



DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 938

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC SANTÉ, francesa, com sede em
20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, França

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados heterocíclicos e de medicamentos que os contêm"

INVENTORES: Claude Gueremy, Jean-Luc Malleron e Serge Mignani

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

França, em 20 de Novembro de 1989, sob o n.º. 89 15117, em 26 de Dezembro de 1989, sob o n.º. 89 17164 e em 21 de Junho de 1990, sob o n.º. 90 07774

"Processo para a preparação de derivados heterocíclicos e de medicamentos que os contêm"

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

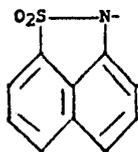
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo para a preparação de compostos de fórmula:

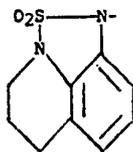


na qual

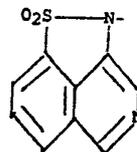
- R_1 representa um resto de fórmula



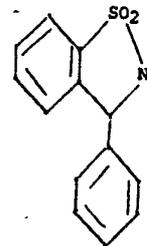
(A)



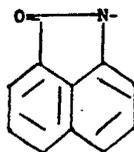
(B)



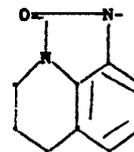
(C)



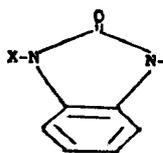
(D)



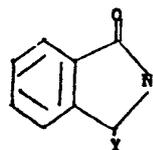
(E)



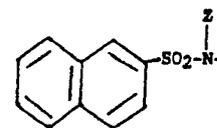
(F)



(G)



(H)



(J)

- X representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo,
 - Y representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo ou alcoxi,

- Z representa um radical alquilo,

- n é igual a 2 ou 3,

- Het representa um radical piperidino substituído (na posição 4, por um radical 1-indenilideno, 1-indenilo, 1-indanilo ou por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2-$ ou $=CH-R_2$), 1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridilo substituído (na posição 4, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$) ou 1-piperazinilo substituído (na posição 4, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$),

- m é igual a 1 ou 2,

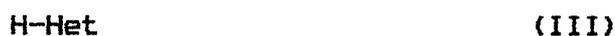
- R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo, eventualmente substituído, 1- ou 2-indanilo, 1- ou 2-indenilo, 3-quinolilo, 3-cromanilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilo, eventualmente substituído, 3-(1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo), 2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftilo), eventualmente substituído, 1-indolilo.

O processo compreende:

A - fazer reagir um derivado halogenado de fórmula:

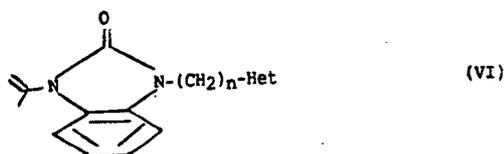


com um derivado de fórmula:



ou

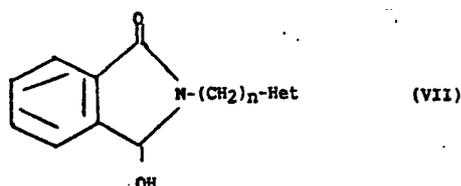
B - hidrolisar um derivado de fórmula:



ou

C - alquilar um composto de fórmula (I) adequado; ou

D - reduzir um derivado de fórmula:

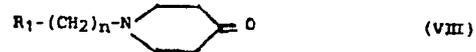


71 594

ST 89 042 G1

-3-

E - fazer reagir um derivado de fórmula:



com um derivado metálico do indeno,
e, em seguida, isolar o produto e transformá-lo, eventualmente,
em sal de adição com um ácido inorgânico ou orgânico.



MEMÓRIA DESCRITIVA

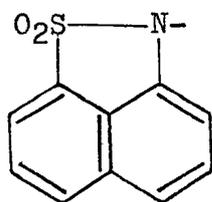
O presente invento diz respeito à preparação de compostos de fórmula:



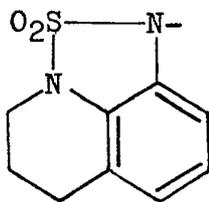
e aos medicamentos que os contêm.

Na fórmula (I),

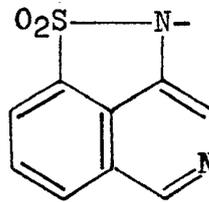
- R_1 representa um resto de fórmula:



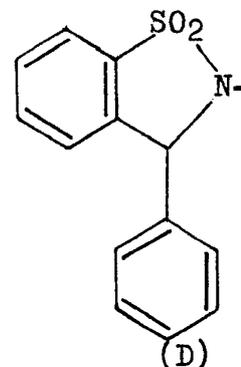
(A)



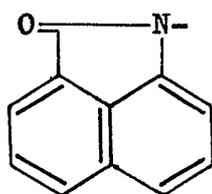
(B)



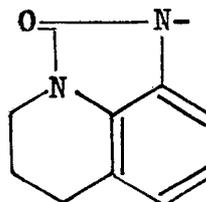
(C)



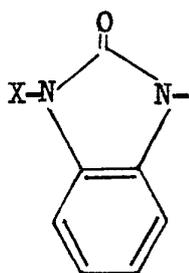
(D)



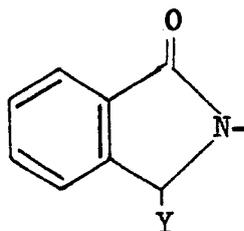
(E)



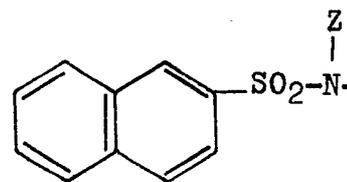
(F)



(G)



(H)



(J)

- X representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo,
- Y representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo ou alcoxi,
- Z representa um radical alquilo,
- n é igual a 2 ou 3,
- Het representa um radical piperidino substituído (na posição 4-, por um radical 1-indenilideno, 1-indenilo, 1-indanilo ou por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$ ou $=CH-R_2$), 1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridilo substituído (na posição 4-, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$) ou 1-piperazinilo substituído (na posição 4-, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$),
- m é igual a 1 ou 2,
- R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo e/ou, no átomo de azoto por um radical alquilo), 1- ou 2-indanilo, 1- ou 2-indenilo, 3-quinolilo, 3-cromanilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilo (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo), 3-(1,2,3,4-tetra-hidro-quinolilo), 2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftilo) (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo), 1-indolilo.

Nas definições precedentes e nas que serão citadas daqui em diante, os radicais alquilo e alcoxi contêm 1 a 4 átomos de carbono, em cadeia linear ou ramificada.

O invento refere-se igualmente aos sais dos compostos de fórmula (I) com os ácidos orgânicos ou inorgânicos.

Na fórmula (I) os átomos de halogéneo são, de preferência, átomos de flúor.

Os compostos de fórmula (I) que contenham pelo menos um centro assimétrico apresentam formas isoméricas. As misturas racémicas e os enantiómeros desses compostos também fazem parte do invento.

Os compostos de fórmula (I), com excepção daqueles para os quais R_1 representa um resto de fórmula (G), na qual X representa um átomo de hidrogénio, podem ser preparados por acção de um derivado halogenado, de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que anteriormente, n tem os mesmos significados que na fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogéneo (cloro, bromo ou iodo, de preferência), sobre um derivado de fórmula:



na qual Het tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta reacção efectua-se geralmente no seio de um solvente inerte, tal como o tetra-hidrofurano, a dimetilformamida ou uma mistura destes solventes, na presença de uma base tal como um bicarbonato de metal alcalino ou uma amina terciária, tal como uma trialkilamina, à temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados halogenados de fórmula (II) podem ser obtidos por acção de um derivado de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que anteriormente, sobre um derivado di-halogenado, de fórmula:



na qual Hal e X representam um átomo de halogéneo (cloro, bromo ou iodo, de preferência) e n tem os mesmos significados que na fórmula (I).

Geralmente, esta reacção é efectuada no seio de um solvente inerte, tal como a dimetilformamida, na presença de hidreto de sódio, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente.

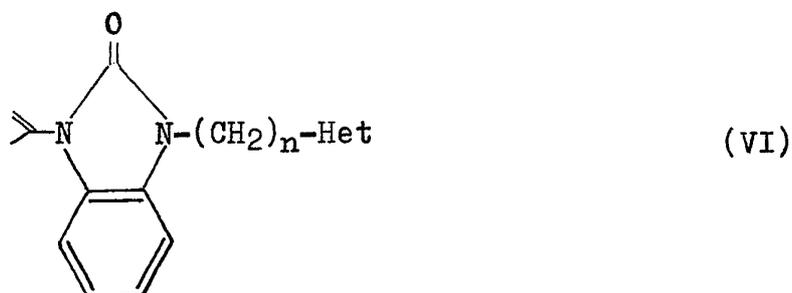
Os derivados de fórmula (IV) estão comercializados ou podem ser obtidos por aplicação ou adaptação dos processos descritos nos exemplos.

Os derivados de fórmula (III) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação dos métodos descritos por C. GUEREMY e colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1306 (1980); C.S. RUNTY e colaboradores, Gazz. Chem. Ital., 81, 613 (1951); A.O.M. STOPPANI, Revis-



ta Argentina Microbiologica, 19, 121 (1987); C. GUEREMY e colaboradores, patente EP 42322, A.F. GREY, J. Am. Chem. Soc., 79, 3554 (1957); R.T. BORCHARDT e colaboradores, J. Het. Chem., 24, 1499 (1987); V. SNIECKUS, Can. J. Chem., 51, 792 (1973) e nos exemplos.

Os compostos de fórmula (I), para os quais R_1 representa um resto de fórmula (G), na qual X representa um átomo de hidrogénio, podem ser preparados por hidrólise de um derivado de fórmula:



na qual n e Het têm os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta hidrólise efectua-se em meio ácido (ácido sulfúrico, ácido clorídrico, por exemplo), no seio de um solvente inerte, tal como um álcool (metanol, etanol, por exemplo), a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do solvente.

Os compostos de fórmula (VI) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do processo descrito nos exemplos.

