



( I D ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88351 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)  
C07D471/04 A A61K031/435 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.26	(73) <i>Titular(es):</i> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT 170-178, MULLERSTRASSE BERLIM 65 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.28 DK 4498/87 1987.09.09 DE 3730667	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> JOHN BONDO HANSEN DK ANDREAS HUTH DE DIETER RAHTZ DE DIETER SEIDELMANN DE RALPH SCHMIECHEN DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/94 1994.09.09	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOXAZOL-BETA-CARBOLINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 88 351

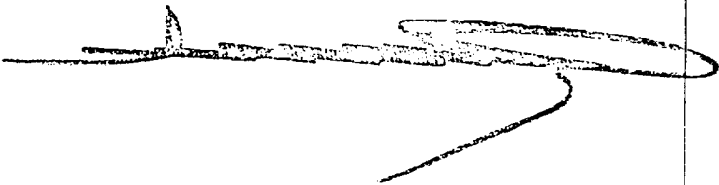
**REQUERENTE:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e bergkamen (endereço postal: 170-178 Mullerstrasse, Ber-  
lin 65), República Federal Alemã.

**EPIGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
ISOXAZOL- $\beta$ -CARBOLINA E DE COMPOSIÇÕES FAR-  
MACEÚTICAS QUE OS CONTEM "

**INVENTORES:** Dr. Andreas Huth, Dr. Dieter Rahtz, Dr. Ralph  
Rohde, Dr. Ralph Schmiechen, Dr. Dieter Sei-  
delmann, Dr. Herbert Hans Schneider e Dr. Da-  
vid Norman Stephens, Dr. John Hansen, Mogens  
Engelstoft e Preben Olsen.

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

Dinamarca em 28 de Agosto de 1987, sob o  
n.º. 4498/87 e na República Federal Alemã em 09 de Setem-  
bro de 1987, sob o n.º P 37 30 667.7.



Memória descritiva referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Mullerstrasse, Berlin 65), República Federal Alemã. (inventores: Dr. Andreas Huth, Dr. Dieter Rahtz, Dr. Ralph Rohde, Dr. Ralph Schmiechen, Dr. Dieter Seidelmann, Dr. Herbert Hans Schneider e Dr. David Norman Stephens, residentes na Alemanha Ocidental e Dr. John Bondo Hansen, Mogens Engelstoft e Preben Olsen, residentes na Dinamarca) para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOXAZOL- $\beta$ -CARBOLINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM".

Memória descritiva

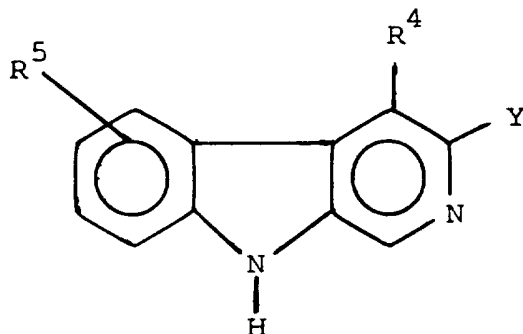
A presente invenção refere-se a novos derivados de  $\beta$ -carbolina, que, na posição 3, estão substituídos por isoxazol ou derivados de isoxazolina, ao processo para a sua preparação e à sua utilização como medicamentos.

Na Patente Europeia EP-A 54 507,

referem-se beta-carbolinas que estão substituídas na posição 3 pelo radical de isoxazolona. Estes compostos possuem uma pequena actividade para os receptores de benzodiazepina.

A Requerente descobriu agora que as beta-carbolinas substituídas na posição 3 por radicais isoxazol ou isoxazolona de acordo com a presente invenção possuem, surpreendentemente, uma elevada afinidade específica para os receptores de benzodiazepina, pelo que desalojam Flunitrazepam marcado radioactivamente dos receptores de benzodiazepina.

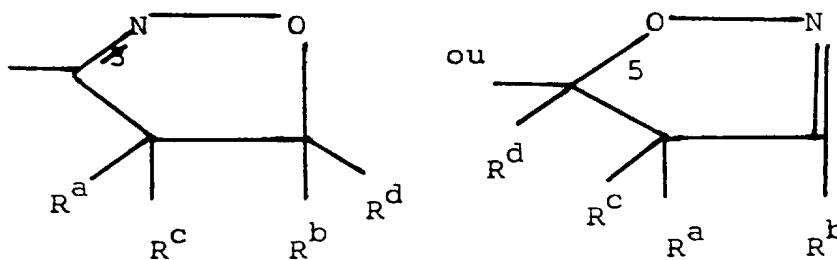
Os compostos de acordo com a presente invenção têm a seguinte fórmula geral I



I,

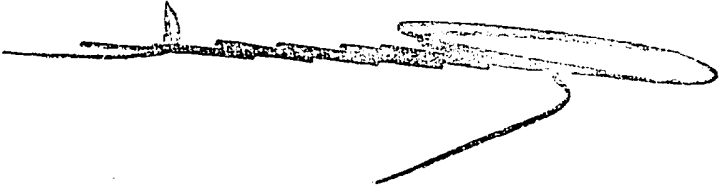
na qual

Y significa o radical de fórmulas



e

R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são iguais ou diferentes e significam, respectivamente, hidrogénio, alcóxi em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciclo-alquilo em C<sub>3</sub>-



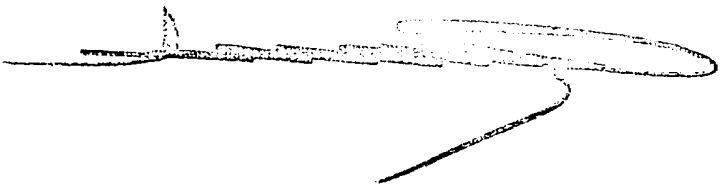
-C<sub>7</sub>, fenilo, alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente substituído ou alcoxi em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo e R<sup>c</sup> e R<sup>d</sup> são iguais ou diferentes e significam, respectivamente, hidrogénio ou alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou, conjuntamente, formam uma ligação e

R<sup>4</sup> é hidrogénio, alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcoxi em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e

R<sup>5</sup> é hidrogénio, halogéneo, OR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, em que R<sup>6</sup> tem a significação de alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciclo-alquilo em C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ou de um radical aralquilo, arilo ou hetarilo eventualmente substituído, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcenilo em C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ou, em conjunto com o átomo de azoto, significam um anel pentagonal ou hexagonal heterocíclico saturado que eventualmente contém um outro hétero-átomo, R<sup>9</sup> tem a significação de hidrogénio ou de alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>10</sup> tem a significação de hidrogénio, alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OR<sup>11</sup> ou NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, em que R<sup>11</sup> tem a significação de alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>12</sup> e R<sup>13</sup> são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou, em conjunto com o átomo de azoto, significam um anel pentagonal ou hexagonal heterocíclico saturado que eventualmente contém um outro hétero-átomo em que, no caso de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> significarem hidrogénio, Y não pode ser 3-metil-isoxazol-5-ilo.

