



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92494 B

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

C07D495/04 A	A61K031/40 B
C07D495/04 C	C07D337:00 C
C07D209:00 C	C07D495/04 D

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.12.05	(73) <i>Titular(es):</i> ADIR ET COMPAGNIE 22 RUE GARNIER F-92200 NEUILLY SUR SEINE FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.12.06 FR 88 15937	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.06.29	(72) <i>Inventor(es):</i> MICHEL LAUBIE FR CHARLES MALEN FR JEAN-MICHEL LACOSTE FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/95 1995.04.04	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO INDOL

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 92.494

REQUERENTE: ADIR ET COMPAGNIE, francesa, com sede em
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine,
França,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos deriva-
dos do indol"

INVENTORES: Charles Malen,
Jean-Michel Lacoste,
Michel Laubie,

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

França, 06.12.1988, sob o N.º 88.15937,

4.

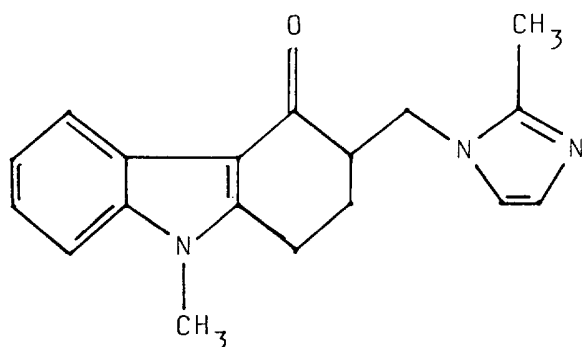
ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO INDOL"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados do indol.

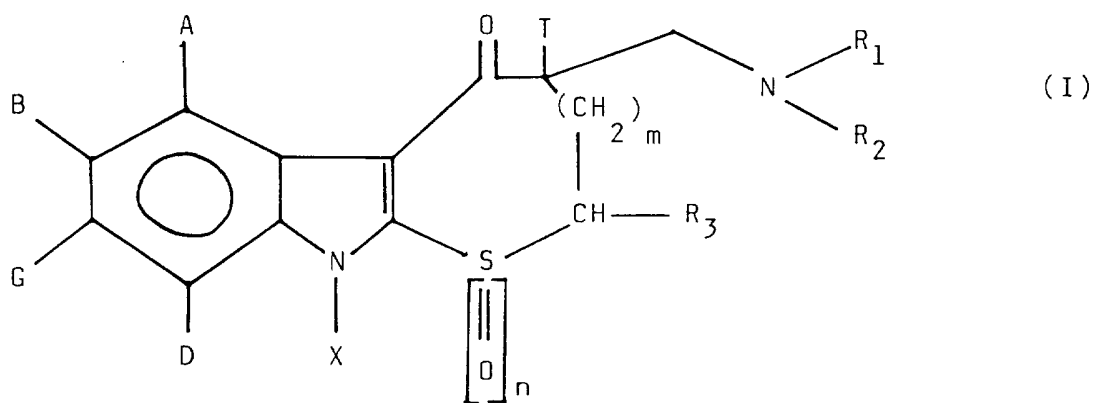
Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados que possuem em propriedades antagonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT), mais particularmente dos receptores 5-HT₃, receptores que se sabe estarem implicados em numerosas perturbações, tanto centrais como periféricas.

Conhecem-se já propriedades antagonistas dos receptores 5-HT₃ de um certo número de 4-tetrahydrocarbazolonas descritas particularmente nos pedidos de patente de invenção europeia nº 0 191 562, 0 210 840, 0 219 929, 0 275 668 e 0 275 669 assim como no pedido de patente de invenção francesa nº 2 601 951. De entre o conjunto de compostos descritos nestes pedidos de patente de invenção um deles, referenciado como GR 38032, possui uma potente actividade antagonista dos receptores 5-HT₃. Trata-se do derivado de fórmula



A requerente descobriu agora um processo para a preparação de novos derivados do indol cuja actividade antagonista dos receptores 5-HT₃ é significativamente superior à do composto de referência GR 38032. Além disso, a sua duração de acção é significativamente maior, o que os torna mais aptos a uma aplicação terapêutica.

Mais especificamente, este processo diz respeito à preparação de derivados de fórmula geral



na qual

A, B, G e D, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alcoxi inferior ou ainda um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo,

X representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo de fórmula geral SO₂E, na qual E representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou σ arilo eventualmente substituído por um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada

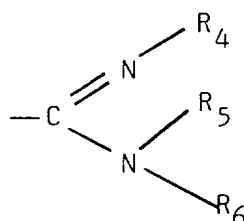
T representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou arilo eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo inferior de cadeias lineares ou ramificadas, n e m iguais ou diferentes representam, cada um, o número zero ou 1,

R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, ou então,

R_1 e R_2 considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico azotado, mono- ou bicíclico, saturado ou não, comportando cada ciclo cinco ou seis vértices, comportando eventualmente um ou dois outros heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigénio ou enxofre, eventualmente substituídos por um ou vários grupos alquilo ou alcoxi inferior, de cadeias lineares ou ramificadas ou por um grupo arilo ele mesmo eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo ou então ainda um ou vários átomos de halogéneo, ou então,

R_1 representa um grupo de fórmula geral



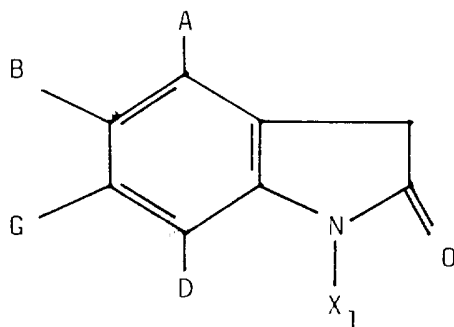
na qual

R_4 , R_5 e R_6 iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou então R_4 forma com R_5 uma ponte de fórmula geral $(CH_2)_p$, na qual p representa um número compreendido entre 2 e 4, ou então

ainda R_1 representa um grupo 10,11-dihidro [5H]-dibenzo [a,d]-5-cicloheptenilo e

R_2 representa um átomo de hidrogénio,

eventualmente dos seus isómeros assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, entendendo-se por grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior grupos comportando 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado pelo facto de se condensar um derivado de fórmula geral

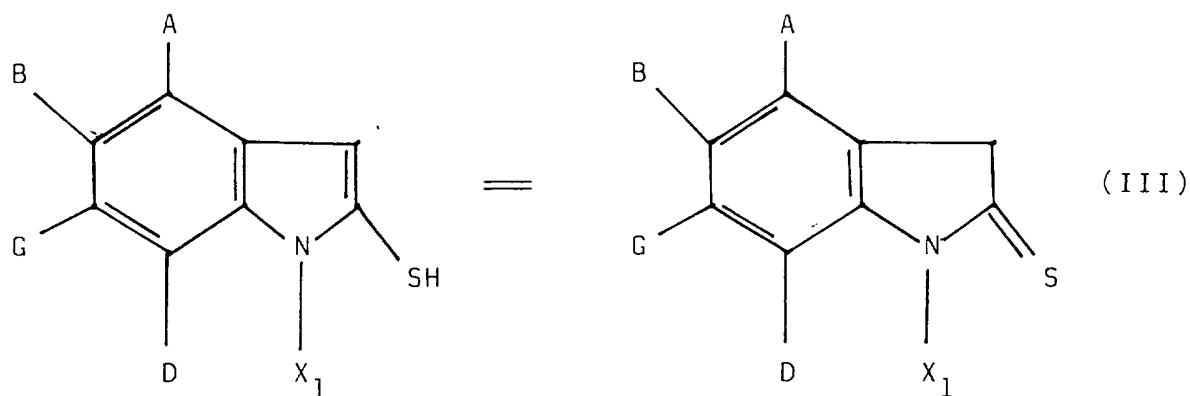


(II)

na qual

A, B, G e D têm os significados definidos antes e X_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

que se trata na presença de um agente de tionação tal como o pentassulfureto de fósforo para se obter um derivado de fórmula geral



na qual

A, B, G, D e X_1 têm os significados definidos antes,
que se faz reagir com um derivado de fórmula geral

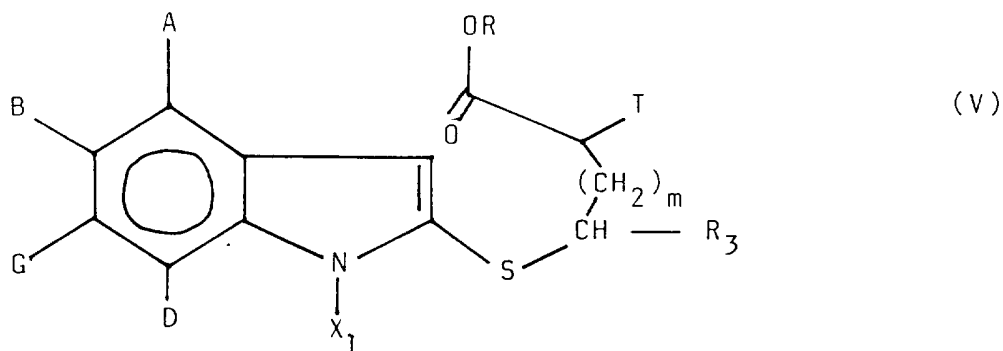


na qual

ou m representa o número zero e neste caso J e K con
siderados em conjunto representam uma ligação N
ou então m representa o número um e neste caso J re-
presenta um átomo de halogéneo e K representa um átom
o de hidrogénio,

R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquil
o inferior de cadeia linear ou ramificada e T e R_3
têm os significados definidos antes,

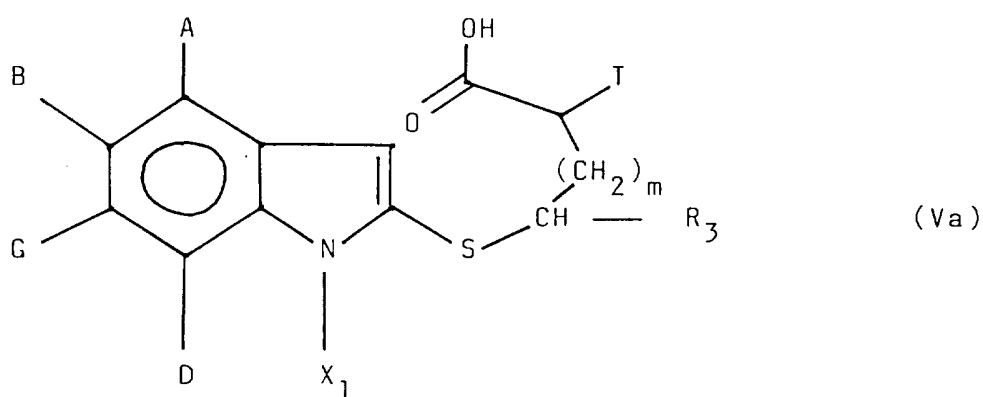
para se obter um derivido de fórmula geral



na qual

A, B, G, D, T, R, R₃, X₁ e m têm os significados definidos antes,

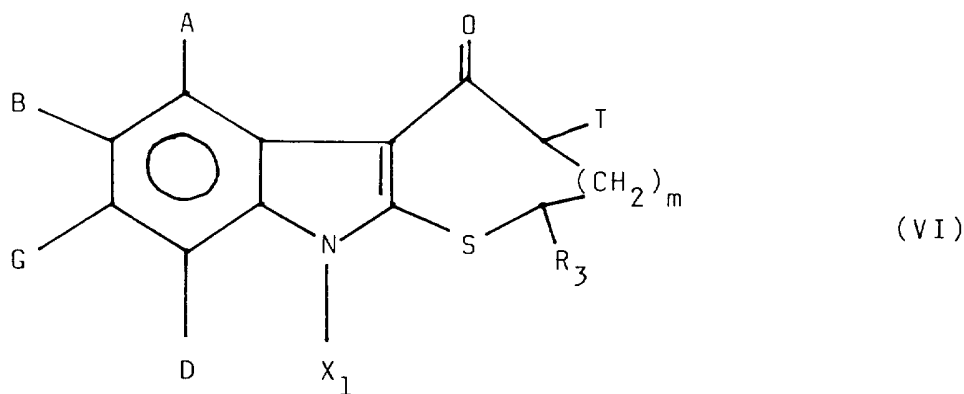
que, quando o símbolo R não representa um átomo de hidrogênio, se faz reagir com um agente alcalino para se obter um derivado de fórmula geral Va, caso particular dos derivados de fórmula geral V na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio,



na qual

A, B, G, D, T, R, R₃, X₁ e m têm os significados definidos antes,

que se faz reagir com polifosfato-éster preparado de acordo com o processo descrito por W. POLLMAN e G. SCHRAMM ("Biochem Biophysica Acta", 1963, 80, 1) preferencialmente sob atmosfera de azoto para se obter um derivado de fórmula geral



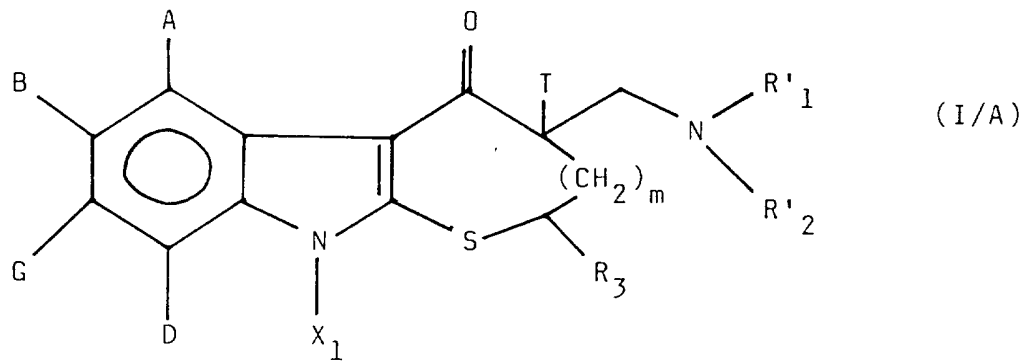
na qual

A, B, G, D, T, m, X₁ e R₃ têm os significados definidos antes,

que se faz reagir, em seguida, com para formaldeído preferencialmente sob atmosfera de azoto, na presença de uma dialquilamida da

fórmula geral , $\text{HN} \begin{matrix} / \text{R}'_1 \\ \backslash \text{R}'_2 \end{matrix}$, na qual R'₁ e R'₂ representam, cada

um, um grupo alquilo inferior, ou de um dos seus sais de ácido forte, para se obter um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos derivados de fórmula geral I