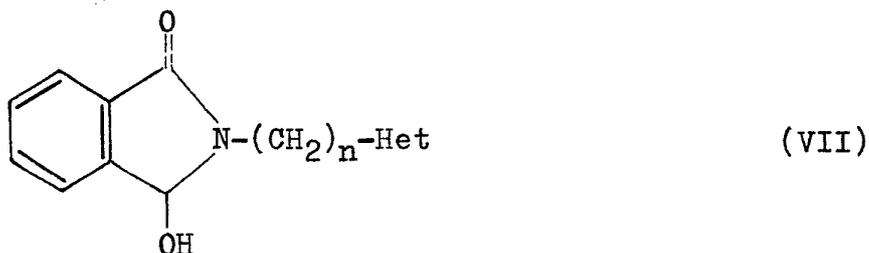
Os compostos de fórmula (I) para os quais R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo, substituído por um radical alquilo no átomo de azoto e eventualmente substituído por um átomo de halogéneo, podem igualmente ser obtidos por alquilação de um composto de fórmula (I) correspondente, para o qual R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo.

Geralmente, esta alquilação efectua-se por intermédio de um halogeneto de alquilo, na presença de uma base, tal como um hidreto de metal alcalino, no seio de um solvente, tal como a



dimetilformamida, o tetra-hidrofurano ou o dioxano, a uma temperatura próxima de 20°C.

Os compostos de fórmula (I) para os quais R_1 representa um resto de fórmula (H), na qual Y representa um átomo de hidrogênio, podem igualmente ser obtidos por redução de um derivado de fórmula:



na qual n e Het têm os mesmos significados que na fórmula (I).

Esta redução efectua-se, de preferência, por meio de um agente redutor, tal como o zinco, na presença de um ácido, tal como o ácido acético, a uma temperatura próxima de 120°C.

Os compostos de fórmula (I) para os quais Het representa um radical piperidino substituído na posição 4 por um radical 1-indenilideno podem, igualmente, ser preparados por reacção de um derivado de fórmula:



na qual R_1 e n têm os mesmos significados que para a fórmula (I), com um derivado metálico do indeno.

Esta reacção efectua-se no seio de um solvente inerte como o tetra-hidrofurano ou o óxido de dietilo, por exemplo, a uma temperatura compreendida entre -78° e 38°C. Como derivado metálico utiliza-se, de preferência, o derivado litiado.

Os derivados de fórmula (VIII) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do processo descrito nos exemplos.



Os enantiómeros dos compostos de fórmula (I) que contenham pelo menos um sítio assimétrico, podem ser obtidos por síntese a partir dos precursores quirais ou por desdobramento das misturas racémicas, por exemplo por cromatografia em coluna quiral segundo W.H. PIRCKLE e colaboradores, *Asymmetric Synthesis*, vol 1, Academic Press (1983).

As misturas reaccionais obtidas pelos diversos processos descritos anteriormente são tratadas segundo os métodos físicos (evaporação, extracção, destilação, cristalização, cromatografia ...) ou químicos (formação de sais ...) clássicos.

Os compostos de fórmula (I), na forma de base livre, podem ser transformados em sal de adição de ácidos, por acção de um ácido orgânico ou inorgânico, num solvente orgânico, tal como um álcool, uma cetona, um solvente clorado ou um éter.

Os compostos de fórmula (I) apresentam propriedades farmacológicas interessantes. Estes compostos são inibidores da recaptura de 5HT e, por isso, são úteis no tratamento da depressão, das perturbações obsessivas, da obesidade, das perturbações da conduta alimentar, nomeadamente os excessos de álcool, bem como das perturbações da aprendizagem e da memória, dos ataques de pânico e da dor.

A afinidade destes produtos em relação ao local de ligação da paroxetina (reflexo da inibição da recaptura de 5HT) foi medida pelo método de E. HABERT e colaboradores, *Eur. J. Pharmacol.*, 118, 107 (1985).

Neste teste os compostos de fórmula (I) apresentam uma CI_{50} inferior a 25nM.

Os compostos de fórmula (I) apresentam uma toxicidade fraca. São geralmente atóxicos a 300 mg/kg por via oral, no ratinho, em administração única.

São particularmente interessantes os compostos de fórmula (I) para os quais Het representa um radical piperidino substituído na posição 4- por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$ e R_2 representa um radical 3-(5-fluoro-indolilo).



Os produtos seguintes têm um interesse particular:

- 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}benzo[cd]-2-indolona,
- 2-{3-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]propil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido,
- 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido
- 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido
- 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto-[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido
- 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína
- 3-metil-1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-2-benzimidazolinona
- 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-3-metoxiisoindolinona-(RS)
- 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-isoindolinona-(RS)

Para a utilização terapêutica, pode fazer-se uso dos compostos de fórmula (I) tal e qual ou no estado de sais farmacêuticamente aceitáveis.

Como sais farmacêuticamente aceitáveis, podem citar-se nomeadamente os sais de adição com os ácidos inorgânicos, tais como hidrocloreto, sulfato, nitrato ou fosfato, ou orgânicos, tais como acetato, propionato, succinato, oxalato, benzoato, fumarato, maleato, metanossulfonato, isetionato, teofilinaacetato, salicilato, fenolftalinato, metileno-bis- β -oxinaftoato ou derivados de substituição desses derivados.

Os exemplos seguintes, dados a título não limitativo, mostram como pode pôr-se em prática o invento.

EXEMPLO 1

Aquece-se à ebulição uma mistura de 5,4 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 4,6 g de 4-[2-(3-indolil)etil]piperidina e 1,7 g de bicarbonato de sódio, em 120 cm³ de tetra-hidrofurano e 120 cm³ de dimetilformamida, durante 8 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Separa-se o precipitado formado por filtração e evapora-se o filtrado até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia flash, em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 a 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente. Depois de recristalização em acetonitrilo fervente, obtêm-se 2,6 g de 2-{2-[4-(2-(3-indolil)etil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 169°C.

O 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: a 19,2 g de hidreto de sódio em dispersão a 50% em óleo de vaselina, atravessado por uma corrente de argon, adiciona-se, durante 2 horas, uma solução de 82 g de 1,8-naftossultam em 1000 cm³ de dimetilformamida, mantendo uma temperatura próxima de 35°C. Agita-se o meio reaccional durante 1 hora, a uma temperatura próxima de 20°C e, depois, juntam-se 35,2 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano. Mantém-se a agitação durante 15 horas, a uma temperatura próxima de 20°C. Concentra-se a mistura reaccional até à secura, a 70°C, sob pressão reduzida (0,5 mm de mercúrio; 0,07 kPa) e retoma-se o resíduo em 1000 cm³ de diclorometano e filtra-se. Lava-se o filtrado 4 vezes, com 1000 cm³ de água e decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o óleo obtido por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de argon a pressão média (0,1 - 1,5 bar), com diclorometano como eluente. Obtêm-se 70,2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 96°C.

A 4-[2-(3-indolil)etil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por C. GUEREMY e colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

EXEMPLO 2

Adicionam-se, em 15 minutos, a 0,27 g de hidreto de sódio em dispersão a 50% em óleo de vaselina, sob corrente de argon, uma mistura de 2,3 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido em 40 cm³ de dimetilformamida, mantendo a temperatura próxima de 20°C. Agita-se o meio reaccional durante 1 hora, a uma temperatura próxima de 20°C e, depois, adiciona-se uma solução de 0,4 cm³ de iodeto de metilo em 20 cm³ de dioxano, durante 15 minutos. Mantém-se a agitação durante 15 horas, a uma temperatura próxima de 20°C. Retoma-se a mistura reaccional em 25 cm³ de água destilada e extracta-se a fase orgânica 4 vezes, com 50 cm³ de diclorometano e, a seguir, lava-se com 25 cm³ de água destilada, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de argon a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, a seguir, uma mistura de acetato de etilo e metanol (97 - - 3 em volume), como eluentes. Obtém-se 0,8 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-1-metil-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de um óleo amarelo que se transforma em oxalato ácido, que funde a 150-152°C.

O 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: aquece-se à ebulição uma mistura de 5,3 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 4,6 g de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e 1,68 g de bicarbonato de sódio, em 120 cm³ de tetra-hidrofurano e 120 cm³ de dimetilformamida, durante 48 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Separa-se o precipitado formado, por filtração, e evapora-se o filtrado até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente. Obtém-se 4,4 g de um óleo castanho. Recristalizam-se 2 g desse óleo em 15 cm³ de acetonitrilo fervente.



Obtêm-se deste modo 1,6 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)-piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 161°C.

A 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por C.GUEREMY e colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

EXEMPLO 3

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,7 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 2,5 g de 4-[2-(5-fluoro-3-indolil)etil]piperidina e de 0,8 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 80 cm³ de dimetilformamida e de 40 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura durante 9 horas, à ebulição, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização em 15 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 1,7 g de 2-{2-[4-(2-(5-fluoro-3-indolil)etil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 164°C.

A 4-[2-(5-fluoro-3-indolil)etil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por C.GUEREMY e colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

EXEMPLO 4

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 2 g de hidrocloreto de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina e de 1,3 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 70 cm³ de dimetilformamida e de 45 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 20 horas e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, depois, com acetato de etilo, como eluentes, obtêm-se 0,4 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)-1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridil]etil}nafto[1,8-cd]-

isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de um óleo amarelo que se transforma no oxalato ácido, que funde a 128°C.

A 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparada da maneira seguinte: agitam-se 11 g de 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1-viniloxicarbonil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina e 100cm³ de uma solução de dioxano clorídrico 6,3N, durante 1 hora, a uma temperatura próxima de 20°C. A seguir, concentra-se a mistura até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o óleo residual em 40 cm³ de etanol e aquece-se a solução obtida durante 90 minutos, a uma temperatura próxima de 50°C e, a seguir, concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Retoma-se o resíduo em 50 cm³ de óxido de isopropilo; separa-se o precipitado formado, por filtração e purifica-se por cromatografia flash, em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de diclorometano e de metanol (90 - 10, depois 80 - 20, em volume), como eluente. Obtêm-se 3,3 g de 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, na forma de um óleo castanho, utilizado tal e qual nas sínteses ulteriores.

