperatura compreendida entre 20° e 150°C e, eventualmente, na presença de uma base orgânica, tal como uma amina terciária, ou inorgânica, tal como um carbonato ou hidrogenocarbonato alcalino, para se obter um composto de fórmula geral



e depois, se se pretender preparar um composto de fórmula geral I na qual o símbolo Z representa um grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>-, de se reduzir em seguida, o composto de fórmula geral Ia com um hidreto simples ou complexo de boro ou de alumínio, tal como o hidreto de lítio e alumínio, o hidreto de alumínio, o complexo diborano/te-



trahidrofurano ou o complexo diborano/sulfureto de metilo, no seio de um dissolvente etéreo tal como o éter dietílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 20° e 100°C.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção têm aplicação em terapêutica.

Lisboa, 11 de Julho de 1989  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