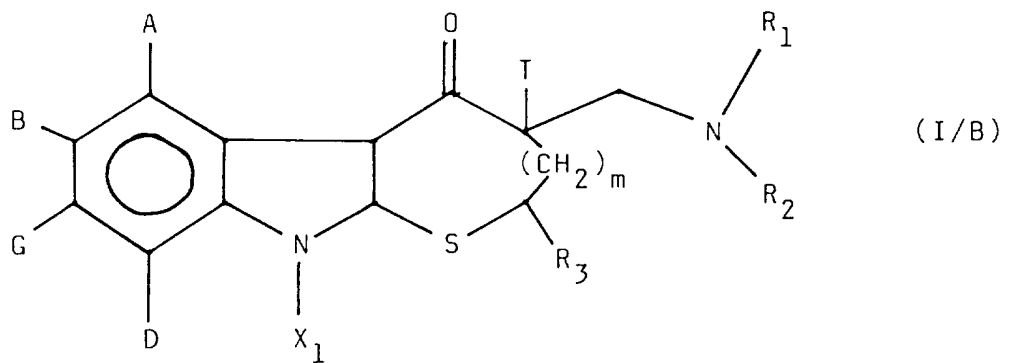
na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes e R'₁ e R'₂ representam, cada um, um grupo alquilo inferior,

que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia ou/e cristalização que,

quando, no derivado de fórmula geral I que se pretende obter, os símbolos R₁ e R₂ considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico tal como definido antes, se faz reagir, em seguida, com um composto heterocíclico azotado, estando o átomo de azoto ligado a um átomo de



hidrogénio, sendo o composto heterocíclico mono ou bicíclico, saturado ou não, comportando cada ciclo cinco ou seis vértices e eventualmente um ou dois ou ou tros heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigénio ou enxofre e eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo ou alcoxi inferior de cadeias li neares ou ramificadas, ou por um grupo arilo eventuall mente, ele mesmo, substituído por um ou vários grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ou então ainda um ou vários átomos de halogéneo para se obter um composto de fórmula geral

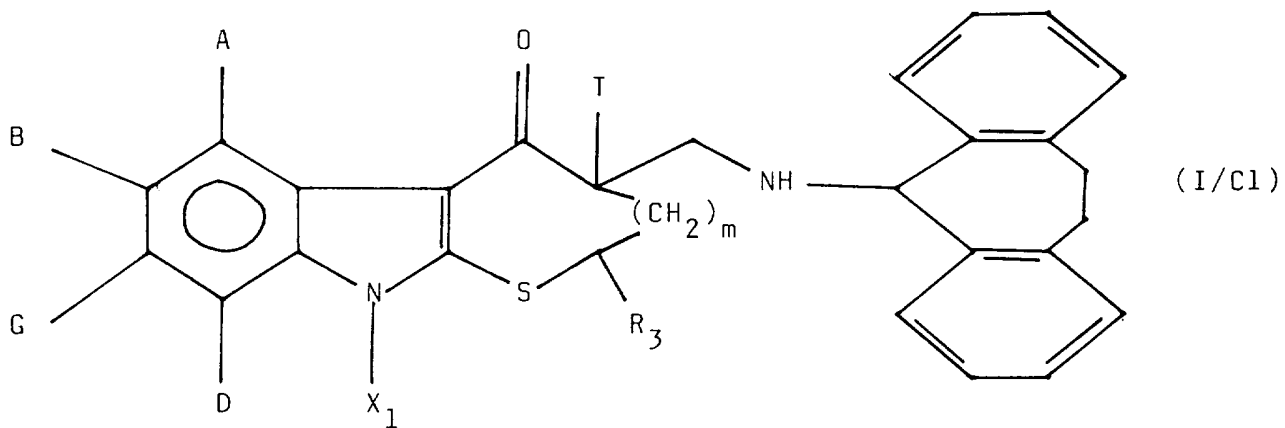


caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

os símbolos A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes e R₁ e R₂ considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico tal como definido antes,

quando, no derivado de fórmula geral I que se pretende obter, os símbolos R₁ e R₂ representam, cada um um átomo de hidrogénio, se faz reagir com a 10,11-dihidro[5H]-dibenzo[a,d]-5-cicloheptenil-amina para se obter, após purificação mediante cromatografia e cristalização um derivado de fórmula geral

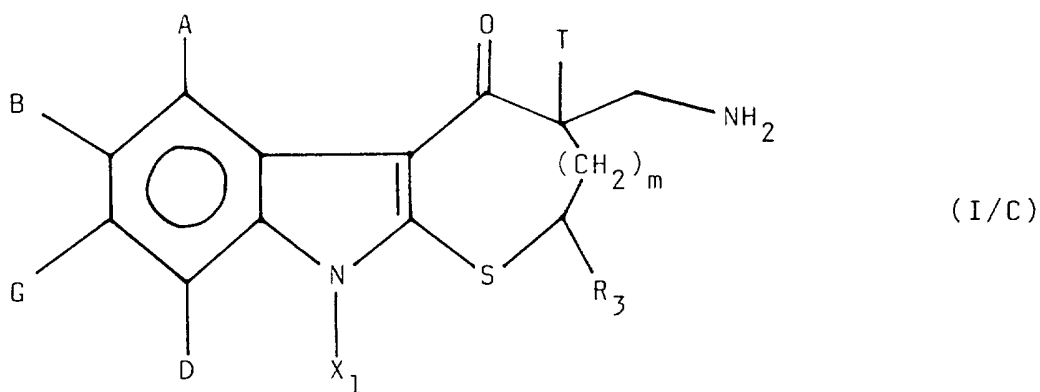


caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes,

que se faz reagir, mediante aquecimento, com ácido acético, eventualmente diluído, para se obter, após eventual cristalização, um derivado de fórmula geral

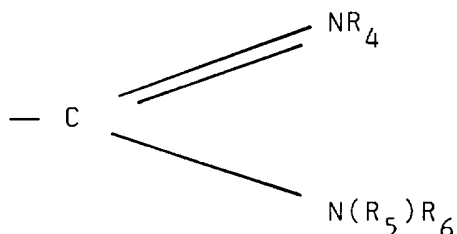


caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

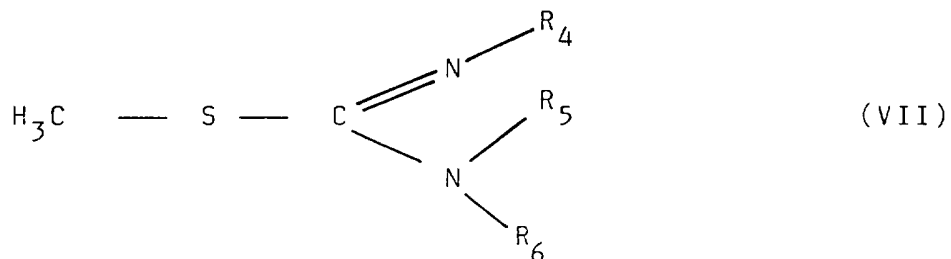
A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes,

que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia e/ou cristalização e que, quando no derivado de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral



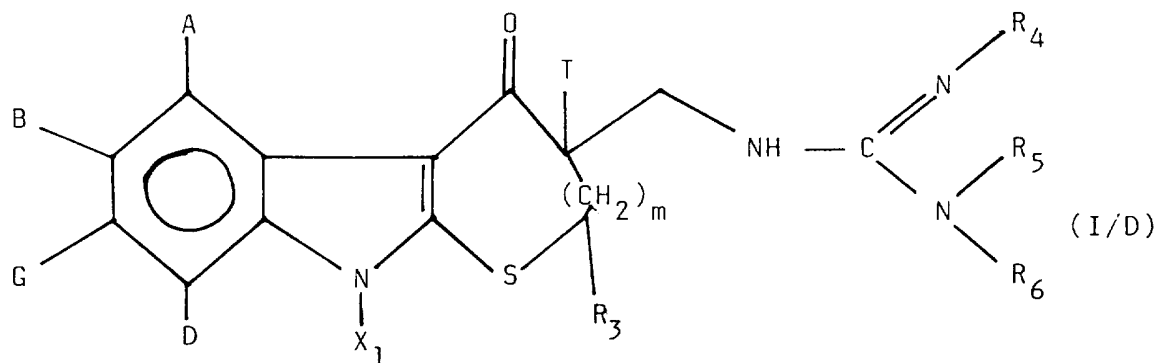
na qual

R_4, R_5 e R_6 têm os significados definidos antes, se faz reagir com um sal de ácido forte de um derivado de fórmula geral



na qual

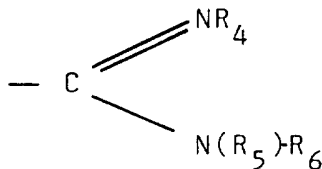
R_4, R_5 e R_6 têm os significados definidos antes, para se obter, após eventual purificação mediante cromatografia, tratamento com um sal de metal pesado e eventual cristalização, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

R_1 representa um grupo de fórmula geral



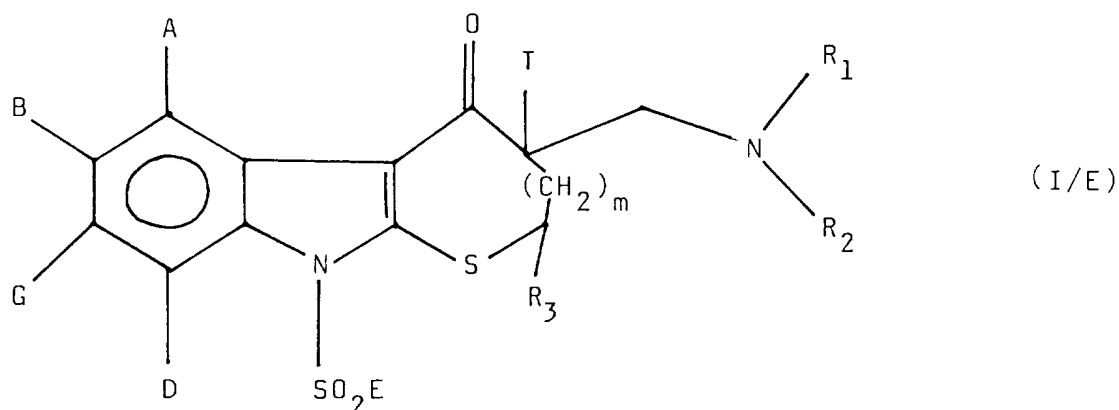
na qual

R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes, e R_2 representa um átomo de hidrogénio, e ou A, B, G, D, R_3 , T, m e X_1 têm os significados definidos antes, que no caso em que o símbolo X_1 representa um átomo de hidrogénio, se pode submeter, em função do composto de fórmula geral I que se pretende obter, à acção de um composto de fórmula geral



na qual

E tem o significado definido antes e Hal representa um átomo de halogéneo, na presença de hidreto de sódio, para se obter, após extracção e eventual purificação mediante cromatografia de coluna, um derivado de fórmula geral

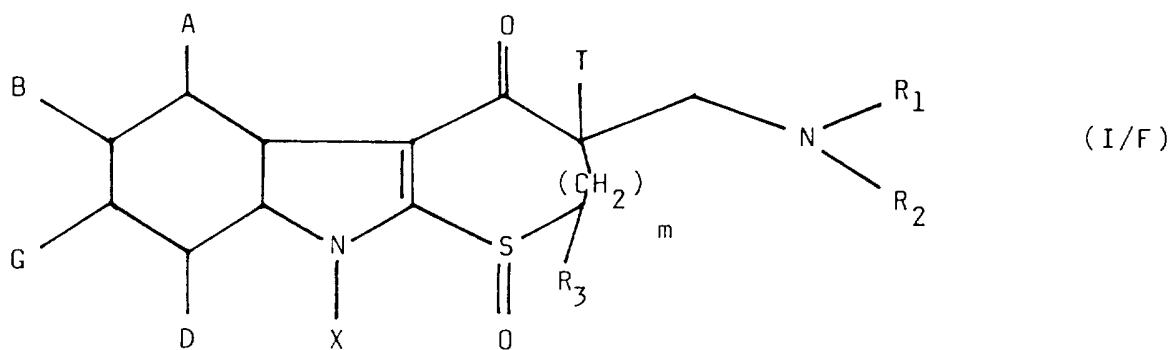


caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

X representa um grupo de fórmula geral SO_2E e A, B, G, D, R_1 , R_2 , R_3 , T, m e E têm os significados definidos antes,

derivado de fórmula geral I/A, I/B, I/C₁, I/C, I/D ou I/E que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo n representa o número 1, se faz reagir com um agente oxidante, preferencialmente o ácido metacloroperbenzóico para se obter, após eventual purificação mediante cromatografia e/ou cristalização, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral I

na qual

A, B, G, D, X, T, R_1 , R_2 , R_3 e m têm os significados definidos antes,

derivado de fórmula geral I/A, I/B, I/C₁, I/C, I/D, I/E ou I/F que, eventualmente, se pode separar nos seus isómeros e/ou salificar quer para facilitar a purificação para as eventuais etapas ulteriores, quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e eventualmente cristalizado para fins terapêuticos.

Entre os ácidos que se podem adicionar aos compostos de fórmula geral I para se obter um sal de adição, podem-se citar,

a título de exemplo, os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, málico, maleico, fumárico, orálico, succínico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, canfórico, cítrico, etc.

Os compostos de fórmula geral I assim como os seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico possuem interessantes propriedades farmacológicas.

Em particular, os compostos de acordo com a presente invenção mostram uma actividade antagonista dos receptores serotoninérgicos 5HT-3 particularmente intensa e cuja duração é espantosamente longa.

Particularmente, os compostos da presente invenção administrados por via intravenosa no rato, em doses compreendidas entre 10/ μ g/Kg e 1 mg/Kg antagonizam de modo intenso e prolongado o efeito Bezold-Jarish (bradicardia e hipotensão após injeção de serotonina). Esta propriedade é indicadora de um efeito antagonista dos receptores 5HT-3.

Por consequência, os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção encontram as suas aplicações terapêuticas no tratamento dos estados resultantes de um mau funcionamento do sistema serotoninérgico e nos quais o bloqueamento dos receptores 5HT-3, - quer sejam centrais ou periféricos - é considerado como podendo ter efeitos benéficos.

Entre estes estados, pode-se citar a enxaqueca e mais geralmente os episódios dolorosos, a ansiedade, a esquizofrenia, os vômitos e particularmente os consecutivos à administração de tratamentos anticancerosos as perturbações do ritmo cardíaco, certas perturbações gastro-intestinais, assim como perturbações cognitivas e particularmente os estados de demência e as perturbações de memória.