A 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1-viniloxicarbonil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparada da maneira seguinte: adicionam-se, gota-a-gota, 3,8 cm³ de cloroformiato de vinilo a uma solução de 9 g de 1-benzil-4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina em 150 cm³ de diclorometano, mantendo a temperatura próxima de 10°C. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 8 horas, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C e, a seguir, concentra-se até à secura, a 20°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Obtêm-se 11 g de 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1-viniloxicarbonil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, utilizada no estado bruto nas sínteses ulteriores.

A 1-benzil-4-[5-fluoro-3-indolil]metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparada da maneira seguinte: adicionam-se 1,4 g de boro-hidreto de sódio a uma solução de 12 g de brometo de 1-benzil-4-[5-fluoro-3-indolil]metil]piridínio, em 200 cm³ de etanol, sob corrente de argon, mantendo a temperatura próxima de



25°C. Mantém-se a agitação durante 36 horas, a essa temperatura e, a seguir, adicionam-se à mistura 100 cm³ de água destilada. Extracta-se a fase orgânica 4 vezes, com 50 cm³ de diclorometano, lava-se com 50 cm³ de água destilada, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentra-se até à secura, a 20°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Obtêm-se 9 g de 1-benzil-4-[5-fluoro-3-indolil)metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, na forma de um óleo amarelo, utilizado no estado bruto nas sínteses ulteriores.

O brometo de 1-benzil-4-[5-fluoro-3-indolil)metil]-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparado segundo o método descrito por E.FRIEDERICHS e colaboradores, Arch. Pharm., 308, 209 (1975).

EXEMPLO 5

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,4 g de 2-(2-cloro-etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 2,2 g de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperazina e de 0,8 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 80 cm³ de dimetilformamida e de 40 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 48 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de metanol (90 - 10 em volume), como eluente, e de recristalização em 7 cm³ de acetonitrilo fervente, obtém-se 1 g de 2-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)-1-piperazinil)etil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 85°C.

A 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperazina pode ser preparada segundo o método descrito por C.S. RUNTY e colaboradores, Gazz. Chem. Ital., 81, 613 (1951) e A.O.M.STOPPANI Revista Argentina Microbiologia, 19, 121 (1987).

EXEMPLO 6

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,8 g de 2-(3-cloro-propil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 2,3 g de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 0,8 g de bicarbonato de



sódio, numa mistura de 90 cm³ de dimetilformamida e de 60 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 24 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização, uma primeira vez em 15 cm³ de acetonitrilo e, a seguir, uma segunda vez, em 5 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 2,1 g de 2-(3-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]propil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 100°C.

O 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: Verte-se, em 40,2 g de hidreto de sódio em dispersão a 50% em óleo de vaselina, sob corrente de argon, ao longo de 3 horas e 30 minutos, uma solução de 175 g de 1,8-naftossultam em 2100 cm³ de dimetilformamida, mantendo a temperatura compreendida entre 20°C e 30°C. Agita-se o meio reaccional durante uma hora, a uma temperatura próxima de 20°C e, a seguir, adicionam-se, durante 10 minutos, 83 cm³ de 1-bromo-3-cloropropano. Mantém-se a agitação durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20°C. Concentra-se a mistura reaccional até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (0,5 mm de mercúrio; 0,07 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de diclorometano e de ciclo-hexano (60 - 40 em volume), como eluente. Obtêm-se 165,7 g de 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 78°C.

EXEMPLO 7

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,13 g de 4-(1-indolilmetil)piperidina, 2,94 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 0,92 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de dimetilformamida e 50 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 12 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 50 cm³ de água e extracta-se duas vezes, com 75 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas

reunidas, sobre sulfato de magnésio e lavam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,7 g de um óleo amarelo. Adicionam-se a esse óleo, 0,54 g de ácido oxálico em 20 cm³ de acetona. Isolam-se deste modo 2,5 g de 2-{2-[4-(1-indenilmetil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 166°C.

A 4-(1-indenilmetil)piperidina pode ser preparada segundo o processo descrito por C.GUEREMY e colaboradores, patente EP 42322.

EXEMPLO 8

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,13 g de 4-(1-indenilmetil)piperidina, 3,37 g de 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 1 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de dimetilformamida e 50 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 12 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 50 cm³ de água e extracta-se duas vezes, com 75 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 3,3 g de um óleo amarelo. Adicionam-se 0,67 g de ácido oxálico, em 50 cm³ de acetona, a esse óleo. Isolam-se deste modo 3,5 g de 2-{3-[4-(1-indenilmetil)piperidino]propil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 140°C.

EXEMPLO 9

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,7 g de 4-(1-indenilmetil)piperidina, de 3,2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e 2 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de dimetilformamida e 50 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se



a mistura à ebulição, durante 12 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo com 25 cm³ de água e extracta-se três vezes, com 50 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida, (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (98-2 em volume) como eluente. Obtêm-se 4,4 g de um óleo amarelo que se recristaliza em 50 cm³ de etanol fervente. Isolam-se deste modo 2 g de 2-(2-[4-(1-indanilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 127°C.

A 4-(1-indanilmetil)piperidina pode ser preparada segundo o processo descrito por C.GUEREMY e colaboradores, patente EP 42322.

EXEMPLO 10

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,7 g de 4-(1-indanilmetil)piperidina, de 3,37 g de 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 1 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de dimetilformamida e 50 cm³ de tetra-hidrofuranho. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 24 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 25 cm³ de água e extracta-se duas vezes, com 75 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (98-2 em volume), como eluente. Obtêm-se 4,5 g de um óleo amarelo. Adicionam-se 0,88 g de ácido oxálico, em 30 cm³ de acetona, a esse óleo. Isolam-se assim 3,3 g de 2-(3-[4-(1-indanilmetil)piperidino]propil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 183°C.



EXEMPLO 11

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1 g de 4-(2-indanilmetil)piperidina, de 1,2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 0,72 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 25 cm³ de dimetilformamida. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 24 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 25 cm³ de água e extracta-se duas vezes com 50 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e levam-se à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtém-se 1 g de um sólido amarelo que se recristaliza em 40 cm³ de etanol fervente. Isolam-se assim 0,95 g de 2-{2-[4-(2-indanilmetil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 126°C.

A 4-(2-indanilmetil)piperidina pode ser preparada segundo o processo descrito por C.GUEREMY, patente EP 42322.

EXEMPLO 12

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1 g de 4-(2-indenilmetil)piperidina, de 1,2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 0,71 g de hidrogenocarbonato de sódio em 25 cm³ de dimetilformamida. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 12 horas e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 25 cm³ de água e extracta-se duas vezes, com 75 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio, e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtém-se 0,75 g de um óleo amarelo. Adicio-



na-se a esse óleo 0,15 g de ácido oxálico, em 30 cm³ de acetona. Isolam-se assim 0,9 g de um sólido amarelo, o qual, por recristalização em 65 cm³ de metanol, fornece 0,5 g de 2-(2-[4-(2-indenilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 176°C.

A 4-(2-indenilmetil)piperidina pode ser preparada segundo o processo descrito por C.GUEREMY e colaboradores, patente EP 42322.

EXEMPLO 13

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,4 g de 4-[(5-fluoro-2-indolil)metilideno]piperidina, de 2,94 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e de 0,92 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de tetra-hidrofurano e 25 cm³ de dimetilformamida. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 12 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 100 cm³ de água e extracta-se duas vezes com 75 cm³ de diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - -1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (98-2 em volume) como eluente. Obtêm-se 1,4 g de um merengue branco que se recristalizam em 25 cm³ de diclorometano fervente, para dar 0,9 g de 2-(2-[4-((5-fluoro-2-indolil)metilideno)piperidino]etil)-2H-nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 160°C.

O 4-[(5-fluoro-2-indolil)metilideno]piperidino pode ser preparado segundo o método descrito por V.SNIECKUS, Can. J. Chem., 51, 792 (1973).

EXEMPLO 14

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1,4 g de 1-(2-cloroetil)benzo[cd]-2-indolona, de 1,6 g de 4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidina e de 1,5 g de bicarbonato de sódio, numa mistura

de 20 cm³ de dimetilformamida e de 15 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 48 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização numa mistura de 70 cm³ de ciclo-hexano e de 60 cm³ de acetato de etilo fervente, obtêm-se 1 g de 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}benzo[cd]-2-indolona, que funde a 156°C.

A 1-(2-cloroetil)benzo[cd]-2-indolona pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 1,1 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 1,9 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano e de 4,1 g de benzo[cd]-2-indolona, em 115 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 18 horas, a uma temperatura próxima de 20°C, sob corrente de argon. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (70-30 em volume), como eluente, obtêm-se 1,4 g de 1-(2-cloroetil)benzo[cd]-2-indolona, que funde a 136°C.

EXEMPLO 15

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2,85 g de 2-(2-cloroetil)-3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido, de 2,15 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 2,3 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 30 cm³ de dimetilformamida e de 20 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 48 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (80-20 em volume) como eluente, obtêm-se 2,6 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido, que se transforma no hidrocloreto, que funde a 175°C.

O 2-(2-cloroetil)-3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido po-



de ser preparado da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação do 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 0,77 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 1,4 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano e de 4 g de 3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido, em 80 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 18 horas, a uma temperatura próxima de 20°C, sob corrente de azoto. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (10-90 em volume) como eluente, obtêm-se 3 g de 2-(2-cloroetil)-3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 121°C.

O 3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: a 80 cm³ de uma solução de ácido sulfúrico concentrado arrefecido a 0°C, adicionam-se 10 g de N-t-butil-2-(α -hidroxibenzil)benzenossulfonamida. A seguir, agita-se a mistura durante 1 hora, a 25°C, e, depois, verte-se em 800 cm³ de água gelada. Depois de 1 hora de agitação, escorre-se o precipitado e, a seguir, retoma-se em 100 cm³ de diclorometano. Lava-se a solução orgânica com água (2 vezes 50 cm³), seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se 7,1 g de 3-fenil-1,2-benzisotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 118°C.