O substituinte R<sup>5</sup> pode estar na posição 5, 6, 7 e/ou 8, uma ou duas vezes em que é preferida a substituição na posição 5 ou 6.

Sob alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, entende-se respectivamente um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com um até seis átomos de carbono de que se podem mencionar, por exemplo, os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundário, butilo terciário, isobutilo, pentilo e hexilo e em que, como preferidos,



se consideram os radicais alquilo em  $C_1-C_4$ .

Se  $R^4$  significa um grupo alcoxi-alquilo, devem considerar-se como preferidos os radicais alcoxi em  $C_1-C_4$ -alquilo em  $C_1$  ou  $C_2$ .

Como radicais ciclo-alquilo  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^6$ , podem mencionar-se, por exemplo, os radicais ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo.

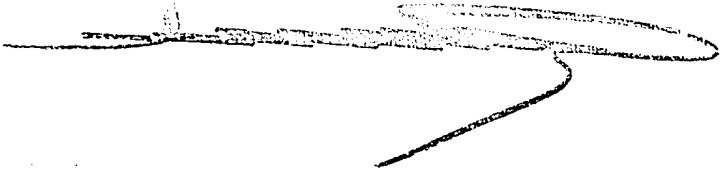
Como substituintes dos radicais alquilo  $R^a$  e  $R^b$ , interessam os radicais hidroxí, alcoxi em  $C_1-C_6$ , de preferência, alcoxi em  $C_1-C_4$ , fenilo ou halogéneo; mas, especialmente, mencionam-se para os radicais alquilo substituídos  $R^a$  e  $R^b$  os grupos  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O$ -alquilo em  $C_1-C_4$  e benzilo.

Como halogéneo, entende-se sempre flúor, cloro, bromo ou iodo, em que os preferidos são cloro e bromo.

O radical aralquilo  $R^6$  pode ter 7 - 10 átomos de carbono e ter um radical alquilo linear ou ramificado. Preferem-se os grupos Ar-alquilo em  $C_1$  ou  $C_2$ , que podem eventualmente ser substituídos no radical arilo uma ou duas vezes.

Os substituintes apropriados do radical aralquilo são, por exemplo, halogéneo, alcoxi em  $C_1-C_4$ , alquilo em  $C_1-C_4$  ou amino.

São preferidos os radicais Ar-alquilo em  $C_1$  ou  $C_2$  que no radical arilo podem ser substituídos por um ou dois átomos de halogéneo, como por exemplo benzilo, fenetilo, alfa-metil-benzilo, 4-cloro-fenetilo, 3-bromobenzilo, etc.



O radical arilo  $R^6$  pode ter seis até dez átomos de carbono e ser eventualmente monosubstituídos ou disubstituídos, por exemplo, por halogéneo, nitro, ciano, alquilo em  $C_1-C_4$  ou alcoxi em  $C_1-C_4$ .

Como preferidos, podem mencionar-se os radicais fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-nitrofenilo e 2-cianofenilo.


Se  $R^6$  significar um radical hetero-aromático, então este pode ser pentagonal ou hexagonal e eventualmente ser monosubstituído, disubstituído ou trisubstituído.

Os substituintes apropriados do radical hetarilo são os substituintes mencionados para o radical arilo  $R^6$ .

O grupo hetero-aromático pode conter um ou dois hétero-átomos, tal como um átomo de enxofre, azoto e/ou oxigénio.

São preferidos os radicais hétero-aromáticos hexagonais com um ou dois átomos de azoto e os radicais hétero-aromáticos pentagonais com um ou dois átomos de oxigénio, enxofre e/ou azoto que podem ser substituídos por halogéneo, como, por exemplo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol. Podem mencionar-se como especialmente preferidos os radicais piridina, pirimidina, piridazina, pirazina e 5-bromo-piridina.

Se  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , em conjunto com o átomo de azoto, formarem um anel pentagonal ou hexagonal heterocíclico saturado que contém eventualmente um outro hétero-átomo, então este é, de preferência, o grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino ou tiomorfolino e pode eventualmente ser substituído por um ou



dois grupos alquilo em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como, por exemplo, 2,6-dimetil-morfolina ou N-metil-piperazina.

Como radicais alcenilo R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, podem mencionar-se, por exemplo, os radicais alilo, butenilo.


Os novos compostos de fórmula geral I são substâncias farmacologicamente activas que, entre outras, se caracterizam por possuírem uma actividade sobre o sistema nervoso central e são especialmente apropriados como psico-fármacos para a medicina humana. Como os compostos de acordo com a presente invenção não só possuem uma elevada afinidade específica para os receptores de benzodiazepina como também possuem uma toxicidade muito pequena, têm um índice terapêutico especialmente favorável. Simultaneamente, melhora-se a sua estabilidade metabólica nitidamente em relação às beta-carbolinas. Por causa da surpreendentemente boa actividade no ensaio das convulsões PTZ, os compostos de acordo com a presente invenção são especialmente apropriados para o tratamento da epilepsia e da ansiedade.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser utilizados para a formulação de composições farmacêuticas, por exemplo, para utilização parentérica, de acordo com métodos conhecidos da galénica.

Como substâncias auxiliares para a formulação das composições farmacêuticas são apropriadas as substâncias veiculares orgânicas e inorgânicas fisiologicamente aceitáveis para utilização por via entérica e parentérica que são inertes em relação os compostos de acordo com a presente invenção.

Como substâncias veiculares, podem mencionar-se, por exemplo, água, soluções de cloreto de





sódio, álcoois, polietilenoglicóis, óleo de rícino poli-hidroxiethylado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, ésteres de penteritritol de ácidos gordos, hidroximetil-celulose e polivinil-pirrolidona.