A presente invenção tem igualmente por objectivo as composições farmacêuticas que comportam um composto de fórmula geral I ou um dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, só ou em combinação com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Entre as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, poder-se-ão citar mais particularmente as que convenham para a administração parenteral, per ou transcutânea, nasal, rectal, perlingual, ocular ou respiratória e particularmente as preparações injectáveis, os aerossóis as gotas oculares ou nasais, as cápsulas, as gélulas, os comprimidos, os comprimidos sublinguais, os trociscos, as pastilhas, os supositórios, os cremes, pomadas, geles dérmicos, etc.

A posologia útil varia de acordo com a idade e o peso do paciente, a via de administração, a natureza da indicação terapêutica e os tratamentos eventualmente associados e está escalonada entre 1 micrograma e 1 grama por toma ou por aplicação.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção, sem contudo a limitarem de modo algum.

Os pontos de fusão indicados são medidos de acordo com a técnica de micro-Köfler. Os espectros de ressonância magnética nuclear ^1H foram registados utilizando o TMS como referência interna.

EXEMPLO 1: 3-[2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIPIRANO-[2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

ESTADIO A: 1-METIL-INDOLINO-2-TIONA

A uma suspensão de 130 g (0,8 mole) de 1-metil-2-in-

4

dolinona preparada pelo processo descrito por R.A. ABRAMOVITCH, DH-HEY ("J. Chem. Soc.", 1954, 1699) e de 133 g (0,3 mole) de pentassulfureto de fósforo em 1,30 litros de tetrahidrofurano anidro, adiciona-se sob agitação vigorosa e à temperatura ambiente, 148 g (1,76 moles) de hidrogenocarbonato de só dio em porções de 20 gramas. Após 10 horas de agitação à temperatura ambiente, filtra-se e concentra-se o filtrado em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com uma mistura de água e gelo e extrai-se com três tomas de clorofórmio. Lava-se a fase orgânica com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se e evapora-se até à se cura. Recristaliza-se o resíduo em metanol.

Rendimento: 93%

Ponto de fusão: 117-118⁰C

Análise:

Calculada: C:66,22 N:8,58 S:19,64

Encontrada: C:66,62 N:8,63 S:19,76

ESTADIO B: ACIDO-3-(1-METIL-2-INDOLIL-TIO)-PROPIONICO

A uma suspensão fortemente agitada de 100 g (0,613 mole) de 1-metil-indolina-2-tiona obtida no estágio A, em 46,8 (0,65 mole) de ácido acrílico, adicionam-se lentamente 600 ml de trietilamina. Aquece-se a refluxo durante 12 horas, deixa-se arrefecer e concentra-se sob vazio. Retoma-se o resíduo com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e filtra-se. Trata-se o filtrado com ácido clorídrico diluído a metade até à obtenção de um pH próximo de 3. Escorre-se o pre cipitado obtido, lava-se com água e seca-se . Recristaliza-se

em tolueno.

Rendimento: 70%

Ponto de fusão: 117-119^oC

Análise:

Calculada: C:61,25 H:5,57 N:5,95 S:13,63

Encontrada:C:61,66 H:5,64 N:5,72 S:13,71

ESTADIO C: 4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDROTIPIRANO [2,3-b]

INDOL

Adicionaram-se 88,2 g (0,375 mole) de ácido 3-(1-metil-2-indol-tio)-propiónico obtido no estágio B e 300 g de polifosfato-éster preparado pelo processo descrito por W. POLLMANN e G. SCHRAMM ["Biochem Biophysica Acta", 80, 1 (1963)] a 3,5 litros de clorofórmio. Agita-se à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante 16 horas. Após hidrólise com 3 litros de água gelada, decanta-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com 2 tomas de clorofórmio. Reúne-se as fases orgânicas, lava-se com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio a 10%, depois com água, seca-se e evapora-se o meio orgânico em banho-maria sob vazio. Recristaliza-se o resíduo em acetonitrilo.

Rendimento: 87%

Ponto de fusão: 164-165^oC

Análise:

Calculada: C:66,33 H:5,10 N:6,45 S:14,76

Encontrada:C:66,18 H:5,02 N:5,55 S:14,72

ESTADIO D: (DIMETILAMINO)-3-METIL-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRA-
HIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Suspendem-se 21,7 g (0,1 mole de 4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-tiopirano [2,3-b] indol, 16,3 g (0,2 mole) de cloridrato de dimetilamina e 6 g de paraformaldeído em 280 ml de ácido acético. Aquece-se a 100°C com agitação vigorosa e sob atmosfera de azoto durante 2 horas. Após arrefecimento, evapora-se o dissolvente e retoma-se o resíduo com uma mistura de ácido acético/água (20:80). Lava-se com acetato de etilo e alcaliniza-se com amoníaco concentrado. Escorre-se o precipitado obtido, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se em etanol

Rendimento: 65%

Ponto de fusão: 110-112°C

ESTADIO E: CLORIDRATO DE (DIMETILAMINO)-3-METIL-4-OXO-9-METIL-
-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Dissolve-se o (dimetilamino)-3-metil-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-tiopirano [2,3-b] indol obtido no estágio D em 200 ml de tetrahydrofurano. Trata-se com uma solução etérea de ácido clorídrico durante uma noite. Escorre-se o composto formado, lava-se com éter etílico, seca-se e recristaliza-se em etanol

Rendimento: 80%

Ponto de fusão: 280-283°C

Análise

Calculada: C:57,95 H:6,16 N:9,01 S:10,31

Encontrada: C:57,53 H:6,48 N:8,94 S:10,31

ESTADIO F: 3- ζ (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-9-METIL-
-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO ζ 2,3-b \int INDOL (CLORI
DRATO)

Aquece-se a refluxo durante 20 horas uma solução de 1,3 g (0,0158 mole) de 2-metil-imidazol e 1,80 g (0,0057 mole) de cloridrato de 3- ζ (dimetilamino)-metil \int -4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano ζ 2,3-b \int indol obtido no estágio anterior em 25 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se, lava-se o resíduo assim obtido com água e seca-se. Dissolve-se em etanol quente e trata-se com uma solução etanólica de ácido clorídrico. Evapora-se e cristaliza-se em etanol.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 232-234°C

Análise:

Calculada: C:58,70 H:5,22 N:12,08 S:9,22 Cl:10,19

Encontrada: C:58,51 H:5,29 N:12,07 S:9,30 Cl:10,33

Características espectrais:

RMN ^1H Dissolvente D_{20} δ (ppm)

$\delta=2,40$, singuleto, 3H, = N - C ($\underline{\text{CH}_3}$) = N

$\delta=2,60 - 3,40$ ppm, compacto, 3H, S - $\underline{\text{CH}_2}$ e CO - $\underline{\text{CH}}$

$\delta=3,20$ ppm, singuleto, 3H, = N - $\underline{\text{CH}_3}$

$\delta=4,10 - 4,40$ ppm, multipletto, 2H, - $\underline{\text{CH}_2}$ - N

$\delta=7,10 - 7,80$ ppm, compacto, 6H, aromáticos e etilénicos

EXEMPLO 2: 2,9-DIMETIL-3- ζ (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-
-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO ζ 2,3-b \int INDOL (CLO
RIDRATO)

ESTADIO A: ACIDO 3-(1-METIL-2-INDOLIL-TIO)-3-METIL-PROPIONICO

Aquece-se até 140^oC aproximadamente sob agitação durante seis horas uma mistura de 16,30 g (0,01 mole) de 1-metil-indolina-2-tiona obtida no exemplo 1, estágio A, 8,61 g (0,01 mole) de ácido crotonico e 5 gotas de piperidina. Deixa-se arrefecer e retoma-se com 500 ml de hidróxido de sódio a 5%, lava-se a fase aquosa com acetato de etilo, acidifica-se com ácido clorídrico e extrai-se com cloreto de etilo, acidifica-se com ácido clorídrico e extrai-se com cloreto de metileno com 3 tomas. Seca-se as fases orgânicas e concentra-se em banho-maria sob vazío. O resíduo assim obtido utiliza-se tal e qual no estágio seguinte.

Rendimento: 70%

ESTADIO B: 2,9-DIMETIL-4-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO 2,3-
-b 7 INDOL

Agita-se à temperatura sob atmosfera de azoto durante 3 horas uma mistura de 16,20 g (0,065 mole) de ácido 3-(1-metil-2-indolil-tio)-3-metil-propanóico obtido no estágio anterior e 70 g de polifosfato-éster em 500 ml de clorofórmio. Dilui-se com 800 ml de água gelada, decanta-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com três tomas de clorofórmio. Reúne-se as fases orgânicas, lava-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e depois com água, seca-se e evapora-se o dissolvente. Recristaliza-se o resíduo em acetonitrilo.

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 159-160^oC

Análise:

Calculada: C:67,50 H:5,66 N:6,06 S:13,86

Encontrada:C:67,44 H:5,74 N:6,14 S:13,85

ESTADIO C: 2,9-DIMETIL-(DIMETILAMINO)-3-METIL-4-OXO-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL (CLORIDRATO)

Agita-se a 100°C sob atmosfera de azoto durante 2 horas e 30 minutos uma suspensão de 6 g (0,026 mole) de 2,9-dimetil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol obtido no estádio anterior, 4,29 g (0,052 mole) de cloridrato de dimetilamina e 0,40 g de paraformaldeído em 100 ml de ácido acético. Arrefece-se, evapora-se o dissolvente e retoma-se com 250 ml de água. Lava-se a fase aquosa com acetato de etilo, alcaliniza-se com amoníaco concentrado e extrai-se com três tomas de cloreto de metileno. Reúne-se as fases orgânicas, lavase com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se e evapora-se o dissolvente. Dissolve-se o resíduo em 50 ml de tetrahidrofurano e trata-se com uma solução éterea de ácido clorídrico. Escorre-se o precipitado assim obtido, lava-se com éter e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 242-244°C

Análise:

Calculada: C:59,15 H:6,52 N:8,62 S:9,87 Cl:10,91

Encontrada:C:58,82 H:6,83 N:8,46 S:9,83 Cl:10,78

ESTADIO D: 2,9-DIMETIL-3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-
-4-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIPIRANO [2,3-b]INDOL
(CLORIDRATO)

Agita-se a refluxo sob atmosfera de azoto durante 16 horas uma solução de 2 g (0,062 mole) de cloridrato de 2,9-di metil-(dimetilamino)-3-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-tiopira no [2,3-b]indol e de 1,64 g (0,020 mole) de 2-metil-imidazol em 30 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se o precipita do formado, lava-se com água e seca-se. Dissolve-se o pó obti do em 30 ml de tetrahidrofurano e trata-se com uma solução de éter clorídrico. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com éter, seca-se recristaliza-se em etanol. Obtêm-se deste modo os dois isómeros cis-trans na proporção de 50/50.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 205-207°C

Análise:

Calculada: C:59,74 H:5,57 N:11,61 S:8,86 Cl:9,80

Encontrada: C:59,66 H:5,54 N:11,23 S:8,63 Cl:9,94

EXEMPLO 3: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-6-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIPIRANO [2,3-b]-IN-
DOL (CLORIDRATO)

ESTADIO A: 1-METIL-5-METOXI-INDOLINA-2-TIONA

A uma solução de 19,5 g (0,11 mole) de 5-metoxi-1-
-metil-2-indolinona preparada de acordo com o processo des-
crito por A.H. BECKETT, R. W. DAISLEY e J. WALKER ("Tetrahedron"

1968, 24, 6093) e 16,5 g (0,037 mole) de pentassulfureto de fósforo em 200 ml de tetrahidrofurano, adicionam-se 18,5 g (0,22 mole) de hidrogenocarbonato de sódio. Aquece-se a uma temperatura de 50°C durante 1 hora e 30 minutos, filtra-se depois o meio reaccional e concentra-se em banho-maria sob vazio. Retoma-se o resíduo com água gelada e extrai-se com cloreto de metileno. Lava-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se e evapora-se. O resíduo utiliza-se tal e qual na etapa seguinte.

Rendimento: 94%

Ponto de fusão: 142-144°C

Análise:

Calculada: C:62,15 H:5,74 N:7,25 S:16,59

Encontrada: C:62,18 H:5,74 N:7,06 S:16,64

ESTADIO B: ACIDO 3-(1-METIL-5-METOXI-2-INDOLIL-TIO)-PROPANOICO

Adicionam-se 90 ml de trietilamina, gota a gota, a uma suspensão fortemente agitada de 19,5 g (0,1 mole) de 5-me_{toxi}-1-metil-indolina-2-tiona, obtida no estágio anterior, em 7,55 ml (0,11 mole) de ácido acrílico. Aquece-se o meio reaccional a refluxo durante 6 horas, arrefece-se depois e concentra-se sob vazio. Retoma-se o resíduo com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10%, filtra-se e acidifica-se a solução obtida com ácido clorídrico. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se em tolueno.

Rendimento: 91%

Ponto de fusão: 136-138°C

Análise:

Calculada: C:58,85 H:5,70 N:5,28 S:12,08

Encontrada: C:58,57 H:5,80 N:5,29 S:11,89

ESTADIO C: 4-OXO-6-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Agita-se uma mistura de 24 g (0,09 mole) de ácido 3-(1-metil-5-metoxi-2-indolil-tio)-propanóico obtido no estágio anterior e 120 g de éster-polifosfato em 80 ml de clorofórmio durante 16 horas, sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente. Despeja-se a mistura reaccional sobre um litro de água gelada, decanta-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com três tomas de clorofórmio. Reúne-se as fases orgânicas lava-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e depois com água, seca-se e evapora-se. Recristaliza-se o resíduo em acetato de etilo.