A N-t-butil-2-(α -hidroxibenzil)benzenossulfonamida pode ser preparada da maneira seguinte: a uma solução de 8,5 g de N-t-butilbenzenossulfonamida em 100 cm³ de tetra-hidrofurano seco, arrefecido a 0°C, adicionam-se 64 cm³ de uma solução de n-butil-lítio, 1,6M em hexano. Depois de uma hora de agitação, adiciona-se uma solução de 6,5 cm³ de benzaldeído em 30 cm³ de tetra-hidrofurano seco, prosseguindo-se depois a agitação, durante 2 horas, a 0°C. Trata-se a mistura com 30 cm³ de ácido clorídrico 2N e extracta-se com 100 cm³ de acetato de etilo; lava-se a solução orgânica com 50 cm³ de água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Lava-se o resíduo sólido com 50 cm³ de óxido de isopropilo, escorre-se e seca-se. Obtêm-se 11,7 g de N-t-butil-2-(α -hidroxi-



benzil)benzenossulfonamida, que funde a 160°C.

A N-t-butilbenzenossulfonamida pode ser preparada pelo método descrito por J.G. LOMBARDINO, J. Org. Chem., 36, 1843, (1971).

EXEMPLO 16

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1,9 g de 2-(2-cloroetil)-2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido, de 1,7 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,8 g de bicarbonato de sódio, em 40 cm³ de dimetilformamida. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 18 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de metanol (80-20 em volume) como eluente, e de recristalização em 160 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 0,52 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido, que funde a 207°C.

O 2-(2-cloroetil)-2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: a uma solução do sal de sódio do 2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido (obtida por aquecimento, após cessação da libertação de gás, de uma solução de 5,1 g de 4-bromo-5-isoquinolilsulfonamida em 30 cm³ de dimetilformamida e de uma suspensão de 1,1 g de hidreto de sódio em dispersão a 80% em óleo de vaselina em 50 cm³ de dimetilformamida, a 110°C, durante 3 horas), arrefecida a 20°C, adiciona-se 1,5 cm³ de 2-bromo-1-cloroetano. Agita-se o meio reaccional durante 2 horas e 30 minutos, a 110°C, e, a seguir, durante 18 horas, a uma temperatura próxima de 20°C. Concentra-se a mistura reaccional até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (0,5 mm de mercúrio; 0,07 kPa). Retoma-se o resíduo em 500 cm³ de diclorometano; lava-se a fase orgânica por 3 vezes, com 250 cm³ de água destilada, decanta-se, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de árgon a pressão média (0,1 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano



(80-20 em volume) como eluente. Obtêm-se 1,3 g de 2-(2-cloroetil)-2H-isotiazolo[3,4,5-de]isoquinoleína-1,1-dióxido, na forma de um sólido castanho-alaranjado, utilizado em estado bruto nas sínteses ulteriores.

A 4-bromo-5-isoquinolilsulfonamida pode ser obtida da maneira seguinte: faz-se borbulhar amoníaco em tetra-hidrofurano seco, a -50°C , até à saturação. Trata-se essa solução com uma suspensão de 8 g de cloreto de 4-bromo-5-isoquinolilsulfonilo em 50 cm^3 de tetra-hidrofurano. Deixa-se a mistura reaccional voltar progressivamente a 20°C . Escorre-se o precipitado formado, lava-se 3 vezes com 10 cm^3 de tetra-hidrofurano, 3 vezes com 30 cm^3 de água e 2 vezes com 10 cm^3 de acetato de etilo e, depois, escorre-se e seca-se. Obtêm-se 4,5 g de 4-bromo-5-isoquinolilsulfonamida, na forma de um sólido beige, cujo ponto de fusão é superior a 270°C .

O cloreto de 4-bromo-5-isoquinolilsulfonilo pode ser obtido da maneira seguinte: arrefece-se uma solução de 4,46 g de 5-amino-4-bromo-isoquinoleína em 44 cm^3 de ácido clorídrico ($d=1,19$), até -5°C e, a seguir, trata-se com uma solução de 1,93 g de nitrito de sódio em 10 cm^3 de água. Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora, a 0°C . Verte-se a solução obtida numa solução saturada de dióxido de enxofre em 48 cm^3 de ácido acético, à qual se juntara uma solução de 0,65 g de cloreto cuproso em $5,6\text{ cm}^3$ de água. Agita-se a mistura reaccional até ao final da libertação de gás e, a seguir, extracta-se 2 vezes com 100 cm^3 de diclorometano. Reunem-se as fases orgânicas, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Obtêm-se 5,6 g de cloreto de 4-bromo-5-isoquinolilsulfonilo, na forma de um sólido amarelo, utilizado tal e qual nas sínteses ulteriores.

A 5-amino-4-bromo-isoquinoleína pode ser preparada da maneira seguinte: a uma solução de 90 g de cloreto estanoso em 100 cm^3 de ácido clorídrico concentrado ($d=1,19$), adiciona-se progressivamente uma suspensão de 25,3 g de 4-bromo-5-nitro-isoquinoleína em 180 cm^3 de ácido clorídrico 2N. Aquece-se a mistura reaccional sob refluxo, durante 90 minutos e, a seguir, arrefece-se e verte-se em 2 litros de solução 2N de soda, agitando e arrefecendo até 0°C . Lava-se o precipitado com água, escorre-se e seca-se.

Obtêm-se 21,6 g de 5-amino-4-bromo-isoquinoleína, na forma de cristais amarelos que fundem a 155°C.

A 4-bromo-5-nitro-isoquinoleína pode ser obtida pelo processo descrito por M.D. NAIR e colaboradores, Indian J. Chem. Soc., 5, 224 (1967).

EXEMPLO 17

Mantêm-se sob refluxo, durante 7 horas, 3,6 g de uma mistura equimolecular de 4-(1-indanil)piperidina e 4-(3-indenil)piperidina, 5,1 g de 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e 1,5 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 50 cm³ de dimetilformamida. Depois da adição de 50 cm³ de água e de 200 cm³ de diclorometano, da secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e de concentração até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 8,5 g de um óleo castanho, que se purifica por cromatografia flash numa coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (97-3 em volume) como eluente. Obtêm-se, por um lado, 1,3 g de um óleo incolor o qual, dissolvido em 35 cm³ de acetona e adicionado de éter clorídrico (4N), conduz a 1,5 g de 2-{3-[4-(3-indenil)piperidino]propil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de hidrocloreto, que funde a 220°C e, por outro lado, 1,6 g de um óleo incolor o qual, dissolvido em 30 cm³ de acetona e adicionado de éter clorídrico (4N), conduz a 1,3 g de 2-{3-[4-(1-indanil)piperidino]propil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de hidrocloreto, que funde a 237°C.

A mistura equimolecular de 4-(1-indanil)piperidina e 4-(3-indenil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: hidrogena-se uma mistura de 5,7 g de 1-hidroxi-1-(4-piridil)indano, 2,5 cm³ de ácido clorídrico concentrado (12N), 75 cm³ de metanol e 0,5 g de óxido de platina, sob uma pressão de 5 bar, a uma temperatura próxima de 25°C, durante 5 horas. Depois da filtração do catalisador, da adição de 20 cm³ de água, da extracção com 100 cm³ de diclorometano, da secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e da concentração até à secura, a 50°C, sob



pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 5 g de um óleo castanho que se purifica por cromatografia flash em sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (90-10 em volume) como eluente. Obtêm-se assim 4 g de um óleo incolor, que é uma mistura de 4-(1-indanil)piperidina e de 4-(3-indenil)piperidina, numa relação equimolecular, determinada por RMN do protão (250 MHz) em clorofórmio deuterado. Este óleo é utilizado tal e qual nas sínteses ulteriores.

O 1-hidroxi-1-(4-piridil)indano pode ser preparado do modo seguinte: a uma solução de 7,8 g de 4-bromopiridina em 35 cm³ de éter dietílico, a -78°C, adicionam-se 40,6 cm³ de n-butil-lítio (1,6 M em hexano). Deixa-se o meio reaccional a -40°C, durante 1 hora. A seguir, adicionam-se 6,6 g de 1-indanona dissolvida em 25 cm³ de éter dietílico e agita-se a mistura durante 12 horas, a uma temperatura próxima de 25°C. Depois da adição de 50 cm³ de água, de extracção por três vezes com 75 cm³ de diclorometano, da secagem das fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio anidro e de concentração até à secura, a -50°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 11,8 g de um óleo amarelo, o qual, purificado por cromatografia flash em sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de diclorometano-metanol (98-2 em volume), como eluente, dá 5,7 g de 1-hidroxi-1-(4-piridil)indano, que funde a 151°C.

EXEMPLO 18

Mantém-se a 150°C, durante 16 horas, uma mistura de 1 g de 4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)-piperidina, 0,94 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e 0,59 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se esta solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e levam-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash



numa coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (90-10 em volume) como eluente. Obtêm-se 0,35 g de 2-(2-[4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 228°C.

A 4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: agitam-se 47,3 g de 1-tritil-4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidina, 225 cm³ de ácido clorídrico 5N e 450 cm³ de etanol, durante 12 horas, a uma temperatura próxima de 25°C. Concentra-se tudo até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Ao óleo assim obtido, adicionam-se 270 cm³ de água e, a seguir, extracta-se com 50 cm³ de éter dietílico. Neutraliza-se a fase aquosa com soda concentrada (10N) e extracta-se por duas vezes, com 300 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio anidro e concentram-se até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Isolam-se assim 13,7 g de um sólido amarelo que se purifica por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura acetato de etilo-metanol-trietilamina (70-29-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 6 g de 4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidina que se apresenta na forma de um merengue amarelo, utilizado tal e qual nas sínteses ulteriores.

A 1-tritil-4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: aquece-se a 100°C, durante 5 horas uma mistura de 17 g de 8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]indolo, 45,7 g de 1-tritil-4-p-toluenossulfoniloximetilpiperidina, 24,7 g de carbonato de potássio e 225 cm³ de dimetilformamida. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, adicionam-se 90 cm³ de água e extracta-se com 450 cm³ de acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro. Depois da concentração até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 77,6 g de 1-tritil-4-(8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hi-



dro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilmetil)piperidina, que se apresentam na forma de um merengue amarelo, que se utiliza directamente sem outra purificação.

A 1-tritil-4-p-toluenossulfoniloximetilpiperidina pode ser preparada segundo o processo descrito por C.GUEREMY, patente EP 42322.

O 8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]indolo pode ser preparado segundo o processo descrito por J.J. PLATTNER, patente US 4 001 263.