As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou misturadas com substâncias auxiliares, tais como agentes lubrificantes, agentes conservantes, agentes estabilizantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes, agentes tampões e corantes.

Para utilização por via parentérica são apropriadas, por exemplo, soluções ou suspensões para injeção, especialmente soluções aquosas dos compostos activos em óleo de rícino poli-hidroxiethylado.

Como sistemas veiculares, podem também utilizar-se substâncias auxiliares com propriedades tensio-activas, tais como sais do ácido gálico e fosfolípidos de origem animal ou vegetal e, ainda as suas misturas, assim como liposomas ou outros componentes.

Para utilização por via oral, são especialmente apropriados comprimidos, drageias ou cápsulas com talco e/ou substâncias veiculares derivadas de hidratos de carbono ou ligantes como, por exemplo, lactose, amido de milho ou de batata. A utilização pode realizar-se sob a forma líquida, como, por exemplo, sob a forma de sumo que, eventualmente, se adiciona a um agente aduclorante.

Os compostos de acordo com a presente invenção são empregados sob a forma de uma unidade de dosagem com 0,05 a 100 mg de substância activa num veículo fisiologicamente aceitável.

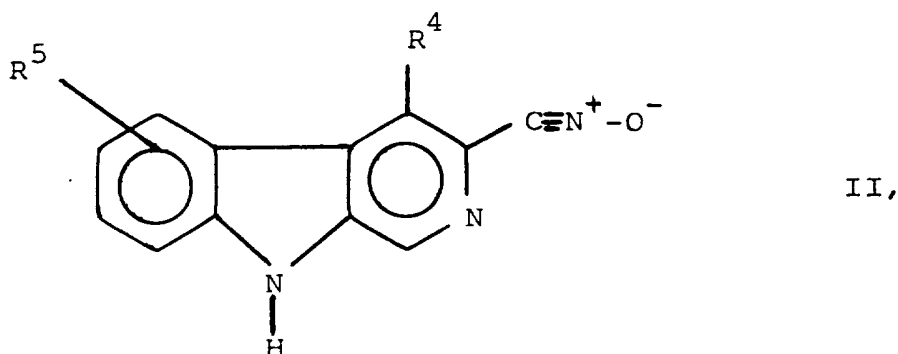
~~SECRET~~

Os compostos de acordo com a presente invenção são utilizados numa dose de 0,1 a 300 mg/dia, de preferência, 0,1 a 30 mg/dia e, de maneira especialmente preferida, 1 - 20 mg/dia.

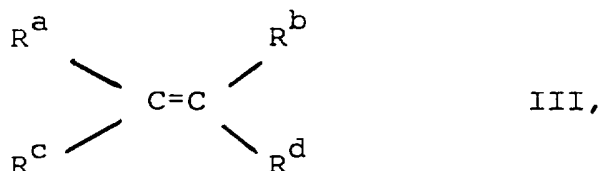
A preparação dos compostos de acordo com a presente invenção realiza-se de acordo com modos operatórios em si conhecidos.

Por exemplo, a preparação dos compostos da fórmula geral I pode fazer-se de acordo com um dos seguintes processos:

a) ciclizam-se nitrilóxidos de fórmula geral II

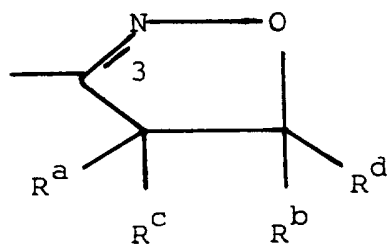


na qual  
 $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima mencionadas, com um composto de fórmula geral III



na qual,  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  e  $R^d$  têm as significações acima referidas, ou

b) ciclizam-se nitrilóxidos de fórmula geral IV



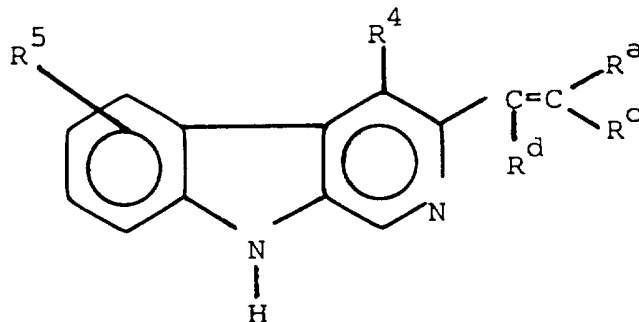
na qual

$R^b$  tem as significações acima referidas, com compostos de fórmula geral V



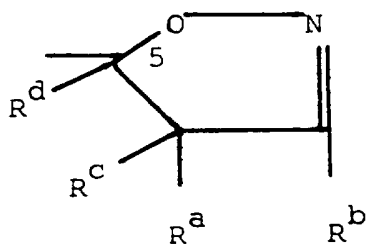
na qual

$R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima mencionadas, de maneira a obterem-se compostos de fórmula geral I, em que Y possui a significação



ou

c) faz-se reagir um composto de fórmula geral VI

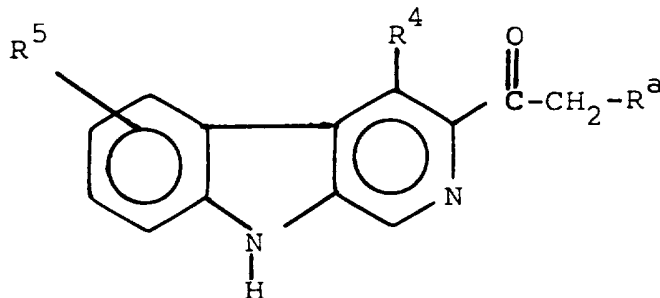


na qual

$R^a$ ,  $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima referidas, de modo

~~CONFIDENTIAL~~


a obter-se a correspondente enaminona e cicliza-se esta com ácido hidroxilamino-O-sulfônico, de maneira a obter-se um composto de fórmula geral I, em que Y tem a seguinte significação



A ciclo-adição dos compostos de fórmula II e IV realiza-se a temperaturas de 0 - 40°C, no seio de um dissolvente aprótico e está geralmente terminada depois de quatro a vinte horas. Como dissolvente apróticos, são apropriados éteres alifáticos e cíclicos, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, hidrocarbonetos halogenados, como dicloroetano, cloreto de metileno, clorofórmio, hidrocarbonetos como hexano, pentano e ainda dimetil-formamida, sulfóxido de dimetilo, etc.