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 165-166°C

Análise:

Calculada: C:63,14 H:5,30 N:5,66 S:12,96

Encontrada: C:62,75 H:5,48 N:5,82 S:12,87

ESTADIO D: 3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-6-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL (CLORIDRATO)

Aquece-se a 100°C durante 1 hora sob atmosfera de azoto e forte agitação uma suspensão de 5,80 g (0,0235 M) de 4-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]

indol obtido no estágio anterior, 3,83 g (0,047 mole) de clo-
ridrato de dimetilamina e 1,30 g de paraformaldeído em 70 ml
ácido acético. Após arrefecimento, evapora-se o dissolvente
e dissolve-se o resíduo em 250 ml de água. Lava-se a fase
aquosa com duas tomas de 50 ml de acetato de etilo e alcali-
niza-se com amoníaco concentrado. Escorre-se o precipitado,
lava-se com água, seca-se e dissolve-se em 60 ml de tetrahi-
drofurano. Trata-se com uma solução etérea de ácido clorídri-
co. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com éter etíli-
co, seca-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 35%

Ponto de fusão: 190-192^oC

Análise

Calculada: C:56,38 H:6,21 N:8,22 S:9,41 Cl:10,40

Encontrada: C:56,62 H:5,98 N:8,12 S:9,65 Cl:10,48

ESTADIO E: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-6-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] IN-
DOL (CLORIDRATO)

Aquece-se a refluxo durante 16 horas sob atmosfera de
azoto uma solução de 2,10 g (0,0062 mole) de cloridrato de 3-
-(dimetilamino)-metil-4-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahi-
dro-tiopirano [2,3-b] indol e 1,53 g (0,0186 mole) de 2-metil-
imidazol em 30 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se, la-
va-se o precipitado com água e seca-se. Dissolve-se o pó assim
obtido em 20 ml de acetato de etilo e trata-se com uma solução
de etanol clorídrico. Evapora-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 40%

Ponto de fusão: 196-197°C

Análise:

Calculada: C:57,21 H:5,33 N:11,12 S:8,48 Cl:9,38

Encontrada: C:56,42 H:5,11 N:10,72 S:8,47 Cl:9,28

EXEMPLO 4: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-5-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int IN-
DOL (MALEATO)

ESTADIO A: 1-METIL-4-METOXI-INDOLINA-2-TIONA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo a 5-metoxi-1-metil-2-indolinona pela 4-metoxi-1-metil-2-indolinona, obtem-se o composto pretendido.

Rendimento: 80%

Ponto de fusão: 144-145°C

Análise:

Calculada: C:62,15 H:5,74 N:7,25 S:16,59

Encontrada: C:61,79 H:5,59 N:7,10 S:16,75

ESTADIO B: ACIDO 3-(1-METIL-4-METOXI-2-INDOLIL-TIO)-PROPANOICO

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, estágio B, mas substituindo a 1-metil-5-metoxi-indolina-2-tiona pela 1-metil-4-metoxi-indolina-2-tiona obtida no estágio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 84%

Ponto de fusão: 126-128°C

Análise:

Calculada: C:58,85 H:5,70 N:5,28 S:12,08

Encontrada:C:58,70 H:5,47 N:5,28 S:12,03

ESTADIO C: 4-OXO-5-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, estágio C, mas substituindo o ácido 3-(1-metil-5-metoxi-2-indolil-tio)-propanóico pelo ácido 3-(1-metil-4-metoxi-2-indolil-tio)-propanóico obtido no estágio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 84%

Ponto de fusão: 162-163°C

Análise:

Calculada: C:63,14 H:5,30 N:5,66 S:12,96

Encontrada:C:63,02 H:5,40 N:5,61 S:12,61

ESTADIO D: 3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-5-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, estágio D, mas substituindo o 4-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]indol pelo 4-oxo-5-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]-indol obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 44%

Ponto de fusão: 200-202°C

ESTADIO E: 3-[(2-METIL-[1H]-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-
-5-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO
[2,3-b]INDOL (MALEATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estádio E, mas substituindo o 3-(dimetilamino)metil-4-
-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano[2,3-b]in
dol(cloridrato) pelo 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-5-metoxi-9-
-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano[2,3-b]indol(cloridrato),
obtém-se o composto pretendido, sendo a salificação efectua
da aqui com uma solução alcóolica de ácido maleico e não com
uma solução étera de ácido clorídrico.

Rendimento: 41%

Ponto de fusão: 168-170^oC

Análise:

Calculada: C:57,76 H:5,07 N:9,18 S:7,01

Encontrada: C:58,18 H:5,02 N:8,94 S:7,08

EXEMPLO 5: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-7-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO[2,3-b]IN-
DOL (CLORIDRATO)

ESTADIO A: 1-METIL-6-METOXI-INDOLINA-2-TIONA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estádio A, mas substituindo a 5-metoxi-1-metil-2-indo
linona pela 6-metoxi-1-metil-2-indolinona, obtém-se o compos
to pretendido.

Rendimento: 76%

Ponto de fusão: 135-136^oC

Análise:

Calculada: C:62,15 H:5,74 N:7,25 S:16,59

Encontrada:C:61,99 H:5,91 N:7,55 S:16,31

ESTADIO B: ACIDO 3-(1-METIL-6-METOXI-2-INDOLIL-TIO)-PROPANOÍ-
CO

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estágio B, mas substituindo a 1-metil-5-metoxi-indoli-
na-2-tiona pela 1-metil-6-metoxi-indolina-2-tiona obtida no
estádio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 72%

Ponto de fusão: 120-122^oC

Análise

Calculada: C:58,85 H:5,70 N:5,28 S:12,08

Encontrada:C:59,01 H:5,78 N:5,41 S:12,06

ESTADIO C: 4-OXO-7-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO
[2,3-b]INDOL

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estágio C, mas substituindo o ácido 3-(1-metil-5-meto-
xi-2-indolil-tio)-propanóico pelo ácido 3-(1-metil-6-metoxi-
-2-indolil-tio)-propanóico obtido no estágio anterior, obtém-
-se o composto pretendido.

Rendimento: 62%

Ponto de fusão: 204-206^oC

Análise:

Calculada: C:63,14 H:5,30 N:5,66 S:12,96

Encontrada:C:63,17 H:5,56 N:5,53 S:12,87

ESTADIO D: 3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-7-METOXI-9-METIL-
-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL (CLORI
DRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estágio D, mas substituindo o 4-oxo-6-metoxi-9-metil-
-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol pelo 4-oxo-7-meto-
xi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol obtido no
estádio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 48%

Ponto de fusão: 211-212^oC

Análise:

Calculada: C:56,38 H:6,21 N:8,22 S:9,41 Cl:10,40

Encontrada: C:56,71 H:5,85 N:7,80 S:9,75 Cl:10,39

ESTADIO E: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-7-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] IN-
DOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem
plo 3, estágio E, mas substituindo o 3-(dimetilamino)-metil-
-4-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]-
indol (cloridrato) pelo 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-7-metoxi-
-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol (cloridra-
to, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 32%

Ponto de fusão: 154-156^oC

Análise elementar:

Calculada: C:57,21 H:5,33 N:11,12 S:8,48 Cl:9,38

Encontrada: C:56,67 H:5,32 N:11,03 S:8,53 Cl:9,42

EXEMPLO 6: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-8-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int IN-
DOL(MALEATO)

ESTADIO A: 1-METIL-7-METOXI-INDOLINA-2-TIONA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 3, estágio A, mas substituindo a 5-metoxi-1-metil-2-indo-
linona pela 7-metoxi-1-metil-2-indolinona, obtém-se o compos-
to pretendido.

Rendimento: 78%

Ponto de fusão: 114-116^oC

Análise:

Calculada: C:62,15 H:5,72 N:7,25 S:16,59

Encontrada: C:62,00 H:5,78 N:7,13 S:16,32

ESTADIO B: ACIDO 3-(1-METIL-7-METOXI-2-INDOLIL-TIO)-PROPANOICO

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 3, estágio B, mas substituindo a 1-metil-5-metoxi-indoli-
na-2-tiona pela 1-metil-7-metoxi-indolina-2-tiona obtida no es-
tádio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 120-122^oC

Análise:

Calculada: C:58,85 H:5,70 N:5,28 S:12,08

Encontrada: C:59,02 H:5,54 N:5,28 S:11,96

ESTADIO C: 4-OXO-8-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIO-PIRANO [2,3-b]INDOL

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, estágio C, mas substituindo o ácido 3-(1-metil-5-metoxi-2-indolil-tio)-propanóico pelo ácido 3-(1-metil-7-metoxi-2-indolil-tio)-propanóico obtido no estágio anterior, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 106-108^oC

Análise:

Calculada: C:63,14 H:5,30 N:5,66 S:12,96

Encontrada: C:62,93 H:5,37 N:5,60 S:12,97

ESTADIO D: 3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-8-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, estágio D, mas substituindo o 4-oxo-6-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]indol pelo 4-oxo-8-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]indol, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 53%

Ponto de fusão: 190-192^oC

ESTADIO E: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-8-METOXI-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] IN-
DOL (MALEATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 4, estádio E, mas substituindo o 3-(dimetilamino)-metil-
-4-oxo-5-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b]
indol (cloridrato) pelo 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-8-metoxi-
-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol (cloridra-
to), obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 36%

Ponto de fusão: 178-180°C

Análise:

Calculada: C:57,76 H:5,07 N:9,18 S:7,01

Encontrada: C:57,65 H:5,01 N:8,72 S:6,99

EXEMPLO 7: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-6-CLORO-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] IN-
DOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 1, mas substituindo no estádio A a 1-metil-2-indolinona
pela 1-metil-5-cloro-2-indolinona, obtém-se o composto preten-
dido.

Rendimento: 42%

Ponto de fusão: 252-254°C

Análise:

Calculada: C:53,41 H:4,61 N:10,99 S:8,39 Cl:18,55

Encontrada: C:52,76 H:4,36 N:11,31 S:8,44 Cl:18,59

EXEMPLO 8: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-7-FLUORO-
-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int IN-
DOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo no estádio A a 1-metil-2-indolinona pela 1-metil-6-fluoro-2-indolinona, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 9: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-8-TRIFLUO-
ROMETIL-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-
-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo no estádio A a 1-metil-2-indolinona pela 1-metil-7-trifluorometil-2-indolinona, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 10: 3-(1-PIRROLIDINIL-METIL)-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Aquece-se a refluxo durante 10 horas uma mistura de 2,50 g (0,008 mole) de cloridrato de 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano \int 2,3-b \int indol obtido no exemplo 1, estádio E, e 1,78 g (0,025 mole) de pirrolidina em 40 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se o precipiitado formado, lava-se com água, seca-se, dissolve-se em 40 ml de tetrahidrofurano e trata-se com uma solução etérea de ácido clorídrico. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com éter e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 61%

Ponto de fusão: 222-224⁰C

Análise:

Calculada: C:60,61 H:6,28 N:8,32 S:9,52 Cl:10,52

Encontrada:C:60,74 H:6,47 N:8,27 S:9,57 Cl:10,53

EXEMPLO 11: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOL)-METIL \int -3,9-DIMETIL-4-
-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO- \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

ESTADIO A a E: 3,9-DIMETIL-3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo no estágio B o ácido acrílico pelo ácido metacrílico, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 78%

Ponto de fusão: 220-222⁰C

Análise:

Calculada: C:59,15 H:6,52 N:8,62 S:9,87 Cl:10,91

Encontrada:C:59,51 H:6,59 N:8,36 S:9,71 Cl:10,92

ESTADIO F: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -3,9-DIMETIL-4-
-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, estágio F, mas substituindo o cloridrato de 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-tiopirano \int 2,3-b \int indol pelo cloridrato de 3,9-dimetil-3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-tiopirano \int 2,3-b \int indol obtido no estágio anterior, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 12: 3-(3,5-DIMETIL-1-PIPERAZINIL-METIL)-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (DICLORIDRATO)

Substituindo no exemplo 10, a pirrolidina pela 2,6-dimetil-piperazina, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 202-204°C

Análise:

Calculada: C:54,80 H:6,54 N:10,09 S:7,70 Cl:17,03

Encontrada: C:54,74 H:6,34 N:9,92 S:8,05 Cl:17,18

EXEMPLO 13: 3-PIPERIDINOMETIL-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Substituindo no exemplo 10 a pirrolidina pela piperidina obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 58%

Ponto de fusão: 211-213°C

Análise:

Calculada: C:61,61 H:6,61 N:7,98 S:9,14 Cl:10,10

Encontrada: C:61,51 H:7,02 N:7,97 S:9,20 Cl:10,21

EXEMPLO 14: 3-MORFOLINOMETIL-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Substituindo no exemplo 10 a pirrolidina pela morfina, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 15: 3-[4-(2-METOXI-FENIL)-1-PIPERAZINIL-METIL]-4-
-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-
-b]INDOL (CLORIDRATO)

Substituindo no exemplo 10 a pirrolidina pela 1-(2-
-metoxi-fenil)-piperazina, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 16 a 18:

Substituindo nos exemplos 10, 12 e 13 o cloridrato
de 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-
-tiopirano [2,3-b]indol pelo cloridrato de 3-(dimetilamino)-
-metil-4-oxo-5-metoxi-9-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-tiopi-
rano [2,3-b]indol obtido no exemplo 4, estágio D, obtém-se:

EXEMPLO 16: 3-(1-PIRROLIDINIL-METIL)-4-OXO-5-METOXI-9-METIL-
-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORI
DRATO)

EXEMPLO 17: 3-(3,5-DIMETIL-1-PIPERAZINIL-METIL)-4-OXO-5-METO-
XI-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]
INDOL (CLORIDRATO)

EXEMPLO 18: 3-PIPERIDINO-METIL-4-OXO-5-METOXI-9-METIL-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

EXEMPLO 19: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-9-METIL-2,3,
4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b]INDOL, 5-OXIDO (CLORI-
DRATO)

Adiciona-se lentamente uma solução de 1,38 g (0,008M)
de ácido meta-cloroperbenzóico em 20 ml de clorofórmio a uma

solução arrefecida a 0°C de 1,56 g (0,005 M) de 3- ζ (2-metil-1-imidazolil)-metil γ -4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-tio-pirano ζ 2,3-b γ indol (obtido no exemplo 1) em 50 ml de cloro-fórmio. Agita-se a 5°C durante uma hora e depois à temperatu-ra ambiente durante uma hora. Após filtração, lava-se a fase orgânica com hidróxido de sódio a 5% e depois com água, seca-se e evapora-se. Purifica-se o composto mediante cromatogra-fia sobre sílica eluindo com uma mistura de cloreto de metile no/metanol a 95/5. Dissolve-se o composto assim obtido em 80 ml de tetrahydrofurano e trata-se com 2 ml de uma solução éte rea e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 30%

Ponto de fusão: 175-178°C

Análise:

Calculada: C:56,12 H:4,99 N:11,55 S:8,81 Cl:9,74

Encontrada: C:56,23 H:5,21 N:11,46 S:8,77 Cl:9,86

EXEMPLO 20: 4- ζ (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL γ -5-OXO-10-METIL-
-2,3,4,5,10-PENTAHIDRO-TIEPINO ζ 2,3-b γ INDOL

ESTADIO A: 4-(1-METIL-2-INDOLIL-TIO)-BUTANOATO DE ETILO

Agita-se a 20°C durante 5 horas uma suspensão cons-tituída por 11,43 g (0,07 mole) de 1-metil-indolina-2-tiona obtida no exemplo 1, estágio A, e 13,70 g (0,07 mole) de 4-bromo-butanoato de etilo em 30 ml de acetona na presença de 11,75 g (0,096 mole) de carbonato de potássio finamente tritu rado. Filtra-se e evapora-se o dissolvente; utiliza-se o óleo assim obtido directamente no estágio seguinte.

ESTADIO B: ACIDO 4-(1-METIL-2-INDOLIL-TIO)-BUTANÓICO

Adicionam-se 70 ml de hidróxido de sódio normal a uma solução de 18,30 g de 4-(1-metil-2-indolil-tio)-butanoato de etilo, obtido no estágio anterior, em 250 ml de etanol. Depois de uma hora de aquecimento a refluxo evapora-se o meio reaccional e retoma-se o resíduo com água. Lava-se a fase aquosa com acetato de etilo e acidifica-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com água, seca-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 80%

Ponto de fusão: 133-135°C

Análise:

Calculada: C:62,62 H:6,06 N:5,62 S:12,86

Encontrada: C:61,95 H:6,10 N:5,31 S:12,57

ESTADIO C: 5-OXO-10-METIL-2,3,4,5,10-PENTAHIDRO-TIEPINO 2,3-
-b]INDOL

Agita-se à temperatura ambiente durante 16 horas e sob atmosfera de azoto uma mistura de 15 g (0,060 mole) de ácido 4-(1-metil-2-indolil-tio)-butanóico obtido no estágio anterior e 80 g de polifosfato-éster em 600 ml de clorofórmio. Após diluição com 1,3 litros de água gelada, decanta-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com clorofórmio. Reune-se as fases orgânicas, lava-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e depois com água, seca-se e concentra-se sob vazio. Recristaliza-se o resíduo em acetoni-trilo.

Rendimento: 92%

Ponto de fusão: 165-166°C

Análise:

Calculada: C:67,50 H:5,66 N:6,06 S:13,86

Encontrada:C:68,23 H:5,89 N:6,52 S:13,82

ESTADIO D: 4-(DIMETILAMINO)-METIL-5-OXO-10-METIL-2,3,4,5,10-PENTAHIDRO-TIEPINO [2,3-b] INDOL (CLORIDRATO)

Agita-se a 100°C durante 2 horas e 30 minutos sob atmosfera de azoto uma suspensão de 12,6 g (0,055 mole) de 5-oxo-10-metil-2,3,4,5,10-pentahidro-tiepino [2,3-b] indol, 9,10 g (0,11 mole) de cloridrato de dimetilamina e 3,50 g de paraformaldeído em 200 ml de ácido acético. Arrefece-se, evapora-se o dissolvente e dissolve-se o resíduo em uma mistura de água/ácido acético a 80:20. Lava-se a fase aquosa com acetato de etilo e alcaliniza-se com amoníaco concentrado. Extrai-se o precipitado oleoso com cloreto de metileno, lava-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e evapora-se. Dissolve-se o resíduo em 80 ml de tetrahydrofurano e trata-se com 15 ml de uma solução etérea de ácido clorídrico a 0°C durante 3 horas. Escorre-se o precipitado, lava-se com éter etílico, seca-se e recristaliza-se em uma mistura de etanol/éter.

Rendimento: 54%

Ponto de fusão: 232-233°C

Análise:

Calculada: C:59,15 H:6,52 N:8,62 S:9,87 Cl:10,91

Encontrada:C:58,83 H:6,44 N:8,32 S:9,69 Cl:10,70

ESTADIO E: 4- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -5-OXO-10-METIL-
-2,3,4,5,10-PENTAHIDRO-TIEPINO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Aquece-se a 100^oC durante 20 horas uma solução de 2,46 g (0,03 mole) de 2-metil-imidazol e 3,25 g (0,01 mole) de cloridrato de 4-(dimetilamino)-metil-5-oxo-10-metil-2,3,4,5,10-pentahidro-tiepino \int 2,3-b \int indol em 40 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se o resíduo sólido, lava-se com água e seca-se sob vazio. Dissolve-se o resíduo assim obtido em 80 ml de etanol quente e trata-se com 4 ml de uma solução etérea de ácido clorídrico durante 30 minutos a 40^oC. Evapora-se o dissolvente e cristaliza-se o resíduo em etanol.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 222-224^oC

Análise:

Calculada: C: 59,74 H:5,57 N:11,61 S:8,86 Cl:9,80

Encontrada: C: 59,67 H:5,65 N:11,37 S:8,99 Cl:9,64

EXEMPLO 21: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-9-METIL-SULFONIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

ESTADIO A: ACIDO 3-(2-INDOLIL-TIO)-PROPIONICO

Adiciona-se lentamente, no decurso de duas horas e meia, um litro de trietilamina a uma suspensão fortemente agittada de 194 g (1,3 moles) de indolina-2-tiona \int preparada de acordo com o processo descrito por Y. Nakisumi e colab. "Chem. Pharm. Bull." 1984, 32, (3) 877 \int em 108 g (1,5 moles) de ácido acrílico. Lava-se a refluxo durante 12 horas mantendo a

agitação, arrefece-se depois e concentra-se sob vazio. Retoma-se o resíduo com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e filtra-se. Acidifica-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico. Escorre-se o precipitado assim obtido, lava-se com água e seca-se. Recristaliza-se em tolueno.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 116-118^oC

Análise:

Calculada: C:59,71 H:5,01 N:6,33 S:14,49

Encontrada:C:59,72 H:4,89 N:6,19 S:14,16

ESTADIO B: 4-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO 2,3-b /INDOL

Agita-se durante 16 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto uma mistura de 88,5 g (0,4 mole) de ácido 3-(2-indolil-tio)-propiónico e 300 g de polifosfato-éster em 3,5 litros de clorofórmio. Dilui-se com 3 litros de água gelada, decanta-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com clorofórmio. Reúne-se as fases orgânicas, lava-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e depois com água, seca-se e concentra-se em banho-maria sob vazio. Recristaliza-se em etanol, eliminam-se os cristais obtidos e concentra-se o filtrado.

Rendimento: 35%

Ponto de fusão:226-228^oC

Análise:

Calculada: C:65,00 H:4,46 N:6,89 S:15,77

Encontrada:C:64,71 H:4,60 N:6,84 S:15,74

ESTADIO C: 3-(DIMETILAMINO)-METIL-4-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-
-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL (CLORIDRATO)

Agita-se fortemente a 100°C sob atmosfera de azoto e durante 45 minutos uma mistura de 4,10 g (0,02 mole) de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol, 3,26 g (0,04 mole) de cloridrato de dimetilamina e 1 g de paraformaldeido em 50 ml de ácido acético. Após arrefecimento, evapora-se o dissolvente, dissolve-se o resíduo em 80 ml de água, lava-se a fase aquosa com acetato de etilo e alcaliniza-se com amoníaco concentrado. Extrai-se o precipitado com cloreto de metileno, lava-se a solução com água saturada de cloreto de sódio e concentra-se depois. Dissolve-se o resíduo em 50 ml de etanol quente e trata-se a 40°C com 7 ml de uma solução etanólica de ácido clorídrico. Após diluição com éter etílico escorre-se o precipitado, lava-se com éter etílico, seca-se e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 76%

Ponto de fusão: 235-237°C

Análise:

Calculada: C:56,65 H:5,77 N:9,44 S:10,80 Cl:11,94

Encontrada: C:56,76 H:6,02 N:9,43 S:10,55 Cl:11,64

ESTADIO D: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Adicionam-se 5,60 ml (0,09 mole) de iodometano a uma solução de 23,43g(0,09 mole) de 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol (cloridrato) em 250 ml de dimetilformamida. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante uma hora, adiciona-se depois uma

solução de 22,17 g (0,27 mole) de 2-metil-imidazol em 50 ml de dimetilformamida e aquece-se em seguida o meio reaccional a 100°C durante 36 horas. Após arrefecimento, adicionam-se 500 ml de uma solução aquosa de carbonato de sódio 2N e extrai-se com 3 tomas de acetato de etilo. Reúne-se as fases orgânicas, lavam-se com água (200 ml), secam-se e concentram-se sob vazio. Submete-se a uma cromatografia sobre sílica eluindo com uma mistura de cloreto de metileno/etanol/amoníaco, a 92/8/0,5. Recristaliza-se o resíduo em acetonitrilo.

Rendimento: 45%

Ponto de fusão: 231-233°C

ESTADIO E: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Dissolve-se 1 g do composto obtido no estágio anterior em 20 ml de etanol a 50°C e trata-se com 2 ml de uma solução etanólica de ácido clorídrico (5,2N) durante 30 minutos. Evapora-se o dissolvente e recristaliza-se o resíduo em etanol.

Ponto de fusão: 228-230°C

Análise:

Calculada: C:57,57 H:4,83 N:12,59 S:9,60 Cl:10,62

Encontrada: C:57,49 H:5,25 N:12,10 S:9,47 Cl:10,44

ESTADIO F: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-9-METIL-SULFONIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

A uma solução de 1,19 g (0,004 mole) de 3- \int (2-metil-

-1-imidazolil)-metil \int -4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-tiopirano-
 \int 2,3-b \int indol em 20 ml de dimetilformamida adiciona-se 0,20 g
(0,0042 mole) de hidreto de sódio a 50% em óleo, no decurso de
30 minutos, sob atmosfera de azoto, e depois 0,325 ml (0,0042
mole) de cloreto de metano-sulfonilo. Agita-se durante 4 ho-
ras à temperatura ambiente, adicionam-se 150 ml de uma solu-
ção 2N de carbonato de sódio e extrai-se com três tomas de
acetato de etilo. Reúne-se as fases orgânicas, seca-se e eva-
pora-se. Submete-se o resíduo 1,35 g a uma cromatografia so-
bre gel de sílica eluindo com uma mistura de cloreto de me-
tileno/etanol a 92/8. Dissolve-se o resíduo assim obtido em 20
ml de etanol e trata-se com 3 ml de uma solução éterea de áci-
do clorídrico a 10⁰C durante 1 hora. Escorre-se o precipitado,
lava-se com éter etílico e recristaliza-se em acetonitrilo.

Rendimento: 30%

Ponto de fusão: 228-230⁰C

Análise:

Calculada: C:49,57 H:4,40 N:10,20 S:15,57 Cl:8,61

Encontrada: C:50,48 H:4,76 N:10,50 S:15,26 Cl:8,55

EXEMPLO 22: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -4-OXO-9-PARATO-
LILSULFONIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int -
INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 21, mas substituindo no estágio F o cloreto de metano-sul-
fonilo pelo cloreto de paratolil-sulfonilo, obtém-se o compos-
to pretendido.

EXEMPLO 23: CLORIDRATO DE 3-(1,1,2-TRIMETIL-GUANIDINO-METIL)-
-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-
-b] INDOL

ESTADIO A: CLORIDRATO DE 3-[(10,11-DIHDRO-[5H]-
DIBENZO [a, d]-5-CICLOHEPTENIL)-AMINOME-
TIL [4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-
-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Agita-se fortemente a uma temperatura de cerca de 90°C sob atmosfera de azoto e durante 20 horas, uma mistura de 22 g de cloridrato de 3-(dimetilamino)-metil-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano [2,3-b] indol obtido no exemplo 1, estádio E e 29,62 g (0,14 mole) de (10,11-dihidro [5H] di-benzo [a, d]-5-cicloheptenil)-amina em 300 ml de água. Após arrefecimento, escorre-se, seca-se o resíduo obtido e submete-se a uma cromatografia sobre sílica eluindo com uma mistura de cloreto de metileno/metanol a 97/3. Dissolve-se o composto sólido obtido em 150 ml de etanol e trata-se com uma solução de éter clorídrico. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com éter etílico e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 82%

Ponto de fusão: 217-218°C

Análise:

Calculada: C:70,79 H:5,73 N:5,90 S:6,75 Cl:7,46

Encontrada: C:70,73 H:5,51 N:6,00 S:6,81 Cl:7,45

ESTADIO B: CLORIDRATO DE 3-AMINOMETIL-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-
-TETRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL

Aquece-se a refluxo durante 6 horas uma solução de

27,10 g (0,057 mole) de cloridrato de 3-[(10,11-dihidro[5H] dibenzo[a,d] 5-cicloheptenil)-aminometil]-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol obtido no estágio anterior em 600 ml de ácido acético aquoso a 60%. Após arrefecimento e filtração, evapora-se o filtrado sob vazio, retoma-se o resíduo em 200 ml de etanol e trata-se com 30 ml de uma solução de éter clorídrico. Dilui-se com éter, escorre-se, lava-se com éter e recristaliza-se em metanol.

Rendimento: 91%

Ponto de fusão: 255-257⁰C

Análise:

Calculada: C:55,22 H:5,35 N:9,91 S:11,34 Cl:12,54

Encontrada:C:55,45 H:5,41 N:9,94 S:11,48 Cl:12,47

ESTADIO C: CLORIDRATO DE 3-(1,1,2-TRIMETIL-GUANIDINO-METIL)-
-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO[2,3-
-b]INDOL

Dissolve-se o cloridrato de 3-(amino-metil)-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-tiopirano[2,3-b]indol, obtido no estágio anterior, em água, neutraliza-se com hidrogenocarbonato de potássio, extrai-se com cloreto de metileno, seca-se e evapora-se. Dissolvem-se 4,90 g (0,02 mole) do composto assim obtido em 80 ml de piridina. Adicionam-se 5,20 g (0,02 mole) de iodidrato de N,N,N',S-tetrametil-isotiourónio e aquece-se esta solução a 90⁰C durante 2 horas e 30 minutos. Evapora-se o dissolvente e submete-se o resíduo oleoso a uma cromatografia sobre sílica eluindo com uma mistura de clorofórmio/metanol a 92/8. Dissolve-se o composto assim obtido em uma mistura de 70 ml de etanol e 20 ml de água e trata-se com 3 g de

carbonato de prata sob agitação vigorosa durante 1 hora. Filtra-se sobre celite, evapora-se, retoma-se o resíduo em 30 ml de etanol e trata-se com uma solução de éter clorídrico. Dilui-se com éter, escorre-se, lava-se o precipitado com éter e recristaliza-se em acetonitrilo.