EXEMPLO 19

Mantém-se a 150°C, durante 16 horas, uma mistura de 0,9 g de 4-(3-quinolilmetil)piperidina, 0,8 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 0,67 g de hidrogenocarbonato de sódio e 0,6 g de iodeto de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se essa solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes, com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (98-2 em volume) como eluente. Obtém-se 0,52 g de um óleo amarelo, o qual, dissolvido em 10 cm³ de acetona e adicionado de 0,2 g de ácido oxálico, dá 0,55 g de 2-{2-[4-(3-quinolilmetil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido na forma de oxalato, que funde a 150°C.

A 4-(3-quinolilmetil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: aquece-se a 100°C, durante 3 horas uma mistura de 5,5 g de 1-benzoil-4-[3-quinolil]carbonilpiperidina, 75 cm³ de dietilenoglicol e 6 g de mono-hidrato de hidrazina. A seguir, adicionam-se, a essa temperatura, 5 g de hidróxido de potássio e mantém-se a temperatura a 160°C durante 2 horas. Depois de arrefecimento até uma temperatura próxima de 25°C, introduz-se a massa reaccional em 200 cm³ de água. Depois da extracção com 100 cm³ de diclorometano, da secagem da fase orgânica sobre sulfato de



magnésio anidro e de concentração, obtém-se um óleo, que se purifica por cromatografia em sílica, sob uma pressão de 10 bar, com uma mistura tolueno-dietilamina-etanol (80-10-10 em volume) como eluente. Na presença de etanol clorídrico, o óleo incolor (3 g) dá 1,9 g de 4-(3-quinolilmetil)piperidina, na forma de hidrocloreto, que funde a 265°C.

A 1-benzoil-4-[(3-quinolil)carbonil]piperidina pode ser preparada do modo seguinte: a uma solução de 33,28 g de 3-bromoquinoleína em 320 cm³ de éter dietílico, adicionam-se a -78°C, ao longo de 30 minutos, 100 cm³ de de n-butil-lítio (1,6 M em hexano) e, a seguir, 41,7 g de 1-benzoilisonipecotato de etilo, dissolvido em 320 cm³ de tetra-hidrofurano. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, deixa-se tudo a essa temperatura durante 1 hora e, a seguir, adicionam-se 30 cm³ de água. Depois da extração com 100 cm³ de acetato de etilo, da secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e de concentração, obtém-se um óleo, que se purifica por cromatografia em sílica, sob uma pressão de 10 bar, com acetato de etilo como eluente. Isolam-se assim 10,3 g de 1-benzoil-4-[(3-quinolil)carbonil]piperidina, que funde a 170°C.

O 1-benzoilisonipecotato de etilo foi obtido por benzoilação do isonipecotato de etilo pelo cloreto de benzoílo.

EXEMPLO 20

Mantém-se a 150°C, durante 16 horas uma mistura de 1,8 g de 4-(3-cromanilmetil)piperidina, 1,8 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 1,68 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1 g de iodeto de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se essa solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtém-se



1,9 g de um óleo amarelo o qual, dissolvido em 30 cm³ de acetona e adicionado de 0,37 g de ácido oxálico, dá 1,6 g de um sólido amarelo que se recristaliza em 20 cm³ de dimetilformamida fervente, o que conduz a 1,4 g de 2-(2-[4-(3-cromanilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 230°C.

A 4-(3-cromanilmetil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: hidrogena-se uma solução de 14 g de (4-piridil)-3-metileno-4-cromanona, em 140 cm³ de ácido acético, na presença de paládio sobre carvão (10%), a uma temperatura próxima de 25°C e sob pressão atmosférica, durante 5 horas. Obtêm-se 13 g de 4-(3-cromanilmetil)piperidina, que se apresenta na forma de um óleo amarelo, que se utiliza sem outra purificação.

A (4-piridil)-3-metileno-4-cromanona pode ser preparada do modo seguinte: agita-se uma mistura de 30 g de 4-cromanona, 42,8 g de (4-piridil)carboxaldeído, 30 cm³ de soda concentrada (10N), 100 cm³ de metanol e 60 cm³ de água, durante 2 horas, a uma temperatura próxima de 10°C. Assim, isolam-se directamente 9,2 g de (4-piridil)-3-metileno-4-cromanona, que funde a 132°C.

EXEMPLO 21

Mantém-se a 150°C, durante 16 horas, uma mistura de 1,4 g de 4-(1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolilmetil)piperidina, 1,4 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 1,3 g de hidrogenocarbonato de sódio e 0,78 g de iodeto de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se essa solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes, com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar) com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,3 g de um óleo amarelo o qual, após dissolução em 30 cm³ de acetona e adição de 0,47 g de ácido oxálico, dá 0,85 g de um sólido amarelo. Recristaliza-se esse



sólido em 15 cm³ de dimetilformamida fervente, conduzindo a 0,53 g de 2-(2-[4-(1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 134°C.

A 4-(1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolilmetil)piperidina pode ser preparada do modo seguinte: a 8,25 g de 1-acetil-3-(4-piperidilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona em 25 cm³ de dietilenoglicol, adicionam-se 5,1 cm³ de mono-hidrato de hidrazina e mantém-se a 150°C, durante 20 minutos. A seguir, deixa-se a temperatura voltar a 110°C, adicionam-se 4,9 g de hidróxido de potássio em pastilhas e aquece-se a 195°C, durante 1 hora. Após arrefecimento até uma temperatura próxima de 50°C, adicionam-se 200 cm³ de água e extracta-se por três vezes, com 100 cm³ de éter dietílico. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio anidro e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Isolam-se 3,6 g de uma laca amarela a qual é dissolvida em 18 cm³ de etanol e à qual se adicionam 2,2 cm³ de éter clorídrico 7N, originando-se 2,5 g de 4-(1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolilmetil)piperidina, na forma do hidrocloreto, que funde a 220°C.

A 1-acetil-3-(4-piperidilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona pode ser preparada do modo seguinte: hidrogenam-se 9,3 g de 3-(4-piridilmetileno)-1-acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona, dissolvida em 95 cm³ de ácido acético, na presença de 0,93 g de óxido de platina, sob pressão atmosférica, durante 1 hora. Obtêm-se 8,25 g do composto desejado que se apresenta na forma de uma laca amarela, utilizada tal e qual nas sínteses ulteriores.

A 3-(4-piridilmetileno)-1-acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona pode ser preparada do modo seguinte: introduzem-se 15,4 g de 1-acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona numa solução de 25 cm³ de água, 40 cm³ de metanol e 12,5 cm³ de soda 2N. Adicionam-se-lhe 17,5 g de (4-piridil)carboxaldeído, a 0°C. Após 12 horas a 0°C, filtra-se o precipitado formado e isolam-se assim 6,8 g de 3-(4-piridilmetileno)-1-acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona, que funde a 170°C.

A 1-acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona pode ser prepara-



da da maneira seguinte: aquece-se uma mistura de 4 g de 1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona e 12 cm³ de anidrido acético, sob refluxo, durante 1 hora. Depois de neutralização com soda concentrada (10N), extração com éter dietílico, secagem sobre sulfato de magnésio anidro e concentração, isolam-se 4,2 g de um sólido amarelo, que funde a 89°C.

A 1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolona pode ser preparada segundo o método descrito por R. C. ELDERFIELD, J. Am. Chem. Soc., 71, 1901 (1949).

EXEMPLO 22

Mantém-se a 150°C, durante 16 horas uma mistura de 1,3 g de 4-[2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)metil]piperidina, 1,22 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 1,15 g de hidrogenocarbonato de sódio e 0,69 g de iodeto de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se essa solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes, com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtém-se 1,7 g de um óleo castanho, o qual é dissolvido em 10 cm³ de acetona e ao qual se adiciona 0,41 g de ácido oxálico, originando-se 1,3 g de um sólido amarelo. Recristaliza-se esse sólido em 13 cm³ de dimetilformamida fervente, conduzindo a 1,05 g de 2-{2-[4-(2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de oxalato, que funde a 265°C.

Obtém-se a 4-[2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)metil]piperidina por aquecimento a 160°C, durante 15 minutos, de uma mistura de 13,1 g de 4-[2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-oxonaftil)metil]piperidina e 9,4 g de mono-hidrato de hidrazina em 75 cm³ de dietilenoglicol. A seguir, deixa-se a temperatura voltar a 120°C, adicionam-se 8,4 g de hidróxido de potássio e aquece-se



tudo a 160°C, durante 5 horas. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, adicionam-se 650 cm³ de água e extracta-se com 350 cm³ de clorofórmio. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio anidro e concentra-se até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Isolam-se assim 14,5 g de um óleo amarelo que se purifica por cromatografia em sílica, com uma mistura tolueno-dietilamina (4-1 em volume) como eluente. Isolam-se 3,78 g de um óleo incolor o qual, dissolvido em 20 cm³ de éter dietílico, cristaliza com 2 cm³ de uma solução etanólica de ácido clorídrico 10,3N, conduzindo à formação de 3,1 g de 4-[2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)metil]piperidina, na forma do hidrocloreto, que funde a 208°C.

A 4-[2-(7-fluoro-1-tetralona)metil]piperidina pode ser preparada do modo seguinte: hidrogenam-se 15,9 g de 7-fluoro-2-(4-piridilmetileno)-1-tetralona em 230 cm³ de ácido acético, na presença de 1,59 g de óxido de platina, sob pressão atmosférica, a uma temperatura de 35°C, durante 6 horas. Obtêm-se, assim, 12,6 g do composto esperado, que funde a 224°C na forma de hidrocloreto.

A 7-fluoro-2-(4-piridilmetileno)-1-tetralona pode ser preparada do modo seguinte: aquece-se ao refluxo, durante 3 horas uma mistura de 75 g de 7-fluoro-(4-piridil)-2-hidroximetil-1-tetralona, 830 cm³ de ácido clorídrico concentrado (10N) e 270 cm³ de ácido fórmico a 98%. Depois de neutralização com soda concentrada (10N), extracção com diclorometano e concentração, isolam-se 67,8 g de um sólido amarelo o qual, recristalizado numa mistura de 600 cm³ de etanol e de 230 cm³ de metanol, dá 47,5 g do composto desejado, que funde a 144°C.