Se os compostos de partida forem gasosos, como acontece, por exemplo, com o acetileno, então é vantajoso empregar os correspondentes compostos sob a forma líquida que têm grupos em seguida facilmente elimináveis. Como grupo facilmente eliminável, é apropriado, por exemplo, o grupo trialquil-sililo.

A eliminação realiza-se antes do processamento da mistura reaccional, de acordo com os métodos conhecidos como, por adição de bases à temperatura ambiente. As bases apropriadas são, por exemplo, hidróxidos e alcoolatos de metais alcalinos, tais como hidróxido, metilato ou etilato de sódio ou de potássio, ou fluoretos, como fluoreto de césio ou fluoreto de tetra-n-butilamónio.




Caso se pretenda, podem também empregar-se tetra-carbolinas substituídas na posição 9 por um grupo de protecção como, por exemplo, o grupo tosilo. Este grupo de protecção é eliminado como se descreveu acima no processamento da mistura reaccional ou depois, por tratamento com alcoolatos de metais alcalinos.

Se se prepararem os compostos de acordo com a presente invenção de acordo com a variante de processo c), então pode proceder-se, por exemplo, de acordo com o processo descrito por J. Lin e S. A. Lang, J. Org. Chem., 1980, 4857, de acordo com o qual, em primeiro lugar, se forma a enaminona que, em geral, se cicliza sem processamento com ácido hidroxilamino-O-sulfónico. A reacção realiza-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 100°C, com ou sem a adição de dissolvente. Para a formação da enaminona, emprega-se, por exemplo, dialquil-formamida-dialquil-acetal ou éster de animal. A ciclização pode realizar-se no seio de dissolventes próticos, tais como álcoois, por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc. e está terminada depois de uma a vinte e quatro horas.

A preparação dos compostos de partida é conhecida ou realiza-se de acordo com processos conhecidos.

Por exemplo, a preparação dos nitróxidos realiza-se por eliminação de halogeneto de hidrogénio a partir dos halogenetos dos ácidos hidroxâmicos com bases como, por exemplo, alcoolatos de sódio ou de potássio, trialkuilaminas, base de Hünig, DBU ou diazabicyclo-octano, à temperatura ambiente. Obtêm-se os halogenetos de ácido hidroxâmico, por exemplo, por reacção das correspondentes óximas com N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, clorito de butóxi terciário ou hipohalogenito de Na, nos dissolventes apróticos anteriormente mencionados (R. Annunziata e col., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1987,



529; K. Larsen e col., Tetr., 1984, 2985).

Também é possível obter nitrilóxidos por eliminação formal de água a partir dos correspondentes compostos de nitro por reacção com um cloreto de ácido ou isocianato de arilo em presença de uma base, como triálquilamina ou alcoolato de metal alcalino no seio dos dissolventes apróticos acima mencionados, a temperaturas compreendidas entre  $-10$  e  $40^{\circ}\text{C}$  (K. Harada e col., Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1980, 3296, H. Kawakami e col., Chem. Lett., 1987, 85).

A preparação da substância de partida é descrita, por exemplo, nas Patentes Europeias EP-A 54 507, EP-A 218541, EP-A 130 140 e EP-A 237467.


Os Exemplos seguintes esclarecem o processo de acordo com a presente invenção.

#### Preparação dos Compostos de Partida

##### 6-Benziloxi-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeído

A uma suspensão de 24,3 gramas (60 mM) de 6-benziloxi-4-metoxi-metil-beta-carbolino-3-carboxilato de isopropilo em 250 ml de tolueno seco adicionam-se 15 ml de cloro-trimetil-silano e 48 ml de trietilamina. Aquece-se a  $50^{\circ}\text{C}$  a mistura reaccional durante uma hora e, em seguida, concentra-se até metade do seu volume. Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional a  $-78^{\circ}\text{C}$  e, sob atmosfera de azoto, adiciona-se durante 1/2 hora 100 ml de DIBAH (solução 1 molar em tolueno) e agita-se durante mais meia hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, adicionam-se 10 ml de etanol e aquece-se até à temperatura ambiente. Adicionam-se 200 ml de solução de hidróxido de sódio 0,5 molar e 200 ml de etanol e agita-se durante a noite. Separa-se o precipitado por filtração, lava-se com água, seca-se e emprega-se na fase seguinte da reacção sem submeter a qualquer purificação.

1



Procedendo de maneira análoga,  
prepara-se  $\beta$ -carbolina-3-carbaldeído.

6-Benziloxi-4-metoxi-metil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima

Dissolvem-se 13,5 gramas de 6-benziloxi-4-metoxi-metil-beta-carbolino-3-carbaldeído em 150 ml de DMF isenta de água e adicionam-se 6 gramas de cloridrato de hidroxilamina e uma solução de 6 gramas de hidróxido de potássio em 30 ml de etanol. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante uma hora, filtra-se e lava-se o resíduo com 2 x 20 ml de DMF. Adiciona-se a fracção de DMF a 200 ml de água com gelo, separa-se o precipitado por filtração, lava-se com água e seca-se.

Rendimento: 9,6 gramas.

Procedendo de maneira análoga, preparam-se:

6-(2-piraziniloxi)-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

6-(4-clorofenoxi)-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

6-(2-piridilóxi)-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

6-metil-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

6-(5-bromo-pirid-2-il)-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima; e

6-benziloxi-4-metil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima.



5-Benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima

Aquecem-se a 70°C 500 mg de 5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeído em 15 ml de etanol, mistura-se com 84 mg de cloridrato de hidroxilamina em 10 ml de etanol e aquece-se a 70°C durante 1,5 horas. Em seguida, concentra-se até prefazer 5 ml, adiciona-se a 40 ml de água e separa-se por filtração sob sucção. O resíduo (450 mg) é utilizado na fase subsequente do processo, depois de secar, sem qualquer purificação posterior.

Procedendo de maneira análoga, preparam-se:

5-isopropoxi-4-metil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

5-(4-clorofenoxi)-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;

5-(2-pirazinilóxi)-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima;


5-(5-bromo-2-piridinilóxi)-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima; e

6,7-dimetoxi-4-etil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima.

3-Acetil-5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolina

Suspendem-se 3,3 gramas de 5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carboneto de etilo em 25 ml de THF absoluto e, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, arrefece-se até -60°C. A esta suspensão adicionam-se gota a gota 5,2 ml de solução etérea 1,5 molar de metil-





-lítio e agita-se a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante duas horas. Depois de se deixar aquecer até à temperatura ambiente, mistura-se a mistura reaccional com solução saturada de cloreto de amónio e extrai-se com acetato de etilo. Purifica-se o produto bruto por cromatografia em gel de sílica com tolueno + acetato de etilo = 95 + 5.

### 3-Acetil-6-benziloxi-4-metoximetil-beta-carbolina

A 3,70 gramas (22 milimoles) de metano-sulfino-p-toluidida adicionam-se gota a gota, a  $-78^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , 45 milimoles de n-butil-lítio, durante dez minutos. Adicionam-se 5,58 gramas (10 milimoles) de 6-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolina-3-carboxilato de isopropilo dissolvidos em 50 ml de THF isento de água. A mistura reaccional fica de cor azul-escura. Agita-se a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante uma hora, despeja-se em água e extrai-se com éter. Elimina-se o éter e dissolve-se o óleo resultante em 100 ml de metanol. Em seguida, adicionam-se 5 gramas de KOH e agita-se a refluxo durante uma hora. Depois de se arrefecer, adiciona-se água com gelo e separa-se o precipitado por filtração.

Rendimento: 3,5 gramas.

Purifica-se o produto bruto por meio de cromatografia em gel de sílica com acetato de etilo.

Rendimento: 2,80 gramas.

### Exemplo 1

### 6-Benziloxi-3-(3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina

Dissolve-se 0,55 gramas (1,5 milimoles) de 6-benziloxi-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima em 30 ml de DMF isenta de água e mistura-se

~~CONFIDENTIAL~~

com 0,3 gramas (1,7 milimoles) de N-bromo-succinimida (dissolvida em 5 ml de DMF). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante dez minutos, e, em seguida, adicionam-se 1,5 equivalentes de trimetil-silil-acetileno e 1 ml de trietilamina. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante quatro horas, adicionam-se 5 ml de solução de hidróxido de sódio 1 molar, e, em seguida, agita-se durante mais uma hora. Despeja-se a solução em água com gelo e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e elimina-se o dissolvente. Purifica-se o produto assim obtido por cromatografia em coluna contendo gel de sílica, usando acetato de etilo como agente eluente.

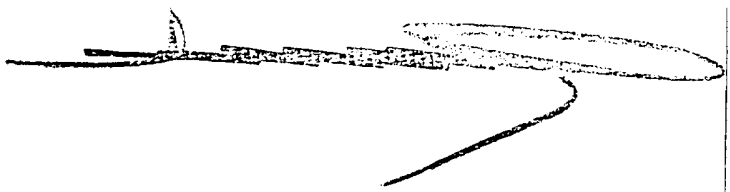
Ponto de fusão: 123 - 126°C.

#### Exemplo 2

#### 6-Benziloxi-3-(5-etoxi-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina

Dissolvem-se 1,1 gramas (3,0 milimoles) de 6-benziloxi-4-metoximetil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima em 40 ml de DMF isenta de água e mistura-se com 0,56 gramas (3,1 milimoles) de N-bromo-succinimida (dissolvida em 5 ml de DMF). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante quinze minutos e, em seguida, mistura-se com 1,5 equivalentes de etoxi-acetileno e 2 ml de trietilamina. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite, em seguida despeja-se em água com gelo e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se, elimina-se o dissolvente e purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna contendo gel de sílica, com acetato de etilo.

Ponto de fusão : 139 - 140°C.



Procedendo de maneira análoga,  
preparam-se:

6-benziloxi-3-(5-hidroximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-  
-beta-carbolina com hidroximetil-acetileno, ponto de fusão:  
220 - 221°C; e

6-benziloxi-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-  
-beta-carbolina com metoximetil-acetileno- ponto de fusão:  
89 - 90°C.

Com éster de etilo do ácido propar  
gílico, obtêm-se, após purificação por cromatografia em  
coluna:

6-benziloxi-3-(5-carbetoxi-3-isoxazolil)-4-metoximetil-  
-beta-carbolina, ponto de fusão : 202 - 203°C; e

3-benziloxi-3-(4-carbetoxi-3-isoxazolil)-4-metoximetil-  
-beta-carbolina, com o ponto de fusão de 145 - 146°C.


Obtêm-se ainda:

6-benziloxi-3-(4-carbetoxi-4,5-di-hidro-3-isoxazolil)-4-  
-metoximetil-beta-carbolina, com acrilato de etilo, ponto  
de fusão: 183°C;

6-benziloxi-3-(4-carbetoxi-4,5-di-hidro-4-metil-3-isoxazo-  
lil)-4-metoximetil-beta-carbolina, com metacrilato de eti-  
lo, ponto de fusão: 187 - 189°C;

6-benziloxi-3-(5-etoxi-4,5-di-hidro-3-isoxazolil)-4-metoxi  
metil-beta-carbolina, com éter vinil-etílico, ponto de fu-  
são: 149 - 150°C;

6-benziloxi-3-(5-metil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-  
-carbolina, com o ponto de fusão de 160 - 162°C;



6-(2-piraziniloxi)-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, ponto de fusão: 184°C;

6-metil-3-(5-metil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, ponto de fusão: 178°C;

6-metil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, ponto de fusão: 160°C;

6-(5-bromopirid-2-il)-oxi-4-metoximetil-3-(3-isoxazolil)-beta-carbolina, ponto de fusão: 203°C;

6-(5-bromopirid-2-il)-oxi-3-(5-metil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, ponto de fusão: 197 - 198°C;

6-(5-bromopirid-2-il)-oxi-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, ponto de fusão: 164°C;

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(5-isopropil-3-isoxazolil)-beta-carbolina;

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(5-ciclopentil-3-isoxazolil)-beta-carbolina;

6-benziloxi-4-metoximetil-3-(5-etoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina; e

6-benziloxi-4-metil-3-(5-etoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina.

### Exemplo 3

#### 6-Bromo-3-(3-isoxazolil)-beta-carbolina

Suspendem-se 1,05 gramas (5 milimoles) de beta-carbolina-3-carbaldeidóxima em 50 ml de THF isento de água e, a 0°C, mistura-se com 1,8 gramas de

~~CONFIDENTIAL~~

N-bromo-succinimida em 20 ml de THF isento de água. Aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, agita-se durante noventa e cinco horas e mistura-se com 1,5 equivalentes de trimetil-silil-acetileno e 2 ml de trietilamina. Continua-se a agitar a mistura reaccional durante a noite, despeja-se sobre água com gelo e extrai-se com éter. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se e elimina-se o dissolvente. Dissolve-se o óleo que assim se obtém em 10 ml de DMF e mistura-se com 10 ml de solução de hidróxido de sódio 1 molar. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite, despeja-se em água e extrai-se com acetato de etilo. Purifica-se o produto assim obtido por cromatografia em coluna com acetato de etilo como agente eluente.

Ponto de fusão: 292 - 293°C.

#### Exemplo 4

#### 5-Benziloxi-4-metoximetil-3-(3-isoxazolil)-beta-carbolina

Misturam-se 103 mg de 5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-3-carbaldeidóxima em 5 ml de cloreto de metileno com 22 mg de N-cloro-succinimida e agita-se à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, adicionam-se 30 mg de trimetil-silil-acetileno e 0,13 ml de trietilamina e agita-se à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, mistura-se com 1 ml de lixívia de hidróxido de sódio 1 N e agita-se à temperatura ambiente durante uma hora, despeja-se em 25 ml de água, extrai-se com 25 ml de cloreto de metileno e seca-se a fase orgânica, filtra-se e concentra-se até à secura. Aquece-se a refluxo o resíduo em 15 ml de metanol com 54 mg de metilato de sódio durante 1,5 horas. Depois de se concentrar, retoma-se em 25 ml de água e extrai-se com acetato de etilo. Depois de se secar e filtrar, concentra-se a fase orgânica e cromatografa-se o resíduo

sobre gel de sílica, usando tolueno : acetato de etilo =  
= 1 : 1, como agente eluente.

Exemplo 5

5-Benziloxi-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-  
-beta-carbolina

Sob atmosfera de gás de protecção, adicionam-se gota a gota 1,4 ml de solução de hipoclorito de sódio a 155 mg de cloridrato de 5-benziloxi-4-metoximetil-9-tosil-beta-carbolino-carbaldóxima em 6 ml de tetra-hidrofurano absoluto, à temperatura ambiente. Agita-se até à óxima ter sido consumida (controle por cromatografia em camada fina) durante uma hora à temperatura ambiente, depois adicionam-se gota a gota 210 mg de éter metil-propargílico e agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Depois de se destilar o dissolvente, distribui-se por acetato de etilo/água e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até à secura. Dissolve-se o resíduo em 8 ml de metanol, trata-se com 54 mg de metilato de sódio e aquece-se a refluxo durante uma hora. Depois de se concentrar e distribuir em acetato de etilo/solução concentrada de cloreto de sódio, seca-se a fase orgânica, filtra-se e concentra-se até à secura. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica com tolueno : acetato de etilo = 1 : 1. Reunem-se as correspondentes fracções e cristaliza-se em acetato de etilo. Obtêm-se 70 mg de produto com o ponto de fusão igual a 133 - 135°C (acetato de etilo).

Procedendo de maneira análoga, preparam-se:

5-(4-clorofenoxi)-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina, ponto de fusão: 176 - 177°C (isopropanol);

5-isopropoxi-4-metil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina;

6,7-dimetoxi-4-etil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina;

5-(2-piraziniloxi)-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina; e

5-(5-bromo-2-piridiniloxi)-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-beta-carbolina.

#### Exemplo 6

6-Benziloxi-3-(5-metil-5-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina

Misturam-se 340 mg de nitroetano no seio de 20 ml de dimetil-acetamida isenta de água com 4,5 ml de solução 1N de metilato de sódio em metanol e arrefece-se a 5°C em banho de gelo. Adicionam-se depois sucessivamente 0,32 ml de cloreto de acetilo e 510 ml de 6-benziloxi-4-metoximetil-3-etinil-beta-carbolina.

Depois de se agitar à temperatura ambiente durante dezasseis horas, adicionam-se mais 3 equivalentes de solução 1 N de metilato de sódio em metanol, nitroetano e cloreto de acetilo e agita-se à temperatura ambiente durante mais dezasseis horas. Repete-se esta adição e, depois de um total de três dias, adicionam-se 100 ml de água e agita-se à temperatura ambiente ainda durante uma noite. Extrai-se a mistura reaccional com acetato de etilo. Separa-se a fase orgânica, seca-se, filtra-se e concentra-se até à secura.

Depois de cromatografar sobre gel de silica com acetato de etilo como eluente, obtêm-se 130

ml de 6-benziloxi-3-(3-metil-5-isoxazolil)-4-metoximetil-beta-carbolina, com o ponto de fusão igual a 202 - 203°C.

Exemplo 7

6-Benziloxi-4-metoximetil-3-(5-isoxazolil)-beta-carbolina

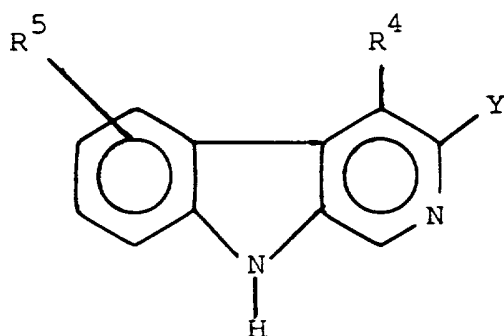
Agitam-se à temperatura de 100°C durante a noite 500 mg de 3-acetil-6-benziloxi-4-metoximetil-beta-carbolina com 5 ml de N,N-dimetil-formamida-dietil-acetal. Depois de se evaporar até à secura, retoma-se o residuo sem outra purificação em 20 ml de etanol absoluto, mistura-se com 600 mg de ácido hidroxilamino-O-sulfónico em 5 ml de metanol e agita-se à temperatura ambiente durante cinco horas. Depois de se neutralizar com trietilamina, agita-se a mistura reaccional durante a noite, introduz-se dentro de água e extrai-se com acetato de etilo, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se em vácuo. Depois de cromatografia em gel de sílica com acetona/trietilamina = 10 : 1, como agente eluente, obtêm-se 130 mg de 6-benziloxi-4-metoximetil-3-(5-isoxazolil)-beta-carbolina, com o ponto de fusão igual a 125 - 126°C.



## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

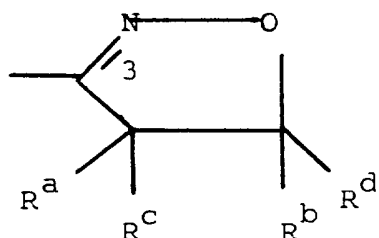
Processo para a preparação de derivados de isoxazol- $\beta$ -carbolina de fórmula geral (I)



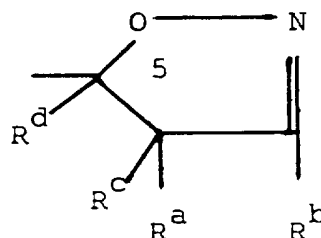
I,

na qual

Y significa o radical de fórmula



ou



e

$R^a$  e  $R^b$  são iguais ou diferentes e significam, cada um respectivamente, hidrogénio, alcoxi em  $C_1-C_6$ , cicloalquilo em  $C_3-C_7$ , fenilo, alquilo em  $C_1-C_6$  eventualmente substituído ou alcoxi em  $C_1-C_6$ -carbonilo e  $R^c$  e  $R^d$  são iguais ou diferentes e, cada um respectivamente, significam hidrogénio ou alquilo em  $C_1-C_6$  ou, em conjunto, significam uma ligação,

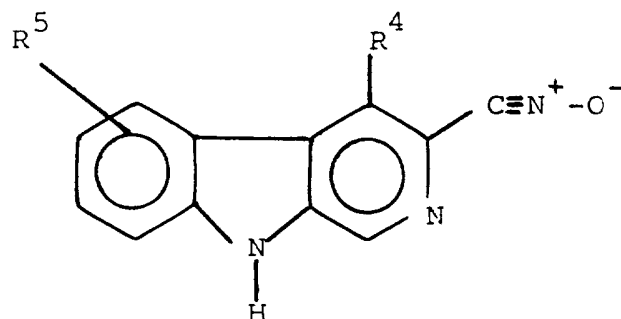
$R^4$  significa hidrogénio, alquilo em  $C_1-C_6$  ou alcoxi em  $C_1-C_6$ -alquilo em  $C_1-C_6$  e

$R^5$  significa hidrogénio, halogénio,  $OR^6$ ,  $NR^7R^8$  ou  $CHR^9-R^{10}$ , em que  $R^6$  significa alquilo em  $C_1-C_6$ , cicloalquilo em  $C_3-C_7$  ou um radical aralquilo, arilo ou hetarilo eventualmente substituído,

$R^7$  e  $R^8$  são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, alquilo em  $C_1-C_6$ , alcenilo em  $C_3-C_6$  ou, em conjunto com o átomo de azoto significam um anel pentagonal ou hexagonal heterocíclico saturado e que eventualmente contém um outro hetero átomo,

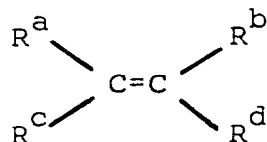
$R^9$  significa hidrogénio ou alquilo em  $C_1-C_6$  e  $R^{10}$  significa hidrogénio, alquilo em  $C_1-C_6$ ,  $OR^{11}$  ou  $NR^{12}R^{13}$  em que  $R^{11}$  tem a significação de alquilo em  $C_1-C_6$  e  $R^{12}$  e  $R^{13}$  são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, alquilo em  $C_1-C_6$  ou em conjunto com o átomo de azoto significam um anel pentagonal ou hexagonal heterocíclico pentagonal, ou hexagonal saturado e que eventualmente contém ou outro heteroátomo, em que, no entanto, se  $R^4$  e  $R^5$  significarem hidrogénio, Y não pode ser 3-metil-isoxazol-5-ilo, caracterizado pelo facto de

a) se ciclizar um nitrilóxido de fórmula geral (II)



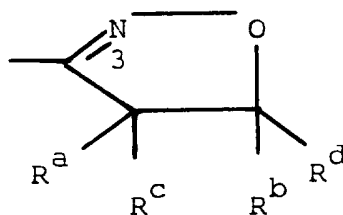
II,

na qual  $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima mencionadas, com um composto de fórmula geral (III)



III,

na qual  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  e  $R^d$  têm as significações acima citadas, de maneira a obter-se um composto de fórmula geral (I) em que Y significa

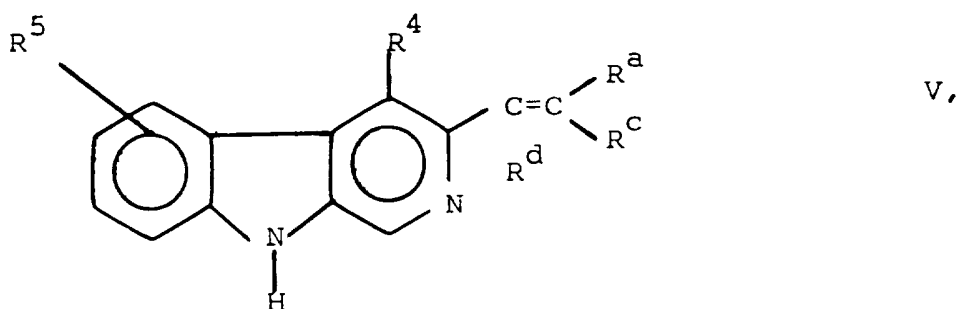


na qual  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  e  $R^d$  possuem as significações acima referidas,  
 ou

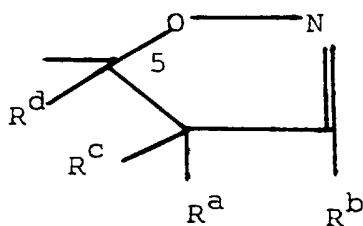
b) se ciclizar um nitrilóxido de fórmula geral (IV)



na qual  
 $R^b$  tem as significações acima mencionadas,  
 com um composto de fórmula geral (V)

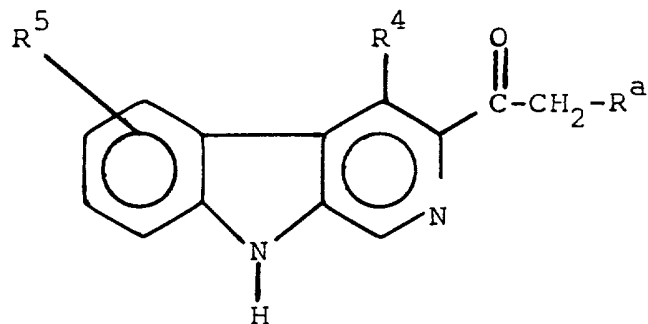


na qual  
 $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima citadas,  
 de maneira a obter-se um composto de fórmula geral (I) em  
 que Y significa



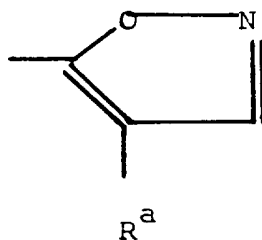
ou

c) fazer-se reagir um composto de fórmula geral (VI)



VI,

na qual  
 $R^a$ ,  $R^4$  e  $R^5$  têm as significações acima referidas,  
 de modo a obter-se a correspondente enaminona e se cicli-  
 zar esta com ácido hidroxilamina-O-sulfónico e se obter  
 um composto de fórmula geral (I) em que Y significa



em que  $R^a$  tem as significações acima mencionadas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um dos seguintes compostos de fórmula (I):

- a) 6-benziloxi-3-(3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- b) 6-benziloxi-3-(5-etoxi-3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- c) 6-benziloxi-3-(5-hidroximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- d) 6-benziloxi-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;

- e) 6-benziloxi-3-(5-etoxi-4,5-di-hidro-3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- f) 6-benziloxi-3-(5-metil-3-isoxazol)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- g) 6-benziloxi-4-metoximetil-3-(3-metil-5-isoxazolil)- $\beta$ -carbolina;
- h) 5-benziloxi-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)- $\beta$ -carbolina;
- i) 5-(4-clorofenoxi)-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-4-metoximetil- $\beta$ -carbolina;
- j) 6-(2-piraziniloxi)-4-metoximetil-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)- $\beta$ -carbolina;
- ou
- k) 6-(5-bromopirid-2-iloxi)-4-metoximetil-3-(5-metil-3-isoxazolil)- $\beta$ -carbolina.

- 3ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto da fórmula (I) quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em conjunto com ingredientes veiculares e/ou auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

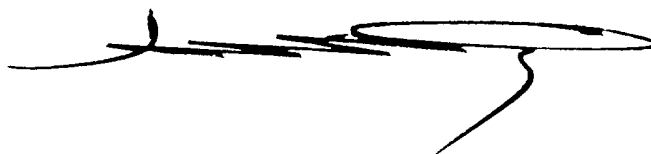
A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na Dinamarca em 28 de Agosto de 1987, sob o nº. 4498/87 e na República Federal Alemã em 9 de Setembro de 1987, sob o nº. P 37 30

- 27 -

667.7.

Lisboa, 26 de Agosto de 1988

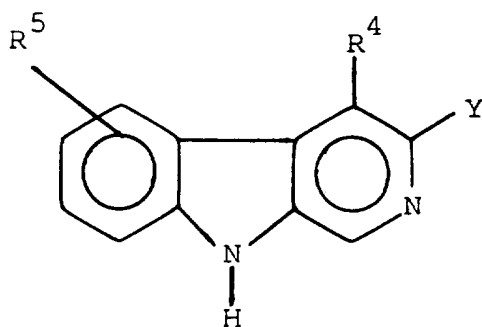
3 AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

RESUMO

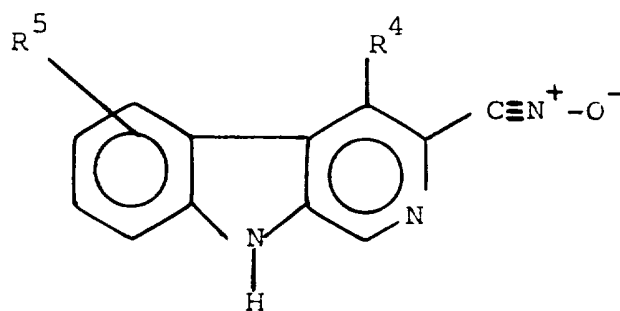
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOXAZOL- $\beta$ -CARBOLINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de derivados de isoxazol- $\beta$ -carbolina de fórmula geral (I)



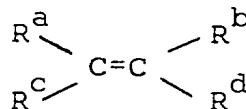
na qual  $R^4$ ,  $R^5$  e Y possuem as significações citadas nas reivindicações, compreendendo

a) ciclizar-se um nitrilóxido de fórmula geral (II)



II,

com um composto de fórmula geral (III)



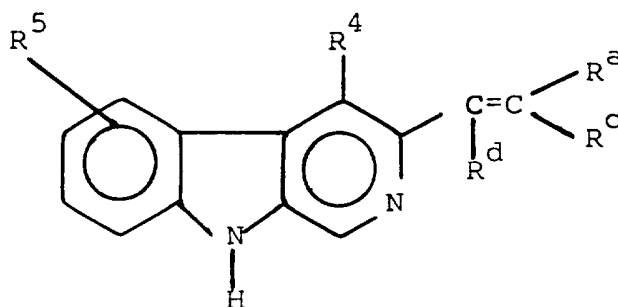
ou

b) ciclizar-se um nitrilóxido de fórmula geral (IV)



IV,

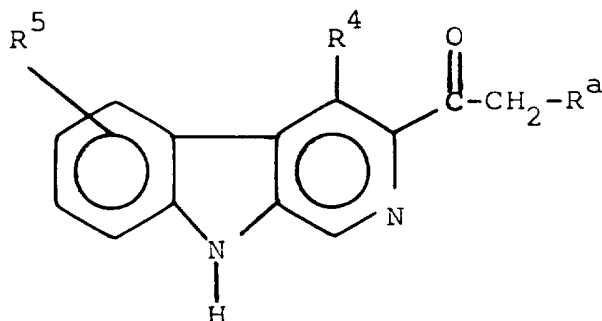
com um composto de fórmula geral (V)



V,

ou

c) transformar-se na correspondente enamina um composto de fórmula geral (VI)



VI,

e ciclizar-se a referida enamina com ácido hidroxilamina-O-sulfônico.