Rendimento: 42%

Ponto de fusão: 204-206°C

Análise:

Calculada: C:55,65 H:6,32 N:15,27 S:8,74 Cl:9,66

Encontrada: C:55,80 H:6,44 N:15,20 S:8,82 Cl:9,58

EXEMPLO 24: CLORIDRATO DE 3- \int (4,5-DIHI-DRO-2-IMIDAZOLIL)-AMINOMETIL \int -4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 23, mas substituindo no estágio C o iodidrato de N,N,N',S-tetrametil-isotiourônio pelo iodidrato de metil-2-mercapto-4,5-dihidro-imidazol, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 66%

Ponto de fusão: 245-247°C

Análise:

Calculada: C:54,77 H:5,46 N:15,97 S:9,14 Cl:10,10

Encontrada: C:54,46 H:5,55 N:15,93 S:9,17 Cl:9,99

EXEMPLO 25: 3- \int (2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL \int -2-FENIL-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO \int 2,3-b \int INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-

plo 1, mas substituindo o ácido acrílico no estágio B pelo ácido cinâmico, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento: 65%

Ponto de fusão: 195-197°C

Análise:

Calculada: C:65,16 H:5,23 N:9,91 S:7,56 Cl:8,36

Encontrada: C:64,80 H:5,45 N:9,65 S:7,45 Cl:8,39

EXEMPLO 26: 3-[(2-METIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-2-(4-METIL-FENIL)-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO-[2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o ácido acrílico no estágio B pelo ácido 4-metil-cinâmico, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 27: 3-[(2-FENIL-1-IMIDAZOLIL)-METIL]-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO-[2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo no estágio F o 2-metil-imidazol pelo 2-fenil-imidazol, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 28: 3-(1-BENZIMIDAZOLIL-METIL)-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TETRAHIDRO-TIOPIRANO-[2,3-b]INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo no estágio F o 2-metil-imidazol pelo benzimidazol, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 29: 3-(TIOMORFOLINOMETIL)-4-OXO-9-METIL-2,3,4,9-TE-
TRAHIDRO-TIOPIRANO [2,3-b] INDOL (CLORIDRATO)

Procedendo de acordo com o processo descrito no exem-
plo 14, mas substituindo a morfolina pela tiomorfolina, obtém-
-se o composto pretendido.

EXEMPLO 30: ESTUDO FARMACOLOGICO DOS COMPOSTOS PREPARADOS PELO
PROCESSO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO:
INIBIÇÃO DO EFEITO BEZOLD-JARISCH

Este estudo realizou-se em ratos Charles River com um peso compreendido entre 350 e 400 g anestesiados com uma dose de $1,25 \text{ g.Kg}^{-1}$ de uretano administrado intraperitonealmente. Regista-se a pressão arterial ao nível de uma artéria carótica por meio de uma célula de pressão Statham P 23 dB. Regista-se a frequência cardíaca a partir da pressão arterial utilizando um cardiotaquímetro. Os registos realizam-se sobre um registador GOULD 2400. Coloca-se um cateter na veia jugular de modo a atingir a aurícula direita do animal. O efeito Bezold-Jarisch é provocado por uma injeção rápida de serotonina na dose de $40 \mu\text{g/Kg}$ por via intravenosa na aurícula direita. O abrandamento cardíaco está associado a uma queda da pressão arterial que resulta da estimulação das fibras aferentes vagais principalmente localizadas no ventrículo direito.

Os compostos a ensaiar são administrados por via intravenosa em doses de $10 \mu\text{g/Kg}$ ou $50 \mu\text{g/Kg}$. Provoca-se um efeito Bezold-Jarisch a um ou vários dos seguintes tempos: 5, 15, 30, 45, e 60 minutos depois da injeção dos compostos ensaiados.

Determina-se a percentagem de inibição da bradicardia reflexa a partir do traçado da frequência cardíaca.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção demonstram um potente efeito inibidor do efeito de Bezold-Jarisch.

Assim, administrados a uma dose de 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, os compostos dos exemplos 1 e 20 provocam cinco minutos depois da sua administração um antagonismo de 95% cujo efeito se prolonga no tempo. Com efeito, este antagonismo permanece próximo de 95%, quinze minutos depois da administração de 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de um destes compostos. Uma hora depois da administração de 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ do composto do exemplo 20, observa-se ainda um antagonismo da ordem de 60%.

A título de comparação, o composto de referência GR 38032, administrado em uma dose idêntica, provoca um antagonismo de 90% cinco minutos depois da sua administração. Esta taxa não chega a 55%, 15 minutos depois da administração, e cai para 25%, uma hora depois da administração.

Estes resultados demonstram de modo flagrante a superioridade dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção.

EXEMPLO 31: COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA

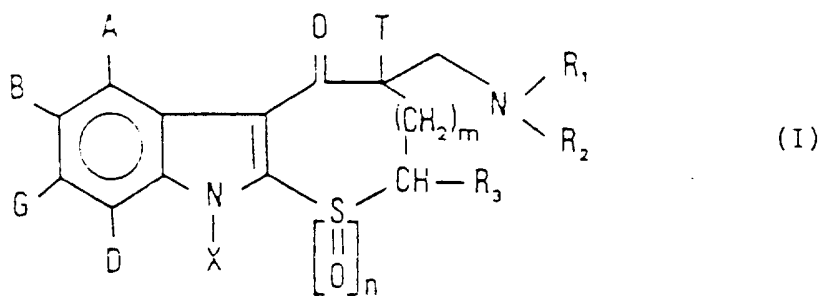
Comprimido doseado com 2,5 mg de cloridrato de 3-
- $\left[\begin{array}{c} \text{2-metil-1-imidazolil} \end{array} \right]$ -metil $\left[\begin{array}{c} \text{4-oxo-9-metil-2,3,4,9-tetra-} \\ \text{trahidro-tiopirano} \end{array} \right]$ $\left[\begin{array}{c} \text{2,3-b} \end{array} \right]$ indol.

Fórmula de preparação para 1000 comprimidos

3-[(2-metil-1-imidazolil)-metil]-4-oxo-9-metil-2,3,4,9-te- trahidro-tiopirano [2,3-b] indol (cloridrato) -----	2,5 g
Hidroxipropilcelulose-----	1,5 g
Amido de trigo -----	12 g
Lactose -----	120 g
Estearato de magnésio -----	2 g
Talco -----	2 g

REIVINDICAÇÕES

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



na qual:

A, B, G e D, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alcoxi inferior ou ainda um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio,

X representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo

inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo de fórmula geral SO_2E na qual E representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou arilo eventualmente substituído por um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

T representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior,

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo arilo eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

n e m, iguais ou diferentes, representam, cada um, o número 0 ou 1,

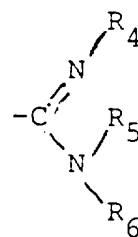
R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

ou então,

R_1 e R_2 , considerados em conjunto, formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico azotado, mono- ou bicíclico, saturado ou não, comportando cada ciclo cinco ou seis vértices e comportando, eventualmente, um ou dois outros heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigênio ou enxofre e sendo, eventualmente, substituído por um ou vários grupos alquilo ou alcoxi inferiores, de cadeias lineares ou ramificadas, ou por um grupo arilo even-

tualmente ele próprio substituído por um ou vários grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo ou então ainda um ou vários átomos de halogênio, ou então,

R_1 representa um grupo de fórmula geral

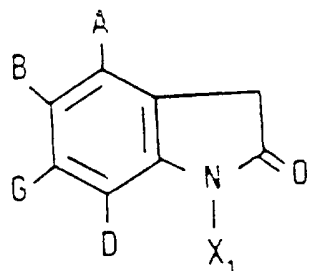


na qual R_4 , R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou então R_4 forma com R_5 uma ponte de fórmula geral $(CH_2)_p$, na qual p representa um número compreendido entre 2 e 4,

ou então ainda

R_1 representa um grupo 10, 11-dihidro [5H]dibenzo [a, d] cicloheptenilo-5 e R_2 representa um átomo de hidrogênio,

eventualmente dos seus isômeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, entendendo-se por grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior, grupos comportando 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado pelo facto de se condensar um derivado de fórmula geral

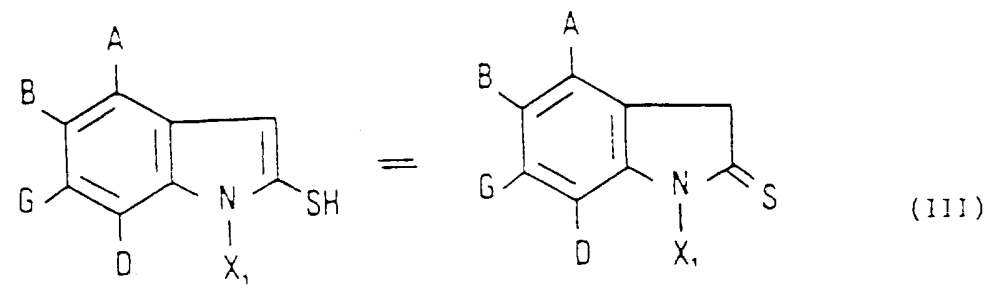


II

na qual A, B, G e D têm os significados definidos antes, e

X₁ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior,

que se trata na presença de um agente de tionação tal como o pentassulfureto de fósforo para se obter um derivado de fórmula geral



(III)

na qual A, B, G, D e X₁ têm os significados definidos antes,

que se trata com um derivado de fórmula geral



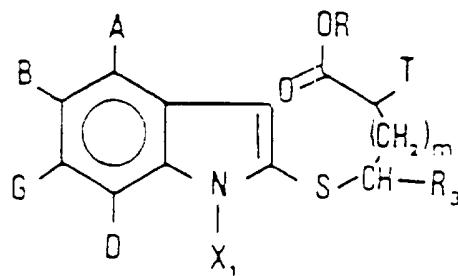
na qual

ou m representa o número zero e neste caso J e K,

considerados em conjunto, prepresentam uma ligação π ,
 ou m representa o número 1 e neste caso J representa
 um átomo de halogêneo e K representa um átomo de hidro-
 gênio,

R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo
 inferior de cadeia linear ou ramificada e T e R_3 têm os
 significados defenidos antes,

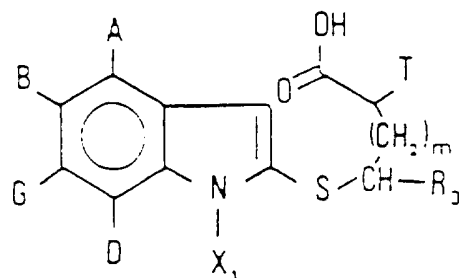
para se obter um derivado de fórmula geral



V

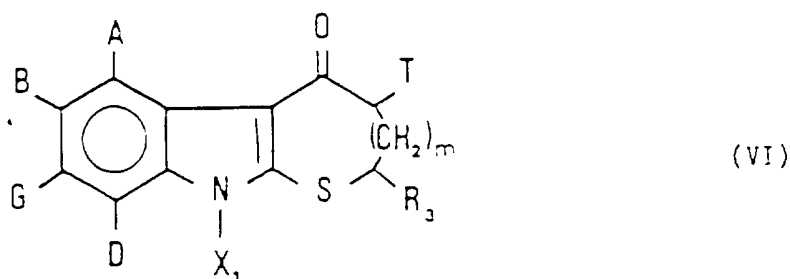
na qual $A, B, G, D, T, R, R_3, X_1$ e m têm os significados
 definidos antes,

que, quando o símbolo R não representa um átomo de hidrogênio, se
 submete à acção de um agente alcalino para se obter um derivado
 de fórmula geral (Va), caso particular dos derivados de fórmula
 geral (V) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio,

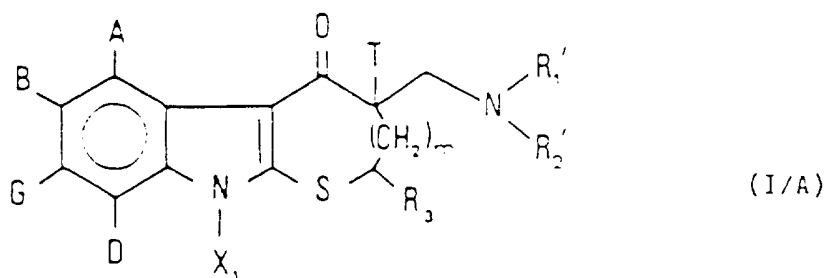


(Va)

na qual A, B, G, D, T, R₃, X₁ e m têm os significados definidos antes, que se submete à acção de polifosfato-éster preparado preferencialmente sob atmosfera de azoto para se obter um derivado de fórmula geral

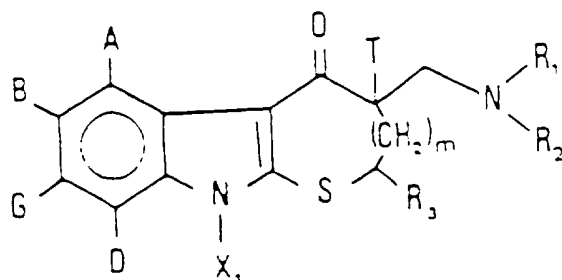


na qual A, B, G, D, T, m, X₁ e R₃ têm os significados definidos antes, que se trata, em seguida, com paraformaldeído preferencialmente sob atmosfera de azoto, na presença de uma dialquilamina de fórmula geral $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}'_1 \\ \diagdown \text{R}'_2 \end{matrix}$ ou de um dos seus sais de ácido forte, na qual R'₁ e R'₂ representam, cada um, um grupo alquilo inferior, para se obter um derivado de fórmula geral (I/A), caso particular dos derivados de fórmula geral (I):



. na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes e R'₁ e R'₂ representam, cada um, um grupo alquilo inferior, que se purifica eventualmente mediante cromatografia ou/e cristalização que

. quando, no derivado de fórmula geral I que se pretende obter, o símbolo R₁ e o símbolo R₂ considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico tal como definido para a fórmula geral (I), se faz reagir com um composto heterocíclico azotado, estando o átomo de azoto ligado a um átomo de hidrogênio, mono- ou bicíclico, saturado ou não, comportando cada ciclo cinco ou seis vértices e eventualmente um ou dois outros heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigênio ou enxofre e eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo ou alcoxi inferiores de cadeias lineares ou ramificadas, ou por um grupo arilo, ele próprio eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo inferiores, alcoxi inferiores, um ou vários átomos de halogênio ou grupos trifluorometilo para se obter um composto de fórmula geral

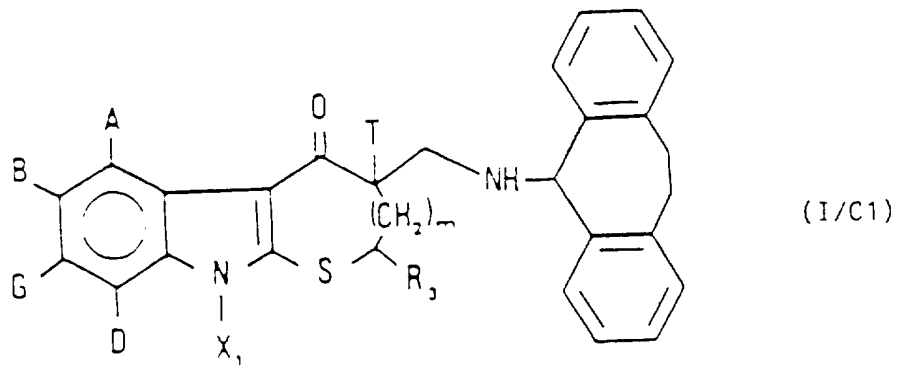


(I/E)

caso particular dos derivados de fórmula geral (I)

na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes e R₁ e R₂ considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico tal como definido antes,

quando os símbolos R₁ e R₂ representam no derivado de fórmula geral I que se pretende obter, cada um, um átomo de hidrogênio se faz reagir com a 10,11-dihidro [5H]-dibenzo [a, b] cicloheptenil-5-amina para se obter, após purificação mediante cromatografia e cristalização, um derivado de fórmula geral

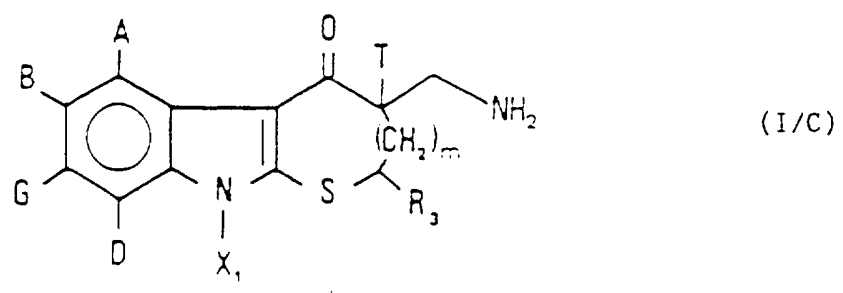


caso particular dos derivados de fórmula geral (I)

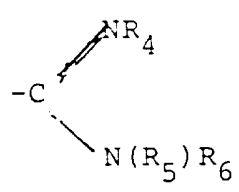
na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes,

que se submete a um aquecimento, no seio de ácido acético, eventualmente diluído, para se obter, após eventual cristalização, um derivado de fórmula geral

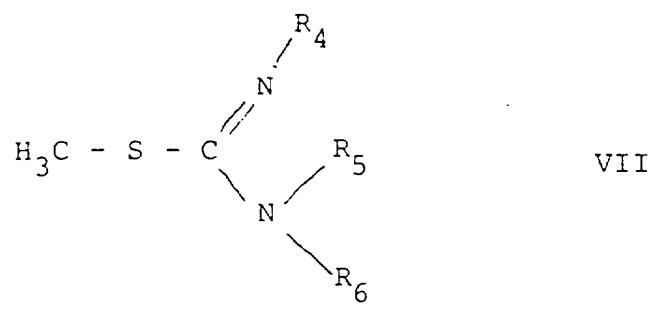
...



caso particular dos derivados de fórmula geral (I) na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes, que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia e/ou cristalização e que, quando no derivado de fórmula geral (I) que se pretende obter o símbolo R₁ representa um grupo de fórmula geral

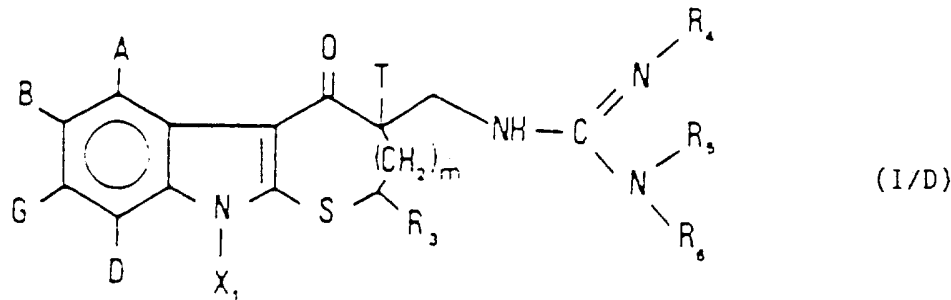


na qual R₄, R₅ e R₆ têm os significados definidos antes, se faz reagir com um sal de um derivado de fórmula geral



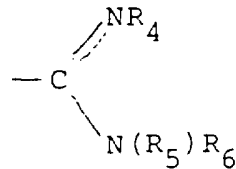
na qual R₄, R₅ e R₆ têm os significados definidos antes,

para se obter, após eventual purificação mediante cromatografia, reacção com um sal de metal pesado, e eventual cristalização, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral (I) na qual

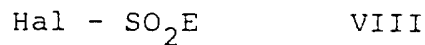
R_1 representa um grupo de fórmula geral



na qual R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes,

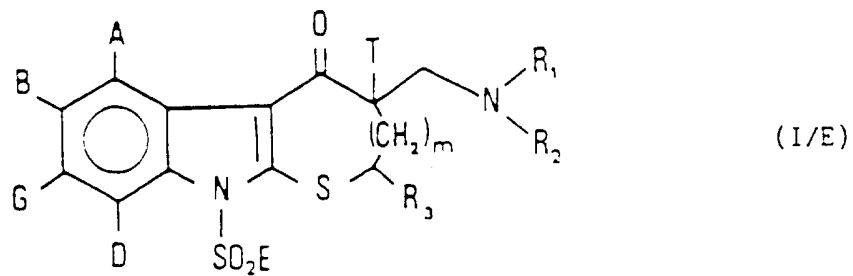
e R_2 representa um átomo de hidrogênio, e na qual A, B, G, D, R_3 , T, m e X_1 tem os significados definidos antes,

que, no caso em que o símbolo X_1 representa um átomo de hidrogênio se pode submeter, em função do composto de fórmula geral (I) que se pretende obter à acção de um composto de fórmula geral



na qual E tem o significado definido antes e Hal representa um átomo de halogênio,

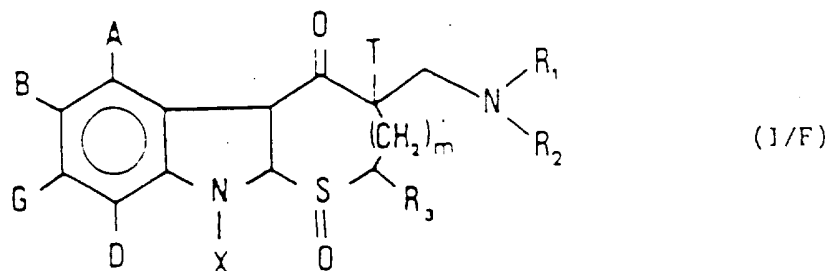
na presença de hidreto de sódio, para se obter, após extracção e eventual purificação mediante cromatografia de coluna, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral (I)

na qual X representa um grupo de fórmula geral SO_2E na qual E tem o significado definido antes e A, B, G, D, R_1 , R_2 , R_3 , T e m têm os significados definidos antes,

derivado de fórmula geral (I/A), (I/B), (I/C₁), (I/C), (I/D) ou (I/E) que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo n representa o número 1, se faz reagir com um agente oxidante, de preferência o ácido metacloroperbenzôico, para se obter, após eventual purificação mediante cromatografia e/ou cristalização, um derivado de fórmula geral

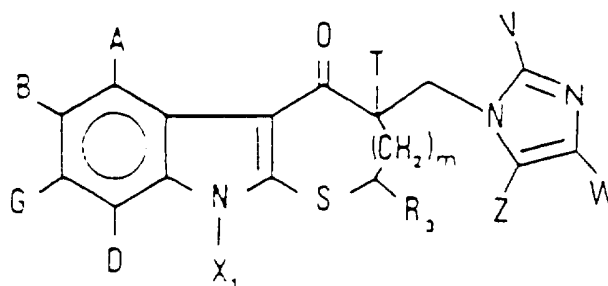


caso particular dos derivados de fórmula geral (I)

em que A, B, G, D, X, T, R₁, R₂, R₃ e m têm os significados definidos antes, n representa aqui o número 1.

derivado de fórmula geral (I/A), (I/B), (I/C₁), (I/C), (I/D), (I/E) ou (I/F) que, eventualmente, se pode separar nos seus isômeros e/ou salificar quer para facilitar a purificação para as eventuais etapas ulteriores, quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, eventualmente, se pode cristalizar para fins terapêuticos.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de compostos de fórmula geral



(I/B1)

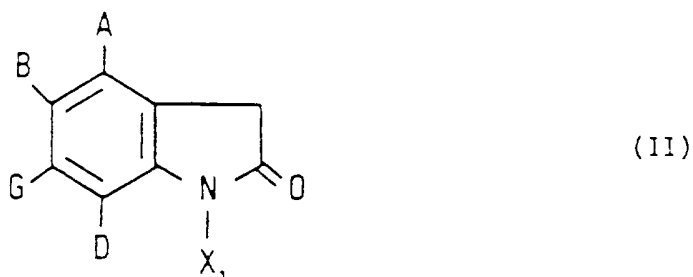
na qual:

A, B, G, D, T, R₃ e m têm os significados definidos antes,

X₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

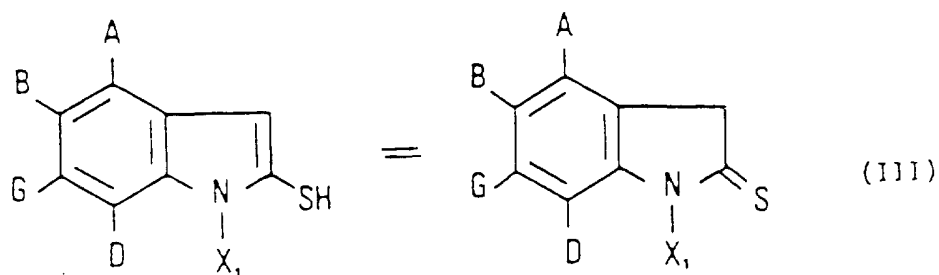
V, W e Z iguais ou diferentes representam, cada um,

independentemente um do outro, um grupo alquilo ou alcoxi inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo arilo, ele mesmo eventualmente substituído por um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, um átomo de halogéneo ou um grupo trifluorometilo, caracterizado pelo facto de se condensar um derivado de fórmula geral



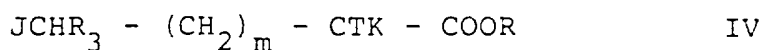
na qual A, B, G, D e X_1 têm os significados definidos antes,

que se trata na presença de um agente de tionação tal como o pentassulfureto de fósforo para se obter um derivado de fórmula geral



na qual A, B, G, D e X_1 têm os significados definidos

antes,
 que, eventualmente, se faz reagir com um derivado de fórmula



na qual

ou m representa o número zero e, neste caso, J e K ,
 considerados em conjunto, representam uma ligação



ou m representa o número 1 e, neste caso,

J representa um átomo de halogênio e

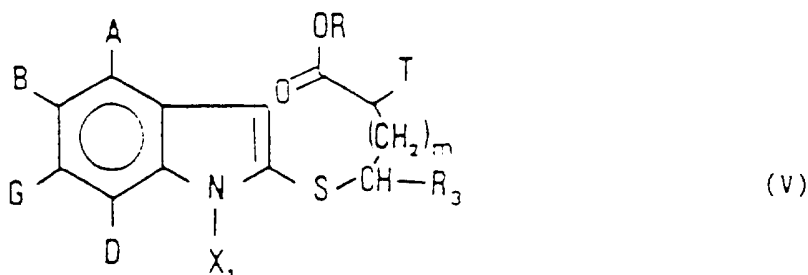
K representa um átomo de hidrogênio,

R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo

alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada e

T e R_3 têm os significados definidos antes,

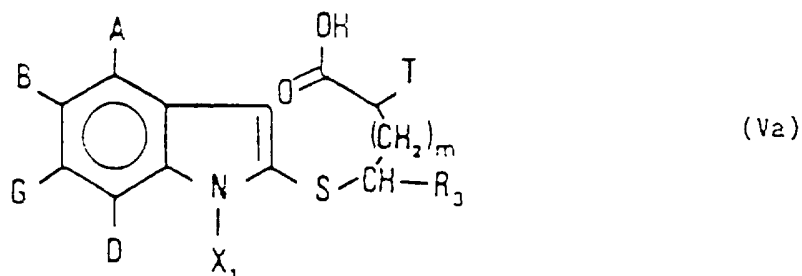
para se obter um derivado de fórmula geral



na qual $A, B, G, D, T, R, R_3, X_1$ e m têm os significados definidos antes,

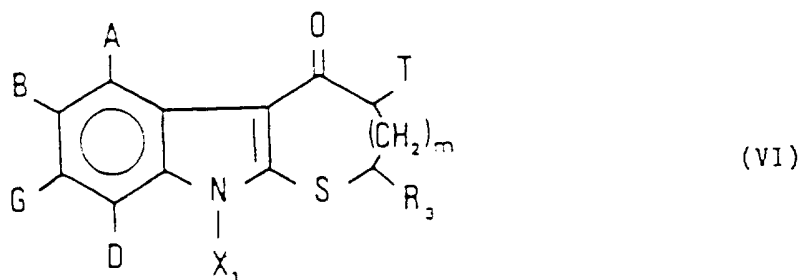
que, quando o símbolo R representa um átomo de hidrogênio se faz reagir com um agente alcalino para se obter um derivado de fórmula geral (Va), caso particular dos derivados de fórmula geral

(V) em que o símbolo R representa um átomo de hidrogênio,



na qual A, B, G, D, T, R₃ e m têm os significados definidos antes,

que se faz reagir com o polifosfato-éster preparado de preferência sob atmosfera de azoto para se obter um derivado de fórmula geral



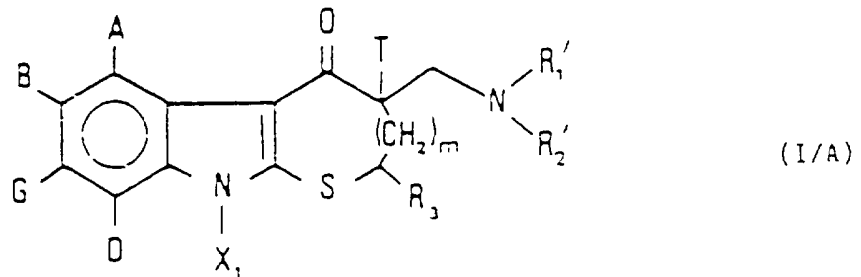
na qual A, B, G, D, T, m, X₁ e R₃ têm os significados definidos antes,

que, em seguida, se faz reagir com paraformaldeído de preferência sob atmosfera de azoto,

na presença de uma dialquilamina de fórmula geral $\text{HN} \begin{cases} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{cases}$,
na qual R'₁ e R'₂ representam, cada um, um grupo alquilo

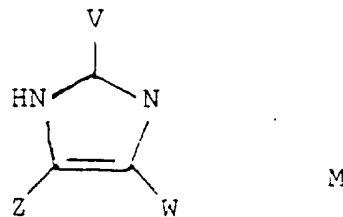
inferior, ou de um dos seus sais com um ácido forte, para se obter

um derivado de fórmula geral (I/A),
caso particular dos derivados de fórmula geral (I)



na qual A, B, G, D, R₃, T, m e X₁ têm os significados definidos antes e R'₁ e R'₂ representam, cada um, um grupo alquilo inferior,

que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia ou/e cristalização, que se faz reagir em seguida com um derivado de fórmula geral



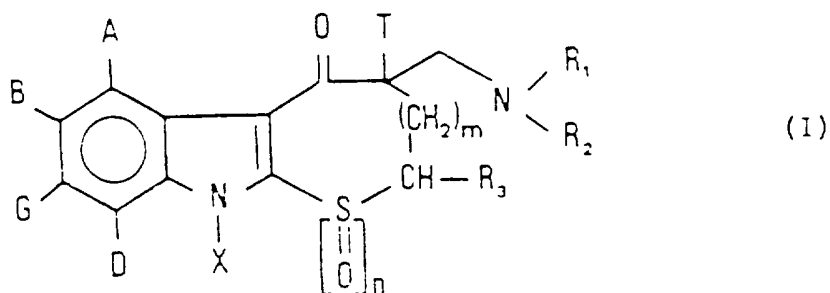
na qual V, W e Z têm os significados definidos antes, para se obter um composto de fórmula geral (I/B₁) que, eventualmente, se pode separar nos seus isômeros e ou salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e eventualmente cristalizar,

Lisboa, 5 de Dezembro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

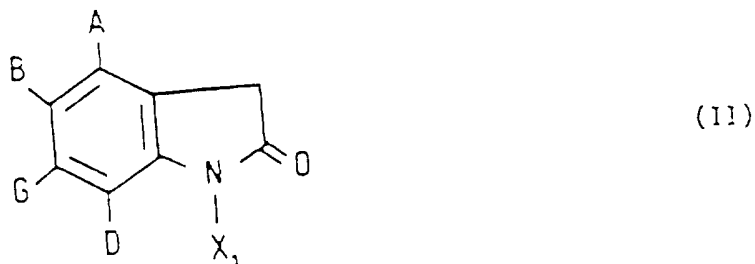
R E S U M O

"Processo para a preparação de novos derivados do indol"

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



eventualmente, dos seus isômeros assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se condensar um derivado de fórmula geral

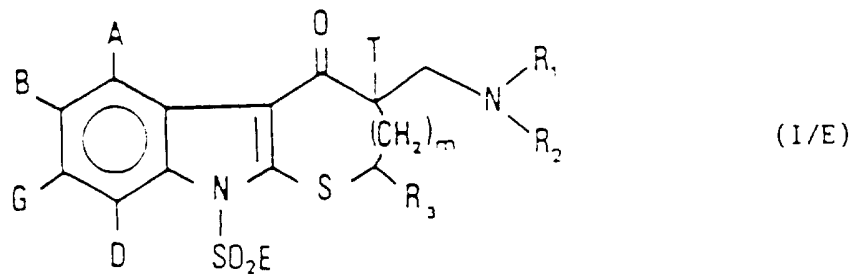


que se trata na presença de um agente de tionação tal como o pentassulfureto de fósforo para se obter um derivado de fórmula

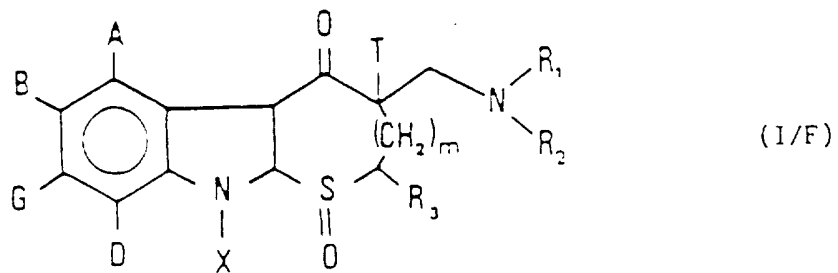
Cal - SO₂E

VIII

na presença de hidreto de sódio, para se obter, após extracção e eventual purificação mediante cromatografia de coluna, um derivado de fórmula geral

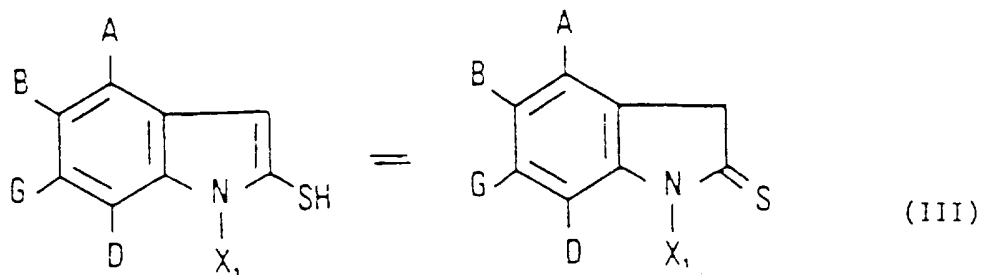


caso particular dos derivados de fórmula geral I, derivado de fórmula geral (I/A), (I/B), (I/C₁), (I/C), (I/D) ou (I/E) que, no caso em que no composto de fórmula geral (I) que se pretende obter o símbolo n representa o número 1, se faz reagir com um agente oxidante, de preferência o ácido metacloroperbenzôico, para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia e/ou cristalização, um derivado de fórmula geral

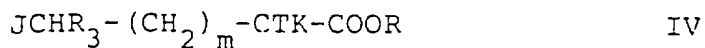


caso particular dos derivados de fórmula geral (I), derivado de fórmula geral (I/A), (I/B), (I/C₁), (I/C), (I/D),

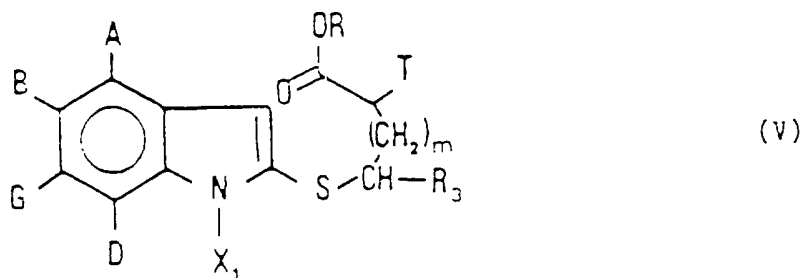
geral



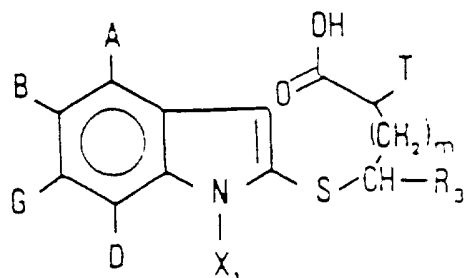
que se faz reagir com um derivado de fórmula geral



para se obter um derivado de fórmula geral

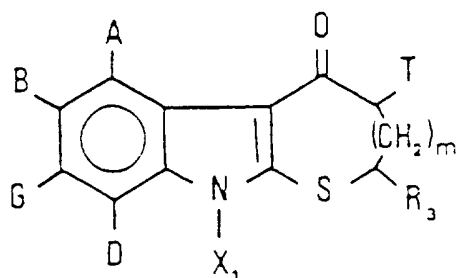


que, quando o símbolo R não representa um átomo de hidrogênio, se faz reagir com um agente alcalino para se obter um derivado de fórmula geral (Va), caso particular dos derivados de fórmula geral (V) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio,



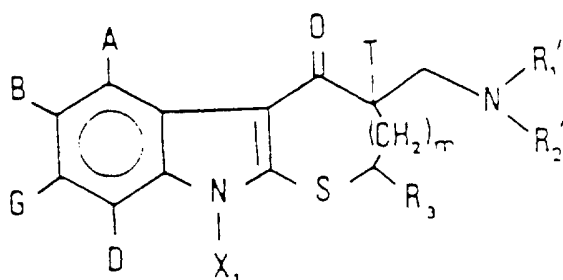
(Va)

que se faz reagir com polifosfato-éster preparado de preferência sob atmosfera de azoto para se obter um derivado de fórmula geral



(VI)

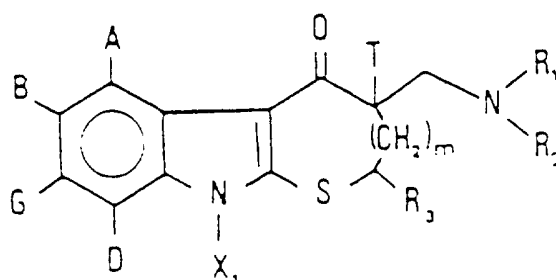
que se faz reagir, em seguida, com paraformaldeído de preferência sob atmosfera de azoto, na presença de uma dialquilamina de fórmula geral $\text{HN} \begin{cases} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{cases}$, ou de um dos seus sais de ácido forte, para se obter um derivado de fórmula geral (I/A), caso particular dos derivados de fórmula geral I



(I/A)

que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia ou/e cristalização que

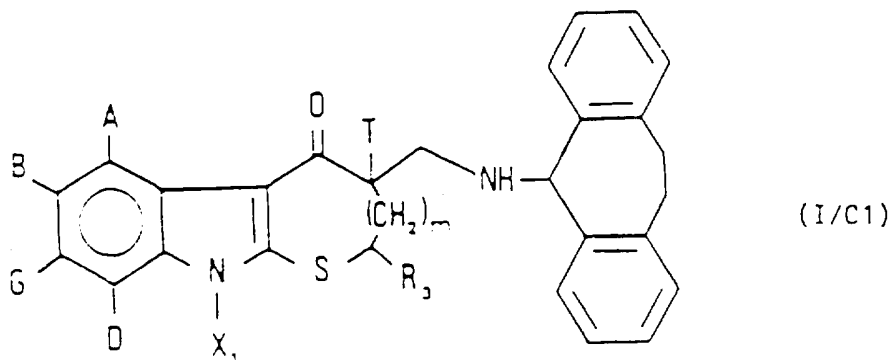
. quando, no derivado de fórmula geral I que se pretende obter, os símbolos R_1 e R_2 considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um sistema heterocíclico tal como definido antes, se faz reagir com um composto heterocíclico azotado, estando o átomo de azoto ligado a um átomo de hidrogênio, mono- ou bicíclico, saturado ou não, comportando cada ciclo cinco ou seis vértices e eventualmente um ou dois outros heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigênio ou enxofre e eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo ou alcoxi inferiores de cadeias lineares ou ramificadas, ou por um grupo arilo, ele próprio eventualmente substituído por um ou vários grupos alquilo inferiores, alcoxi inferiores, um ou vários átomos de halogênio ou grupos trifluorometilo, para se obter um composto de fórmula geral



(I/B)

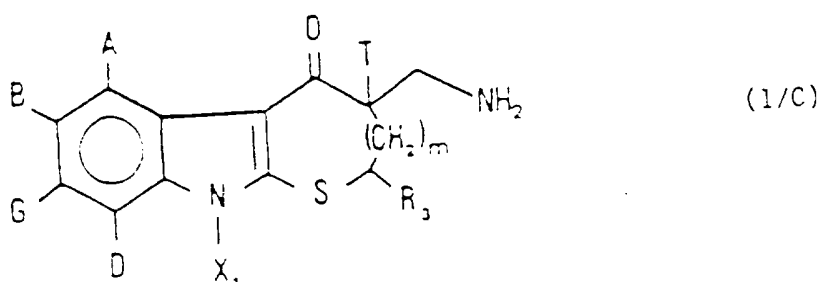
caso particular dos derivados de fórmula geral (I)

. quando os símbolos R_1 e R_2 representam, no derivado de fórmula geral (I) que se pretende obter, cada um, um átomo de hidrogênio, se faz reagir com a 10, 11-dihidro [5H] dibenzo [a,b] cicloheptenil-5-amina para se obter, após purificação mediante cromatografia e cristalização, um derivado de fórmula geral



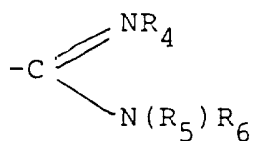
caso particular dos derivados de fórmula geral I

que se submete a um aquecimento no seio de ácido acético, eventualmente diluído, para se obter, após eventual cristalização, um derivado de fórmula geral

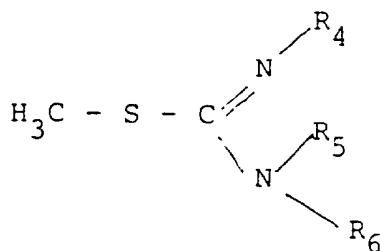


caso particular dos derivados de fórmula geral (I), que, even-

tualmente, se purifica mediante cromatografia e/ou cristalização e que, quando no derivado de fórmula geral (I) que se pretende obter o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral

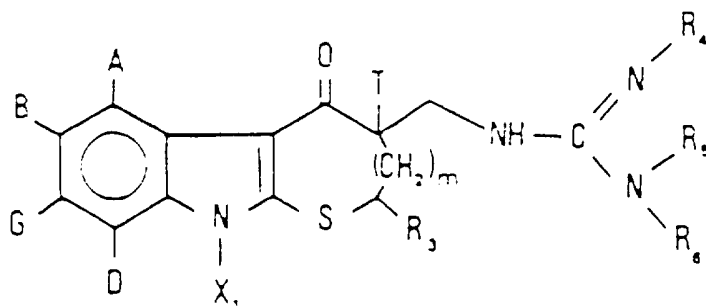


se faz reagir com um sal de ácido forte de um derivado de fórmula geral



VII

para se obter, após eventual purificação mediante cromatografia, reacção com um sal de metal pesado, e eventual cristalização, um derivado de fórmula geral



(I/D)

caso particular do derivado de fórmula geral (I) que, no caso em que o símbolo X_1 representa um átomo de hidrogênio se faz reagir, em função do composto de fórmula geral (I) que se pretende obter, com um composto de fórmula geral

(I/E) ou (I/F) que, eventualmente, se pode separar nos seus isómeros e/ou salificar quer para facilitar a purificação para eventuais etapas ulteriores, quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, eventualmente, se pode cristalizar para fins terapêuticos.

Os compostos de fórmula geral (I) preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis como medicamentos.

Lisboa, 5 de Dezembro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