O 7-fluoro-(4-piridil)-2-hidroximetil-1-tetralonanaftaleno pode ser preparado do modo seguinte: a uma mistura de 45,4 g de 7-fluoro-1-tetralona, 140 cm³ de metanol e 41,5 cm³ de soda 2N, a uma temperatura de 5°C, adicionam-se 59,2 g de (4-piridil)carboxaldeído. Agita-se tudo durante 3 horas, a uma temperatura próxima de 25°C. Isolam-se directamente 68,8 g do composto esperado, que funde a 133°C.

A 7-fluoro-1-tetralona pode ser preparada segundo o método

descrito por G.A. THIAULT, Bull. Soc. Chim. France, 1308 (1965).

EXEMPLO 23

Mantém-se a 150°C durante 16 horas uma mistura de 2 g de 4-[2-(1-indolil)etil]piperidina, 2 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 1,26 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1 g de iodeto de sódio, em 25 cm³ de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Depois do retorno a uma temperatura próxima de 25°C, verte-se essa solução em 75 cm³ de água e extracta-se por três vezes com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob pressão de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 3,3 g de um óleo amarelo o qual, depois de cristalização em 30 cm³ de acetonitrilo fervente, fornece 1,52 g de 2-{2-[4-[2-(1-indolil)etil]piperidino)etil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 152°C.

A 4-[2-(1-indolil)etil]piperidina pode ser preparada do modo seguinte: hidrogena-se uma solução de 37 g de 1-[2-(4-piridil)etil]indolo e 3,7 g de óxido de platina em 350 cm³ de ácido acético, sob pressão atmosférica, a uma temperatura próxima de 25°C, durante 10 horas, conduzindo a 33 g de 4-[2-(1-indolil)etil]piperidina, cujo hidrocloreto funde a 204°C.

O 1-[2-(4-piridil)etil]indolo pode ser preparado segundo o método descrito por A.P. GRAY, J. Am. Chem. Soc. 79, 3554 (1957).

EXEMPLO 24

Introduzem-se 25 cm³ de n-butil-lítio (1,6 M) numa solução de 4,6 g de indeno em 100 cm³ de tetra-hidrofurano, a uma temperatura próxima de -78°C, e deixa-se tudo a essa temperatura, durante 45 minutos. Adicionam-se a seguir, gota-a-gota, 13,7 g de 2-[3-(4-oxopiperidino)propil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, dissolvido em 80 cm³ de tetra-hidrofurano e deixa-se sob agitação durante 12 horas, a uma temperatura próxima de 25°C. Depois de



adição de 160 cm³ de água, extração com 500 cm³ de diclorometano, secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentração até à secura, a 50°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 18 g de um óleo que se purifica por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (98-2 em volume) como eluente. Isolam-se assim 5 g de um merengue amarelo o qual, dissolvido em 100 cm³ de éter dietílico e tratado com éter clorídrico 4N, fornece 4,4 g de 2-[3-[4-(1-indenilideno)piperidino]propil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, na forma de hidrocloreto, que funde a 210°C.

O 2-[3-(4-oxopiperidino)propil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido pode ser preparado do modo seguinte: mantém-se ao refluxo durante 16 horas uma mistura de 21,5 g de mono-hidrato de 4-piperidona, 39,4 g de 2-(3-cloropropil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e 23,5 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 420 cm³ de dimetilformamida e 420 cm³ de tetra-hidrofurano. Depois de retorno a uma temperatura próxima de 25°C, filtração do precipitado formado, adição de 150 cm³ de água, extração com 250 cm³ de diclorometano, secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentração até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), isolam-se 48,6 g de um óleo amarelo, que se purifica por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se assim 36,2 g de 2-[3-(4-oxopiperidino)propil]nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 108°C.

EXEMPLO 25

Aquece-se à ebulição uma mistura de 5,3 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 4,6 g de 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]piperidina e 1,68 g de bicarbonato de sódio, em 120 cm³ de tetra-hidrofurano e 120 cm³ de dimetilformamida, durante 48 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Separa-se o precipitado formado, por filtração e evapora-se o filtrado até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por



cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de argon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente. Obtêm-se 4,4 g de um óleo castanho. Recristalizam-se 2 g desse óleo em 15 cm³ de acetonitrilo fervente. Obtêm-se assim 1,6 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]-isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 161°C.

EXEMPLO 26

Mantém-se ^{ao}refluxo, durante 12 horas, uma mistura de 2,9 g de 4-[5-fluoro-2-indolil]metil]piperidina, 3,5 g de 2-cloro-2-etil-nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido e 1,1 g de hidrogenocarbonato de sódio, em 30 cm³ de tetra-hidrofurano e 30 cm³ de dimetilformamida. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 150 cm³ de água e extracta-se por duas vezes, com 75 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura ciclo-hexano/acetato de etilo (50-50 em volume) como eluente. Obtêm-se 2,3 g de 2-{[4-((5-fluoro-2-indolil)metil)-2-piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 154°C.

A 4-[5-fluoro-2-indolil]metil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por V. SNIÉCKUS, Can. J. Chem., 51, 792 (1973).

EXEMPLO 27

Mantém-se em refluxo, durante 12 horas, uma mistura de 0,4 g de 4-(3-indolilmetil)piperidina, 0,53 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, 0,17 g de hidrogenocarbonato de sódio e 10 cm³ de dimetilformamida. Depois de evaporação até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa), retoma-se o resíduo em 30 cm³ de água e extracta-se por duas vezes, com 50 cm³ de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas, sobre sulfato de magnésio e leva-se até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7

kPa). Purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura diclorometano-metanol (99-1 em volume) como eluente. Obtêm-se 0,4 g de 2-(2-[4-(3-indolilmetil)piperidino]etil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 184°C.

A 4-(3-indolilmetil)piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por C. GUEREMY, J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

EXEMPLO 28

Opera-se como no exemplo 25, a partir de 4,4 g de 1-(2-cloroetil)-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, de 3,8 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 4 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 50 cm³ de dimetilformamida e de 30 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 36 horas e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização em 50 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 1 g de 1-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil)-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, que funde a 149°C.

O 1-(2-cloroetil)-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, pode ser preparado da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação do 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 0,82 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 1,4 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano e de 3,6 g de 5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, em 70 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 48 horas, a uma temperatura próxima de 20°C, sob corrente de argon. Depois do tratamento habitual, obtêm-se 4,4 g de 1-(2-cloroetil)-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, na forma de um óleo castanho, utilizado em estado bruto nas sínteses ulteriores.

O 5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-



-2,2-dióxido pode ser preparado da maneira seguinte: a uma solução de 9 g de 8-amino-1,2,5,6-tetra-hidroquinoleína em 90 cm³ de diglima, adicionam-se 6 g de sulfamida. Aquece-se a mistura a 160°C, durante 90 minutos e, depois, arrefece-se e dilui-se numa mistura de 300 cm³ de água e 300 cm³ de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica por 3 vezes, com 300 cm³ de água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Cromatografa-se o resíduo numa coluna de sílica (granulometria de 0,2-0,063 mm, diâmetro de 6 cm, altura de 60 cm), eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (80-20 em volume), sob uma pressão de azoto de 0,7 bar, e recolhendo fracções de 125 cm³. Reunem-se as fracções 12 a 22 e concentram-se até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtêm-se assim 9,4 g de 5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, que funde a 96°C.

A 8-amino-1,2,5,6-tetra-hidroquinoleína pode ser preparada segundo o método descrito por HAZLEWOOD e colaboradores, J. Pr. Soc., N. S. WALES, 71, 462 (1937-1938).

EXEMPLO 29

Opera-se como no exemplo 25 a partir de 4,1 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 3,6 g de 4-[(6-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,3 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 100 cm³ de dimetilformamida e de 75 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 8 horas e, a seguir, a uma temperatura próxima de 20°C, durante 48 horas. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, a seguir, com acetato de etilo, como eluentes, e de recristalização em 40 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 1,2 g de 2-{2-[4-((6-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 177°C.

A 4-[(6-fluoro-3-indolil)metil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por C. GUEREMY e colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1306, (1980).



EXEMPLO 30

Opera-se como no exemplo 25, a partir de 1,3 g de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, de 1,3 g de cloridrato de 4-[(4-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,3 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 15 cm³ de dimetilformamida e de 10 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 48 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização em 200 cm³ de óxido de isopropilo fervente, obtêm-se 0,8 g de 2-{2-[4-((4-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido, que funde a 123°C.

A 4-[2-(4-fluoro-3-indolil)etil]piperidina pode ser preparada segundo o método descrito por R.T. BORCHARDT e colaboradores, J. Het. Chem., 24, 1499 (1987).

EXEMPLO 31

Opera-se como no exemplo 25, a partir de 6,9 g de 1-(2-cloroetil)-2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína, de 6,8 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 7,3 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 100 cm³ de dimetilformamida e de 60 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 36 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura de acetato de etilo e de metanol (90-10 em volume) como eluente, e de recristalização, em 150 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 3,5 g de 1-{2-[4-(5-fluoro-3-indolil)-4-metilpiperidino]etil}-2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína, que funde a 177°C.

A 1-(2-cloroetil)-2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação do 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 2,54 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 4,4 cm³ de 1-bromo-2-



-cloroetano e de 9,3 g de 2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína, em 250 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 48 horas, a uma temperatura próxima de 20°C, sob corrente de árgon. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de árgon a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, obtêm-se 6,9 g de 1-(2-cloroetil)-2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína, na forma de um óleo, utilizado em estado bruto nas sínteses ulteriores.

A 2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 28 para a preparação da 5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido, mas a partir de 12,6 g de 8-amino-1,2,5,6-tetra-hidroquinoleína e 6,5 g de ureia, em 150 cm³ de diglima. Aquece-se a mistura a 160°C, durante 4 horas; depois do tratamento habitual e de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, obtêm-se 8,4 g de 2-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleína, que funde a 216°C.

A 8-amino-1,2,5,6-tetra-hidroquinoleína pode ser preparada segundo o método descrito por HAZLEWOOD e colaboradores, J. Pr. Soc., N.S. WALES, 71, 462 (1937-1938).

EXEMPLO 32

A uma solução agitada de 3,4 g de 3-hidroxi-2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}iso-indolinona-(RS) em 21 cm³ de ácido acético, adicionam-se 2,97 g de zinco em pó, a uma temperatura próxima de 20°C. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 9 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois da adição de 30 cm³ de água destilada, alcaliniza-se a solução a pH 7-8, com bicarbonato de sódio. Extracta-se a fase orgânica por 4 vezes, com 30 cm³ de diclorometano, lava-se com 30 cm³ de água destilada, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, trata-se com carvão vegetal, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mer-



cúrio; 2,7 kPa). Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de argon a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo e, depois, uma mistura de acetato de etilo e de metanol (98-2 em volume), como eluentes. Depois de recristalização em 40 cm³ de acetato de etilo, obtêm-se 0,54 g de 2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}iso-indolinona que funde a 175°C.

A 3-hidroxi-2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}iso-indolinona-(RS) pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 25, a partir de 5,5 g de 2-(2-bromoetil)-3-hidroxi-iso-indolinona-(RS), de 5 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,8 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 100 cm³ de dimetilformamida e de 125 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 10 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo e, a seguir, uma mistura acetato de etilo-metanol (98-2 em volume), como eluentes, obtêm-se 5,4 g de 3-hidroxi-2-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}iso-indolinona-(RS), que funde a 183°C.

A 2-(2-bromoetil)-3-hidroxi-iso-indolinona-(RS) pode ser preparada da maneira seguinte: a uma solução de 50 g de 2-(2-bromoetil)ftalimida, em 420 cm³ de metanol e 42 cm³ de água destilada, adicionam-se 10,5 g de boro-hidreto de potássio em pequenas porções, a uma temperatura próxima de 20°C. Mantém-se a agitação durante 15 horas, a uma temperatura próxima de 20°C e, a seguir, retoma-se o meio reaccional em 250 cm³ de água destilada. Extrac-ta-se a fase orgânica por 4 vezes, com 100 cm³ de diclorometano, lava-se com 100 cm³ de água destilada, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, trata-se com carvão vegetal, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Recristaliza-se o resíduo obtido em 70 cm³ de metiletilcetona. Obtêm-se 17,3 g de 2-(2-bromoetil)-3-hidroxi-iso-indolinona-(RS), que funde a 132°C.



EXEMPLO 33

Opera-se como no exemplo 25 a partir de 2,4 g de 2-(2-bromoetil)-3-metoxi-iso-indolinona-(RS), de 2,1 g de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 0,74 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 50 cm³ de dimetilformamida e de 40 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 10 horas, e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização, uma primeira vez em 40 cm³ de acetonitrilo e, depois, em 35 cm³ de metiletilcetona, obtêm-se 0,8 g de 2-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)-metil)piperidino]etil)-3-metoxi-iso-indolinona-(RS), que funde a 175°C.

A 2-(2-bromoetil)-3-metoxi-iso-indolinona-(RS) pode ser preparada da maneira seguinte: a uma solução agitada de 2,8 g de 3-hidroxi-2-(2-bromoetil)iso-indolinona-(RS) em 100 cm³ de metanol, adicionam-se, a uma temperatura próxima de 0°C, 19,8 cm³ de ácido sulfúrico 36N. Aquece-se a solução à ebulição, durante 5 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Filtra-se o precipitado formado e lava-se com 30 cm³ de metanol. Retoma-se o filtrado com 20 cm³ de água destilada e 20 cm³ de amoníaco a 20%. Extracta-se a fase orgânica por 4 vezes, com 40 cm³ de diclorometano, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, trata-se com carvão vegetal, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio - 2,7 kPa). Purifica-se o óleo residual por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de argon a pressão média (0,1 - 1,5 bar), com diclorometano como eluente. Obtêm-se 1,5 g de 2-(2-bromoetil)-3-metoxi-iso-indolinona-(RS), na forma de um óleo amarelo, utilizado em estado bruto nas sínteses ulteriores.

EXEMPLO 34

Opera-se como no exemplo 25, a partir de 2,3 g de N-(2-cloroetil)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida, de 1,4 g de 4-[5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,5 g de bicarbonato de sódio,



numa mistura de 60 cm³ de dimetilformamida e de 40 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 36 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com acetato de etilo como eluente, e de recristalização em 90 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 1 g de N-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida, que funde a 146°C.

A N-(2-cloroetil)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação de 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 0,77 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 2,25 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano e de 5 g de N-metilnaftaleno-2-sulfonamida, em 100 cm³ de dimetilformamida. Agita-se o meio reaccional à ebulição, durante 5 minutos, sob corrente de árgon e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de árgon, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com uma mistura ciclo-hexano/acetato de etilo (80-20 em volume), como eluente, obtêm-se 2,3 g de N-(2-cloroetil)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida, que funde a 101°C.

A N-metilnaftaleno-2-sulfonamida pode ser preparada da maneira seguinte: num balão, condensam-se, a -70°C, 10 g de vapor de metilamina e, a seguir, adicionam-se 50 cm³ de tetra-hidrofurano. A seguir, adiciona-se, a -70°C, uma solução de 14,5 g de cloreto de naftaleno-2-sulfonilo em 50 cm³ de tetra-hidrofurano. Mantém-se a agitação durante 2 horas e 30 minutos, deixando a temperatura voltar a uma temperatura próxima de 20°C. Retoma-se o meio reaccional com 200 cm³ de acetato de etilo e 300 cm³ de água destilada. Decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Obtêm-se 12,1 g de N-metilnaftaleno-2-sulfonamida, que funde a 137°C.



EXEMPLO 35

A uma solução de 4 g de 3-isopropenil-1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-2-benzimidazolona, em 50 cm³ de etanol, vertem-se 9,3 cm³ de ácido clorídrico 6N, a uma temperatura próxima de 20°C. Aquece-se a solução à ebulição, durante 1 hora e, a seguir, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Retoma-se o meio reaccional em 100 cm³ de diclorometano e 30 cm³ de água destilada e alcaliniza-se a pH9, com soda 5N. Extracta-se a fase orgânica por 3 vezes, com 30 cm³ de diclorometano, lava-se com 90 cm³ de água destilada, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro, trata-se com carvão vegetal, filtra-se e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa). Recristaliza-se o resíduo em 15 cm³ de metiletilcetona. Obtêm-se 0,4 g de 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-2-benzimidazolinona, que funde a 220°C.

A 3-isopropenil-1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-2-benzimidazolinona pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 25, a partir de 2,4 g de 3-isopropenil-1-(2-cloroetil)-2H-2-benzimidazolinona, de 2,3 g de 4-[5-fluoro-3-indolil]metil]piperidina e de 0,8 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 40 cm³ de dimetilformamida e de 20 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 10 horas e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, a seguir, acetato de etilo, como eluentes, obtêm-se 3 g de 3-isopropenil-1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}-2H-2-benzimidazolinona, que funde a 132°C.

A 1-(2-cloroetil)-3-isopropenil-2H-2-benzimidazolinona pode ser preparada da maneira seguinte: opera-se como no exemplo 1, para a preparação do 2-(2-cloroetil)nafto[1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido a partir de 6,5 g de hidreto de sódio a 50% em dispersão em óleo de vaselina, de 13,8 cm³ de 1-bromo-2-cloroetano e de 25 g de 1-isopropenil-2H-2-benzimidazolinona, em 250 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 48 horas, a uma temperatura

próxima de 20°C, sob corrente de árgon. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de árgon a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, depois, uma mistura diclorometano-acetato de etilo (90-10 em volume), como eluentes, obtêm-se 20,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-isopropenil-2H-2-benzimidazolinona, na forma de um óleo, utilizado em estado bruto nas sínteses ulteriores.

A 1-isopropenil-2H-2-benzimidazolinona pode ser preparada segundo o método descrito por D.METH-COHN e colaboradores, J. Chem. Soc., PERKIN TRANS I, 261 (1982).

EXEMPLO 36

Opera-se como no exemplo 25, a partir de 2,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-metil-2H-2-benzimidazolinona, de 3 g de 4-[(5-fluoro-3-indolil)metil]piperidina e de 1,1 g de bicarbonato de sódio, numa mistura de 35 cm³ de dimetilformamida e de 20 cm³ de tetra-hidrofurano. Aquece-se a mistura à ebulição, durante 14 horas, e, depois, arrefece-se até uma temperatura próxima de 20°C. Depois de purificação por cromatografia flash em coluna de sílica, sob corrente de azoto, a pressão média (0,5 - 1,5 bar), com diclorometano e, depois, uma mistura acetato de etilo-metanol (97-3 em volume), como eluentes, e de recristalização em 50 cm³ de acetonitrilo fervente, obtêm-se 1,9 g de 3-metil-1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidinoetil]}-2H-2-benzimidazolinona, que funde a 157°C.

A 1-(2-cloroetil)-3-metil-2H-2-benzimidazolinona pode ser preparada segundo a patente US 4254127.

Os medicamentos de acordo com o invento são constituídos por um composto de fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal de adição de um ácido farmacologicamente aceitável, em estado puro ou na forma de uma composição na qual aquele está associado a qualquer outro produto farmacologicamente compatível, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. Os medicamentos de acordo com o invento podem ser utilizados por via oral, parenteral, rectal ou tópica.

Como composições sólidas para administração oral, podem uti-



lizar-se comprimidos, pílulas, pós (cápsulas de gelatina, outras hóstias) ou granulados. Nestas composições, o princípio activo de acordo com o invento é misturado com um ou vários diluentes inertes, tais como amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica, sob corrente de árgon. Estas composições podem igualmente compreender outras substâncias que não os diluentes, por exemplo um ou vários lubrificantes, tais como o estearato de magnésio ou o talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral, podem utilizar-se soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis, contendo diluentes inertes, tais como a água, o etanol, o glicerol, os óleos vegetais ou a parafina líquida. Estas composições podem compreender outras substâncias que não os diluentes, por exemplo produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições estéreis para administração parenteral, podem ser, de preferência, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode utilizar-se a água, o propilenoglicol, o polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular o azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo o oleato de etilo, ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem conter igualmente adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode fazer-se de diversas maneiras, por exemplo por filtração assepticante, incorporando agentes esterilizantes na composição, por irradiação ou por aquecimento. Também podem igualmente ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis, que possam ser dissolvidas no momento da utilização em água estéril ou em qualquer outro meio estéril injectável.

As composições para administração rectal são os supositórios ou as cápsulas rectais que contêm, para além do produto activo, excipientes tais como a manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

As composições para administração tópica podem ser por

exemplo cremes, loções, colírios, colutórios, gotas nasais ou aerossóis.

Em terapêutica humana, os compostos de acordo com o invento são particularmente úteis para o tratamento da depressão, de perturbações obsessivas, da obesidade, das perturbações da conduta alimentar, nomeadamente os excessos de álcool, das perturbações da aprendizagem e da memória, dos ataques de pânico e da dor.

As doses dependem do efeito pretendido, da duração do tratamento e da via de administração utilizada; geralmente estão compreendidas entre 50 e 300 mg por dia, por via oral, para um adulto, com as doses unitárias indo de 25 a 100 mg de substância activa.

De um modo geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do sujeito a tratar. Os exemplos seguintes ilustram composições segundo o invento:

Exemplo A

De acordo com a técnica habitual, preparam-se gémulas doseadas a 50 mg de produto activo, com a composição seguinte:

- 1-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidinoetil]-2-	
-benzo[cd]indolona	50 mg
- celulose	18 mg
- lactose	55 mg
- sílica coloidal	1 mg
- carboximetilamido sódico	10 mg
- talco	10 mg
- estearato de magnésio	1 mg

Exemplo B

De acordo com a técnica habitual, preparam-se comprimidos doseados a 50 mg de produto activo, com a composição seguinte:

71 594
ST 89 042 61



-48-

- 1-{2-[4-((5-fluoro-3-indolil)metil)piperidino]etil}- -5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quino- leína-2,2-dióxido	50 mg
- lactose	104 mg
- celulose	40 mg
- polividona	10 mg
- carboximetilamido sódico	22 mg
- talco	10 mg
- estearato de magnésio	2 mg
- sílica coloidal	2 mg
- mistura de hidroximetilcelulose, glicerina, óxido de titânio (72-3,5-24,5) q.b.p. 1 comprimido com pelícu la terminado	até 245 mg

Exemplo C

Prepara-se uma solução injectável contendo 10 mg de produto activo, com a composição seguinte:

- 2-{3-[4-((1-indenil)metil)piperidino]propil}nafto- [1,8-cd]isotiazolo-1,1-dióxido	10 mg
- ácido benzóico	80 mg
- álcool benzílico	0,06 cm ³
- benzoato de sódio	80 mg
- etanol a 95%	0,4 cm ³
- hidróxido de sódio	24 mg
- propilenoglicol	1,6 cm ³
- água	q.b.p. 4 cm ³

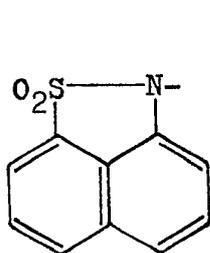


REIVINDICAÇÕES

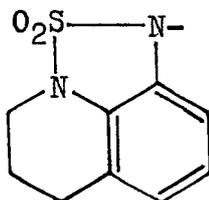
1 - Processo para a preparação de compostos de fórmula



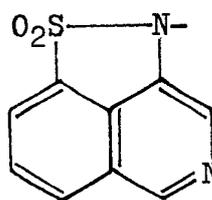
na qual R_1 representa um resto de fórmula:



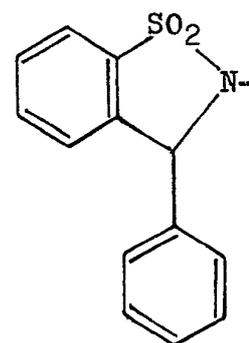
(A)



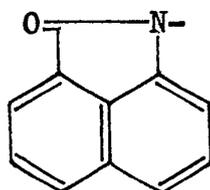
(B)



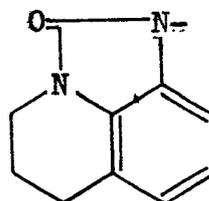
(C)



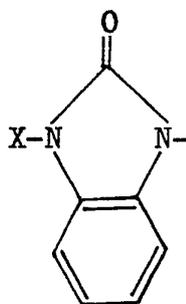
(D)



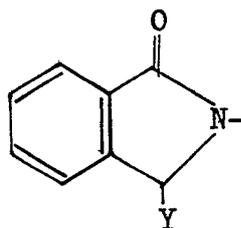
(E)



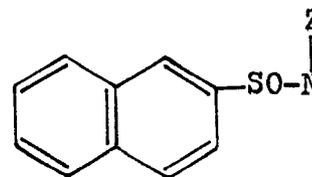
(F)



(G)



(H)



(J)



- X representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo,
- Y representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo ou alcoxi,
- Z representa um radical alquilo,
- n é igual a 2 ou 3,
- Het representa um radical piperidino substituído (na posição 4, por um radical 1-indenilideno, 1-indenilo, 1-indanilo ou por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$ ou $=CH-R_2$), 1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridilo substituído (na posição 4, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$) ou 1-piperazinilo substituído (na posição 4, por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$),
- m é igual a 1 ou 2,
- R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo e/ou, no átomo de azoto, por um radical^{alquilo}), 1- ou 2-indanilo, 1- ou 2-indenilo, 3-quinolilo, 3-cromanilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5H-pirido[4,3-b]-2-indolilo (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo) 3-(1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo), 2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftilo) (eventualmente substituído por um átomo de halogéneo) ou 1-indolilo, bem como dos seus sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos e das suas misturas racémicas e dos seus enantiómeros, desde que contenham pelo menos um centro assimétrico, sendo entendido que os radicais alquilo e alcoxi contêm 1 a 4 átomos de carbono, em cadeia linear ou ramificada, caracterizado por:

A - para a preparação dos compostos de fórmula (I), à excepção daqueles para os quais R_1 representa um resto de fórmula (G), na qual X representa um átomo de hidrogénio, se fazer reagir um derivado halogenado de fórmula:



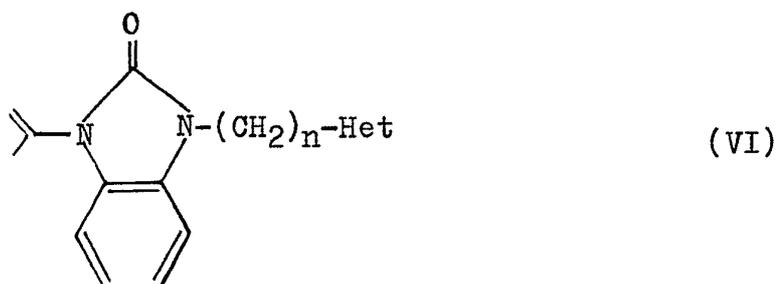
na qual R_1 tem os mesmos significados que anteriormente, n tem os mesmos significados que acima e Hal representa um átomo de halogéneo, com um derivado de fórmula:



na qual Het tem os mesmos significados que acima, e, depois, se isolar o produto e, eventualmente, se transformar o produto em

sal de adição, com um ácido inorgânico ou orgânico,

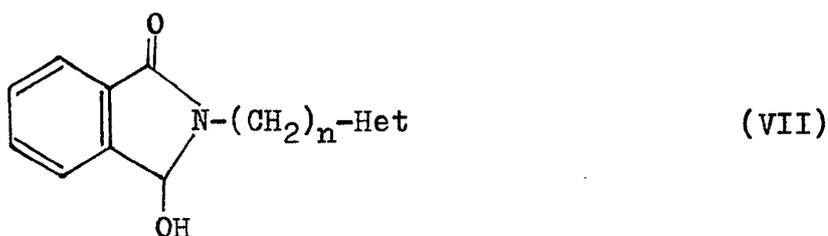
B - para a preparação de compostos de fórmula (I), nos quais R_1 representa um resto de fórmula (G), na qual X representa um átomo de hidrogénio, se hidrolisar um derivado de fórmula:



na qual n e Het têm os mesmos significados que acima, se isolar o produto e, eventualmente, se transformar o produto em sal de adição com um sal inorgânico ou orgânico,

C - para a preparação dos compostos de fórmula (I), nos quais R_2 representa um radical 2-^{ou}3-indolilo substituído, no átomo de azoto, por um radical alquilo e eventualmente substituído por um átomo de halogéneo, se alquilar um composto de fórmula (I) correspondente, no qual R_2 representa um radical 2- ou 3-indolilo, eventualmente substituído por um átomo de halogéneo, se isolar o produto e, eventualmente, se transformar o produto em sal de adição com um ácido inorgânico ou orgânico,

D - para a preparação dos compostos de fórmula (I), nos quais R_1 representa um resto de fórmula (H), na qual Y representa um átomo de hidrogénio, se reduzir um derivado de fórmula:



na qual n e Het têm os mesmos significados que acima, se isolar o produto e, eventualmente, se transformar o produto em sal de

adição, com um ácido inorgânico ou orgânico,

E - para a preparação de compostos de fórmula (I) nos quais Het representa um radical piperidino substituído na posição 4 por um radical 1-indenilideno, se fazer reagir um derivado de fórmula:



na qual R_1 e n têm os mesmos significados que na fórmula (I), com um derivado metálico do indeno, se isolar o produto e, eventualmente, se transformar o produto em sal de adição com um ácido inorgânico ou orgânico.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação dos compostos de fórmula (I) caracterizado por os átomos de halogéneo serem átomos de flúor.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação dos compostos de fórmula (I), caracterizado por Het representar um radical piperidino, substituído na posição 4 por uma cadeia $-(CH_2)_m-R_2$, e R_2 representar um radical 3-(5-fluoro-indolilo).

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o 1-(2-[4-((5-fluoro-3-indolil)-metil)-piperidino]-etil)-5,6-di-hidro-1H,4H-1,2,5-tiadiazolo[4,3,2-ij]quinoleína-2,2-dióxido.

5 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar uma quantidade eficaz de um composto definido na reivindicação 1, com portadores farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa,

20. NOV. 1990

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -