

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

**N.º** 94.608

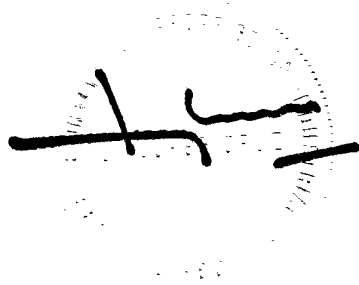
**REQUERENTE:** PFIZER INC., norte-americana, industrial,  
com sede em 235 East 42nd Street, New  
York, N.Y., Estados Unidos da América do  
Norte

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES  
ANTIPSICÓTICOS DE HETEROARIL-PIPERAZINA"

**INVENTORES:** HARRY R.HOWARD

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

7 de Julho de 1989 sob o No.PCT/US 89/02954 nos  
Estados Unidos da América do Norte



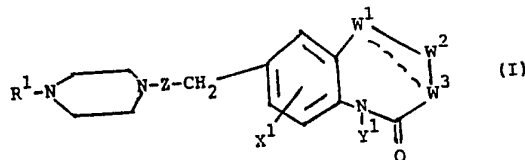
PFIZER INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIPSICÓTICOS DE HETERO-  
ARIL-PIPERAZINA"

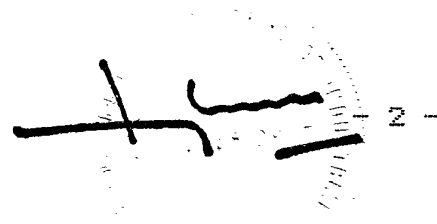
=====

RESUMO

O presente invento diz respeito a um processo para a  
preparação de compostos com a fórmula (I):

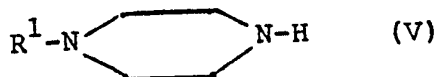


e de composições farmacêuticas que os contêm, em que  $W^1$  é  $CR^2R^3$ ,  $W^2$  é  $CR^4R^5$ ,  $W^3$  é  $CR^6R^7$ , e um de entre  $W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  pode estar ausente, e em que a linha interrompida que se estende de  $W^1$  a  $W^3$  representa uma dupla ligação facultativa entre ou  $W^1$  e  $W^2$  ou  $W^2$  e  $W^3$ , caso esse em que dois de entre  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  estão ausentes; e em que  $X^1$  é hidrogénio, halogénio,  $(C_1-C_4)$ alquilo,  $(C_1-C_4)$ alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo, ou pentafluoroetilo, ou  $X^1$  forma um anel heterocíclico com  $Y^1$ ;  $Y^1$  é hidrogénio,  $(C_1-C_4)$ alquilo, fenilo ou fenilo substituído, em que o referido fenilo substituído é substituído com um ou mais substituintes que são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste

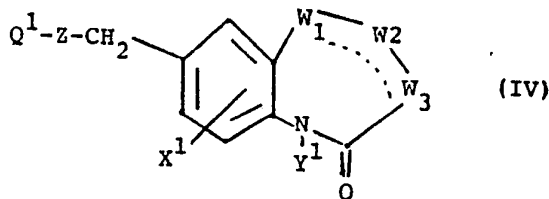


em halogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou pentafluorometilo, ou Y<sup>1</sup> forma um anel heterocíclico com X<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> é um heterocilo benzo-condensado contendo azoto; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são, por exemplo; e Z é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo ramificado, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Estes compostos são úteis no tratamento da psicose e ansiedade.

O referido processo consiste na reacção de um composto com a fórmula (V):



com um composto com a fórmula (IV):

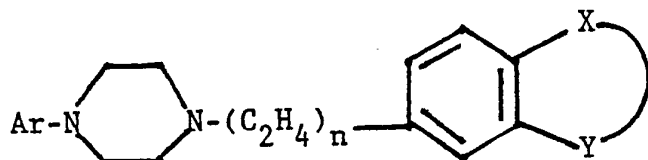


em que Q<sup>1</sup> é um grupo separável apropriado.

11

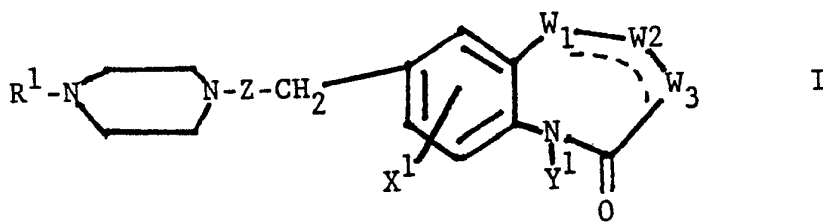
O presente invento é dirigido a novos compostos de piperazina heteroarilica com a fórmula I, indicada mais abaixo, que apresentam actividade neuroléptica e são úteis no tratamento da psicose e da ansiedade.

São conhecidos outros compostos úteis no tratamento de perturbações psicóticas. Por exemplo, o Requerimento da Patente Europeia 0281309 refere que os compostos com a fórmula



em que Ar, n, X e Y são tal como foram definidos nesse requerimento, são úteis no tratamento de perturbações psicóticas. Contudo, os novos compostos do presente invento, apresentam uma actividade neuroléptica substancialmente superior à desses compostos conhecidos.

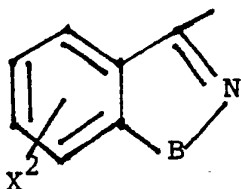
O presente invento relaciona-se com compostos com a fórmula



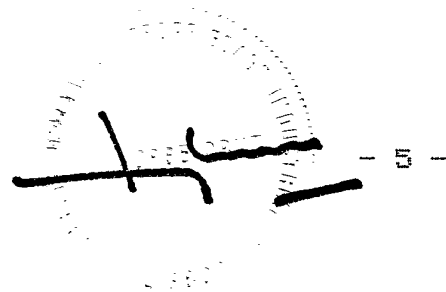
em que  $W^1$  é  $CR^2R^3$ ,  $W^2$  é  $CR^4R^5$ ,  $W^3$  é  $CR^6R^7$ , e um de entre  $W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  pode estar ausente, e em que a linha tracejada que se estende de  $W^1$  a  $W^3$  representa uma dupla ligação facultativa entre ou  $W^1$  e  $W^2$  ou  $W^2$  e  $W^3$ , caso esse em que dois de entre  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$

e  $R^7$  estão ausentes; e em que  $X^1$  é hidrogénio, halogénio,  $(C_1-C_4)$ -alquilo,  $(C_1-C_4)$  alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo, ou pentafluoroetilo, ou  $X^1$  forma um anel heterocíclico com  $Y^1$ ;  $Y^1$  é hidrogénio,  $(C_1-C_4)$  alquilo, fenilo ou fenilo substituído, em que o referido fenilo substituído é substituído com um ou mais substituintes que são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em halogénio,  $(C_1-C_4)$  alquilo, nitro, ciano,  $(C_1-C_4)$  alcoxi, trifluorometilo ou pentafluoroetilo, ou  $Y^1$  forma um anel heterocíclico com  $X^1$ ;

$R^1$  é



em que B é seleccionado de entre o grupo consistindo em S, O e  $NV^2$ ;  $X^2$  é hidrogénio, halogénio,  $(C_1-C_4)$  alquilo,  $(C_1-C_4)$  alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou pentafluoroetilo, ou  $X^2$  forma um anel heterocíclico com  $Y^2$ ;  $Y^2$  é hidrogénio,  $(C_1-C_4)$  alquilo, fenilo ou fenilo substituído, em que o referido fenilo substituído é substituído com um ou mais substituintes que são seleccionados independentemente de entre o grupo consistindo em halogénio,  $(C_1-C_4)$  alquilo,  $(C_1-C_4)$  alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou pentafluoro etilo, ou  $Y^2$  forma um anel heterocíclico com  $X^2$ ;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são seleccionados independentemente de entre o grupo consistindo em hidrogénio e alquilo inferior, ou quaisquer dois de entre  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais estão ligados formam um anel  $(C_3-C_7)$  carbocíclico saturado ou não saturado; e Z é  $(C_1-C_6)$  alquilo,  $(C_1-C_6)$  alquilo ramificado,  $(C_1-C_6)$  alquenilo ou  $(C_1-C_6)$  alquenilo ramificado.



O presente invento também se relaciona com sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a fórmula I. Esses sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados pelos respectivos sais de ácido acético, málico, cítrico, fumárico, sulfúrico, clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfônico tal como metanessulfônico e p-toluenessulfônico, e ácidos afins.

Os compostos do invento preferidos são:

Clorohidreto hemihidrato de 6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolinona,

Clorohidreto hidrato de 4(R,S)-metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolinona,

Clorohidreto hidrato de 4S-metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolinona,

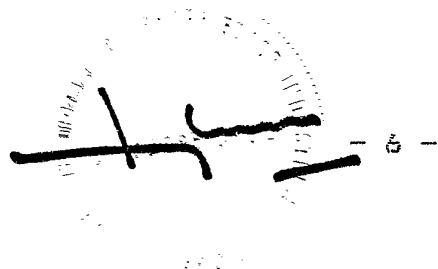
Clorohidreto hidrato de 4R-metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolinona,

Quarterhidrato de 7-cloro-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolinona,

6-(3-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-4-metil-2(1H)-quinolinona,

7-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)-etil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-ona,

1-etil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-quinolina, e



4,4-dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolina.

Os compostos específicos do invento são:

6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-trifluorometil-2(1H)-quinolina,

Clorohidreto hidrato de 7-cloro-4-metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona,

6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-2(1H)-quinolinona,

6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-3,4-dimetil-2(1H)-quinolinona,

6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-2(1H)-quinolinona,

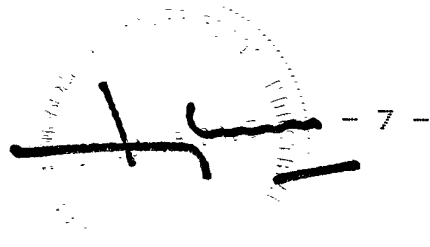
6'-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-spiro[ciclopentane-1,4'-quinoline]-2'-ona,

6'-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-spiro[ciclopropane-1,4'-quinoline]-2'-ona,

6-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-quinolinona,

6-(2-(4-(5-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-quinolinona,

7-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-8-cloro-2H-1-benzazepin-2-ona, e



7-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,3,4,5-tetra-  
hidro-5,5-dimetil-2H-1-benzazepin-2-ona.

Os compostos com a fórmula I podem ter centros ópticos podendo assim ocorrer com diferentes configurações estereoquímicas. O invento inclui todos os estereoisómeros desses compostos com a fórmula I, incluindo suas misturas racêmicas.

O invento também se relaciona com composições farmacêuticas para administração a um ser humano que compreendem um composto com a fórmula I ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Os referidos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem mas não são limitados pelos que foram atrás indicados.

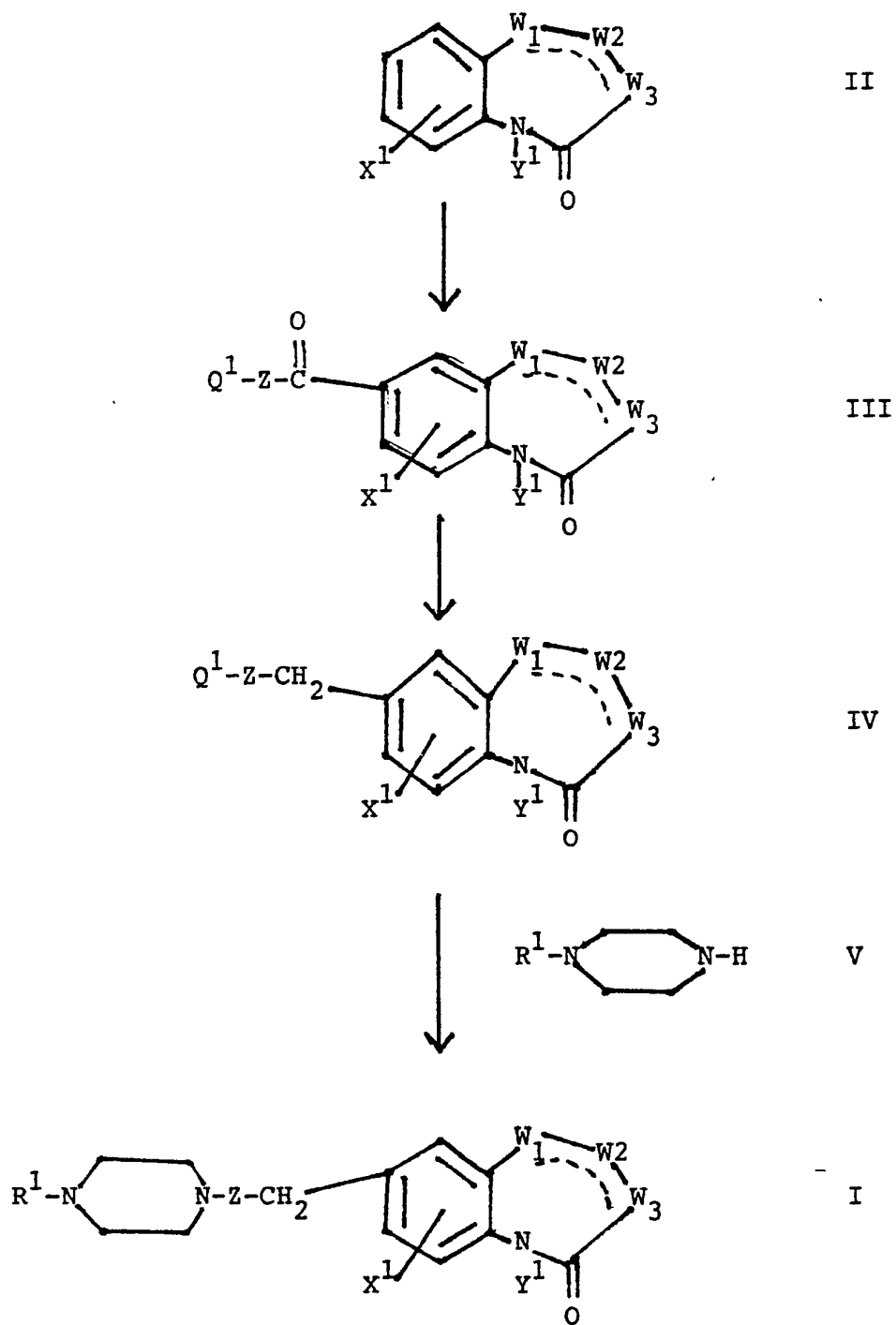
O invento relaciona-se ainda com um método para evitar ou tratar quadros patológicos humanos tais como a psicose e a ansiedade, compreendendo a administração a um indivíduo necessitando desse tratamento ou dessa prevenção de um composto com a fórmula I numa quantidade eficaz para tratar ou evitar essa perturbação.

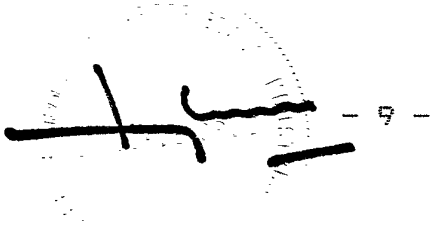
O esquema de reacções 1 mais abaixo ilustra a preparação de compostos com a fórmula I. O esquema de reacções 2 mais abaixo ilustra dois métodos para preparação de compostos com a fórmula II, sendo o material de partida indicado no esquema 1.



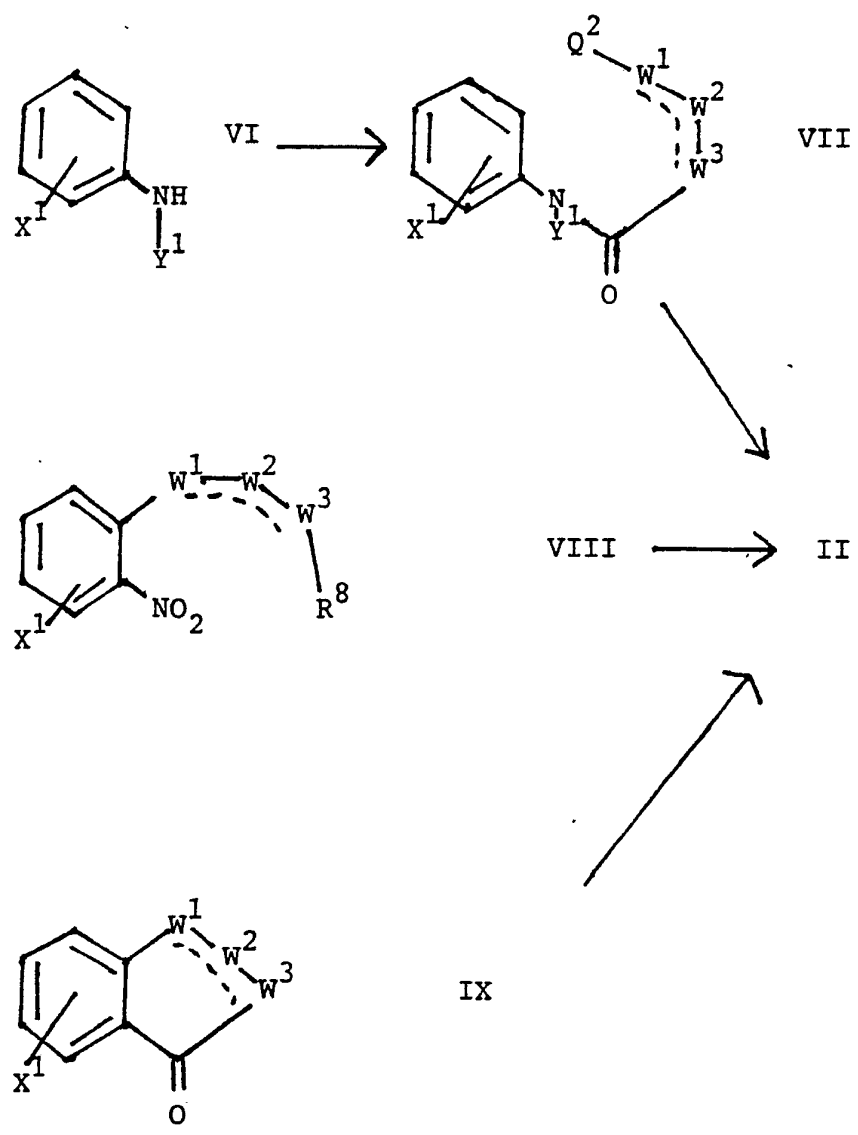
~~SECRET~~

Esquema 1





Esquema 2



Compostos com a fórmula I, em que  $R^1$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  e  $Z$  são tal como foram definidos anteriormente, podem ser preparados fazendo reagir piperazinas com a fórmula V, em que  $R^1$  é tal como foi definido anteriormente, como compostos com a fórmula IV, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  e  $Z$  são tal como foram definidos anteriormente e  $Q^1$  é um halogênio (por exemplo, F, Br, Cl, I) ou outro grupo separável apropriado (por exemplo,  $CH_3SO_3$ , p-toluenessulfonilo). A reacção é geralmente realizada num solvente polar tal como um álcool inferior, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, ou cetona metil isobutílica, e na presença de uma base terciária fraca tal como trietilamina ou de uma base inorgânica tal como carbonato de sódio ou de potássio. Uma quantidade catalítica de iodeto de sódio ou de potássio pode ser utilizada para favorecer o grau de acabamento. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura variando entre cerca de  $0^\circ C$  e cerca de  $250^\circ C$ , e de preferência é conduzida sob temperatura de refluxo (ponto de ebulição) do solvente escolhido.

Os derivados da piperazina com a fórmula V podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica e, em particular, tal como foi descrito por Lowe et al. no Requerimento da Patente Europeia Bo. 0 281 309, em que um haleto de arilo ou de heteroarilo com a fórmula R-Hal (em que Hal é F, Cl, Br, I) é feito reagir num solvente inerte (por exemplo, diglima) a uma temperatura variando entre mais ou menos a temperatura ambiente e cerca da temperatura de refluxo do solvente seleccionado durante meia a cerca de 48 horas e de preferência durante cerca de 16-24 horas.

Compostos com a fórmula IV podem ser preparados a partir de compostos com a fórmula III, em que  $Q^1$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  e  $Z$  são tal como foram definidos anteriormente, por métodos disponíveis para os especialistas desta técnica e análogos aos descritos no requerimento da Patente Europeia No. 0 281 309.

Assim, podem ser obtidos compostos com a fórmula IV por redução de um composto com a fórmula III com um agente redutor tal como trietilsilano em ácido trifluoroacético.

Compostos com a fórmula III podem ser obtidos por reacção de um composto com a fórmula II, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$  e  $Y^1$  são tal como foram definidos anteriormente, com um ácido haloalcanoico ou um haleto haloalcanoico, em que o halogénio é seleccionado de entre o grupo consistindo em F, Cl, Br e I, utilizando, por exemplo, condições de Friedel-Crafts (por exemplo, tricloreto de alumínio em dissulfureto de carbono ou dicloreto de metileno sob uma atmosfera inerte) ou por meio de acilação num meio tal como ácido polifosfórico a uma temperatura variando entre mais ou menos a temperatura ambiente e cerca de  $100^\circ\text{C}$ .

A preparação dos compostos com a fórmula II usada no processo anterior pode ser realizada por vários métodos, tal como é descrito na bibliografia e como é indicado no esquema 2. Fazendo referência ao esquema 2, uma amina arilo com a fórmula VI, em que  $X^1$  e  $Y^1$  são tal como foram definidos anteriormente, pode ser convertida, usando métodos conhecidos na técnica, numa arilamida com a fórmula VII, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$  e  $Y^1$  são tal como foram definidos anteriormente e  $Q^2$  é definido como  $Q^1$  anteriormente, o qual pode então ser ciclizado para produzir um composto com a fórmula II.

Os compostos com a fórmula II, em que existe um dupla ligação carbono-carbono entre ou  $W^1$  e  $W^2$  ou  $W^2$  e  $W^3$  podem ser reduzidos usando métodos conhecidos tais como hidrogenação catalítica ou redução com metal magnésio em metanol a fim de produzir compostos com a fórmula II, em que a correspondente ligação entre ou  $W^1$  e  $W^2$  ou  $W^2$  e  $W^3$  é um ligação simples carbonocarbono.

Os compostos com a fórmula II, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  e  $X^1$  são tal como foram definidos anteriormente e  $Y^1$  é hidrogénio, podem ser alternativamente preparados por meio de outros métodos conhecidos, tal como é ilustrado no esquema 2. Por exemplo, podem ser preparados reduzindo e/ou ciclizando concomitantemente um composto com a fórmula VIII, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , e  $X^1$  são tal como foram definidos anteriormente e  $R^8$  é um nitrilo, um ácido carboxílico ou um carboxilato tal como éster metílico ou etílico. Podem também ser preparados a partir de compostos com a fórmula IX, em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , e  $X^1$  são tal como foram definidos anteriormente, usando métodos conhecidos tais como os rearranjos de Schmidt ou Beckmann.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a fórmula I são preparados de um modo convencional tratando uma solução ou suspensão da base livre, isto é um composto com a fórmula I, com cerca de um equivalente químico de um ácido farmacêuticamente aceitável. São utilizadas técnicas convencionais de concentração e de recristalização no isolamento dos sais.

A actividade neuroleptica dos presentes compostos pode ser demonstrada por métodos tendo como base processo padrão. Num método, ratos adultos machos Sprague-Dawley são prétratados com doses apropriadas do composto do teste por injeção subcutânea. Meia hora mais tarde todos os ratos são injectados intraperitonealmente com 1 mg/kg de clorohidreto de apomorfina dissolvido numa solução de ascorbato a 0,1%. Os ratos são avaliados quanto ao seu comportamento de acordo com a escala que se segue aos 5, 15, 25, 35 e 45 minutos após a injeção de apomorfina: 0 = alerta mas sem movimento, 1 = movimento à volta da gaiola, 2 = comportamento de fungar descontinuamente, 3 = fungar continuamente com movimentos orais descontínuos, e 4 = movimentos contínuos de

lamber e de mastigar.

A actividade neuroléptica dos compostos deste invento torna-os úteis para o tratamento de perturbações psicóticas em seres humanos. Por exemplo, estes compostos são úteis para o tratamento de perturbações psicóticas do tipo esquizofrénico e em particular os compostos são úteis para a desapareição ou melhoria de sintomas tais como ansiedade, agitação, agressividade excessiva, tensão e afastamento social ou emocional em doentes psicóticos.

Um composto neuroléptico com a fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado a um ser humano quer isoladamente quer em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis numa composição de acordo com a técnica farmacêutica padrão. O composto pode ser administrado oralmente ou parentéricamente. A administração parentérica inclui especialmente administração intravenosa e intramuscular. Adicionalmente, numa composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a relação entre os pesos do ingrediente activo e do veículo variará normalmente entre cerca de 1:6 e cerca de 2:1 e de preferência entre cerca de 1:4 e cerca de 1:1. Contudo, em qualquer dos casos, a relação escolhida dependerá de factores tais como a solubilidade do componente activo, a dosagem contemplada e a exacta via de administração.

Para utilização oral de um agente neuroléptico deste invento, o composto pode ser administrado, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas ou sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa. No caso de comprimidos para utilização oral, os veículos que podem ser usados incluem lactose e amido de milho, e podem ser adicionados agentes de lubrificação tais como estearato

de magnésio. Para administração oral sob a forma de cápsula, diluentes úteis são lactose e amido de milho seco. Quando são requeridas suspensões aquosas para utilização oral, o ingrediente activo pode ser combinado com agentes de emulsificação e de suspensão. Se desejado, podem ser adicionados certos agentes de aromatização e de adoçamento. Para utilização intramuscular e intravenosa, podem ser preparadas soluções estéreis do ingrediente activo e o pH das soluções deve ser ajustado e tamponado apropriadamente. Para utilização intravenosa a concentração total dos solutos deve ser controlada a fim de tornar a preparação isotónica.

Quando se usa um agente neuroléptico deste invento num ser humano para o tratamento de uma perturbação psicótica, a dosagem diária será normalmente determinada pelo médico assistente. Além disso, a dosagem variará de acordo com a idade, peso e resposta do doente individual assim como com a gravidade dos sintomas do doente. Contudo, em muitos casos uma quantidade eficaz para o tratamento de uma perturbação psicótica será uma dose diária variando entre cerca de 3 mg e cerca de 600 mg e de preferência entre cerca de 30 mg e cerca de 60 mg em doses simples ou divididas, oralmente ou parentéricamente. Nalguns casos, pode ser necessário utilizar doses para além destes limites.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem, mas não se limita aos seus detalhes.

Os compostos dos títulos dos exemplos 37 a 55 são compostos deste invento. Os compostos dos títulos dos exemplos 1 a 18 são compostos com a fórmula III anteriormente referida. Os compostos dos títulos dos exemplos 19 a 36 são compostos com a fórmula IV anteriormente referida. Os compostos dos títulos dos

exemplos 56 a 69 são compostos com a fórmula II anteriormente referida.

Exemplo 1

6-(Cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-  
quinolinona (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>)

---

Sob azoto uma mistura de 5,2 ml (0,065 mol) de cloreto de cloroacetilo e 41,4 g (0,31 mol) de tricloreto de alumínio em 200 ml de dissulfureto de carbono foi agitada enquanto se adicionavam 7,36 g (0,05 mol) de 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona durante um periodo de 5 minutos. Após mais um periodo de 15 minutos, a mistura foi submetida a refluxo durante 2 horas, tratada com outros 20 ml (0,25 mol) de cloreto de cloroacetilo e submetida de novo a refluxo durante 3 horas. A mistura da reacção foi arrefecida até 25°C, o dissulfureto de carbono foi decantado e o óleo castanho viscoso foi vertido cuidadosamente para 500 g de água/gelo. Após agitação durante 30 minutos, os sólidos precipitados foram filtrados, lavados bem com água e secos ao ar para dar origem a 10,75 g de um sólido esbranquiçado, (96%), p.f. 215-218°C (dec.); MS (%) 223(9), 174(100), NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,0-2,35 (m, 2H), 2,45-2,8 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 2H), 10,0 (br s, 1H).

As 6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinonas dos Exemplos 2-16 foram preparadas por meio de um processo semelhante ao do Exemplo 1.



Exemplo 2

1-Etil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 98%, p.f. 158-161°C.

Exemplo 3

4(R,S)-Metil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{12}H_{12}ClNO_2$ , 48%, p.f. 183-184°C.

Exemplo 4

4R-Metil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{12}H_{12}ClNO_2$ , 87%, p.f. 187-190°C,  $[\alpha]^{25}_D + 2,1^\circ$   
(C=1, acetona).

Exemplo 5

4S-Metil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{12}H_{12}ClNO_2$ , 92%, p.f. 187-190°C,  $[\alpha]^{25}_D - 5,9^\circ$   
(C=1, acetona).

Exemplo 6

3-Metil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{12}H_{12}ClNO_2$ , 96%, p.f. 216-221°C.

Exemplo 7

7-Metil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{12}H_{12}ClNO_2$ , 91%, p.f. 196-199°C.

Exemplo 8

3,3-Dimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 97%, p.f. 204-206°C.

Exemplo 9

4,4-Dimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 98%, p.f. 175-177°C.

Exemplo 10

4,7-Dimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

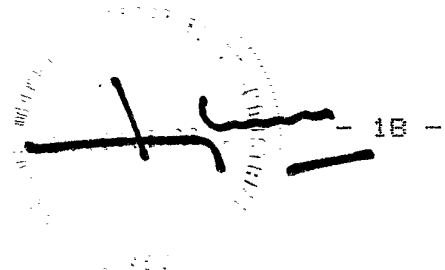
$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 92%, p.f. 184-186°C.

Exemplo 11

1,4-Dimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 88%, p.f. 122-124°C.



Exemplo 12

1,3,3-Trimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{14}H_{16}ClNO_2$ , 94%, óleo.

Exemplo 13

4,4,7-Trimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{14}H_{16}ClNO_2$ , 95%, p.f. 176-179°C.

Exemplo 14

7-Cloro-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

$C_{11}H_9Cl_2NO_2$ , 58%, 208-211°C.

Exemplo 15

7-Cloro-4,4-dimetil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-  
quinolinona

---

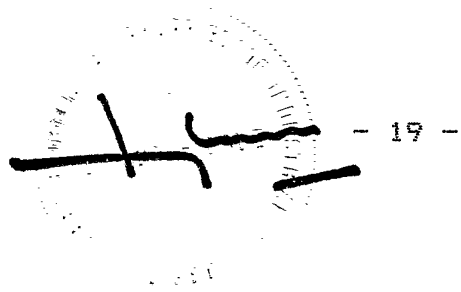
$C_{13}H_{13}Cl_2NO_2$ , 57%, p.f. 153-156°C.

Exemplo 16

7-Cloro-1-etil-6-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-  
quinolinona

---

$C_{13}H_{14}Cl_2NO_2$ , 60%, p.f. 109-111°C.



Exemplo 17

6-(3-Cloropropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-quinolinona

---

O composto do título foi preparado por meio de um processo semelhante ao do Exemplo 1, mas substituindo cloreto de cloroacetilo com cloreto de 3-cloropropionilo.

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ , 96%, p.f. 134-136°C.

Exemplo 18

7-Cloroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

---

O composto do título foi preparado a partir de 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona por meio de um processo semelhante ao do Exemplo 1.

Exemplo 19

6-(2-Cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

Sob azoto, uma mistura de 6,71 g do composto do título do Exemplo 1 e 23 ml (0,30 mol) de ácido trifluoroacético foi tratada gota a gota com 11,0 ml (0,069 mol) de trietilsilano. Após 72 horas a 25°C a solução castanho escuro foi vertida lentamente sobre 200 ml de gelo, agitada durante 30 minutos e filtrada. Os sólidos foram lavados bem com água e secos para dar origem a um produto de cor escura, 5,42 g (86%), p.f. 148-153°C (dec.);

MS (%) 211(10), 209(34), 160(100), 132(45); RMN ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ )  
2,0-2,3 (m, 2H), 2,4-2,75 (m, 4H), 3,4 (t, 2H), 6,40 (d, 1H),  
6,6-6,8 (m, 2H), 9,7 (br s, 1H).

Por meio de um processo semelhante ao do Exemplo 19,  
foram preparadas 6-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quino-  
linonas substituídas com "R".

Exemplo "R"	Fórmula Molecular	p-f. °C	Rendimento %	MS(%) [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>
20	1-etilo C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO	55-58	94	
21	4(R,S)metilo C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO	176-178	87	
22	4R-metilo C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO	176-178	84	/+8,9° c=1, acetona
23	4S-metilo C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO	176-178	88	/-8,5° c=1, acetona
24	3-metilo C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO	136-140	70	
25	7-metilo C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO	233-234	57	
26	3,3-dimetilo C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO	136-138	78	
27	4,4-dimetilo C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO	175-178	61	
28	4,7-dimetilo C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO	178-180	69	
29	1,4-dimetilo C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO	77-79	83	
30	1,3,3-tri- metilo C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO	óleo	84	251(77), 202(100)/
31	4,4,7-tri- metilo C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO	203-207	86	
32	7-cloro C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO	238-240	63	
33	7-cloro-4,- 4-dimetilo C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO	194-196	85	
34	7-cloro-1- etilo C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO	94-97	52	

Exemplo 35

6-(3-cloropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-  
quinolinona

---

Usando um processo semelhante ao do Exemplo 19, foi preparado o composto do título reduzindo 6-(3-cloropropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-quinolinona,  $C_{13}H_{16}ClNO$ , 70%, p.f. 92-94°C.

Exemplo 36

7-(2-Cloroetil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

---

Usando um processo semelhante ao do Exemplo 19, foi preparado o composto do título reduzindo 7-cloroacetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona,  $C_{12}H_{14}ClNO$ , óleo, 83%.

Exemplo 37

Clorohidreto hemihidrato de 6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

Sob azoto uma mistura de 1,097 g (5,0 mmol) de 1-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazina, 1,05 g (5,0 mmol) de 6-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona, 1,06 g (10,0 mmol) de carbonato de sódio, 0,083 g (0,5 mmol) de iodeto de potássio e 35 ml de cetona metil isobutilica (MIBK) foi aquecida a 90°C durante 18 horas. Após arrefecimento até 25°C, a mistura foi filtrada, os

sólidos foram lavados com mais 100 ml de MIBK e os filtrados combinados foram concentrados in vacuo até se obter um sólido cor de laranja. Após cromatografia sobre gel de sílica (malha 230-400, 45x160 mm), eluição com acetato de etilo, as frações do produto foram combinadas e concentradas in vacuo, diluídas em 15 ml de dicloreto de metileno e tratadas com éter etílico saturado com cloreto de hidrogênio para dar origem a um sólido amarelo, 0,280 g (13%), p.f. 285-288°C; MS (%) 392(1), 232(100), 177, 160; Anal. para  $C_{22}H_{24}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ : C 60,33, H 5,98, N 12,79. Encontrados: C 59,98, H 5,84, N 12,64.

Usando um processo semelhante ao do Exemplo 37, foram preparadas as 6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinonas dos exemplos 38-52.

Exemplo 38

1-Etil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

70%, p.f. 94°C, MS(%): 420(1), 232(100).

Exemplo 39

4(R,S)-Metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

37%, p.f. 241-243°C, Anal. para  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 59,92, H, 6,34, N, 12,15. Encontrados: C, 59,87, H, 6,39, N, 11,88.



Exemplo 40

4R-Metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

77%, p.f. 246°C; Anal. para  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 59,92, H, 6,34, N, 12,15. Encontrados: C, 60,24, H, 6,27, N, 11,88.

Exemplo 41

4S-Metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

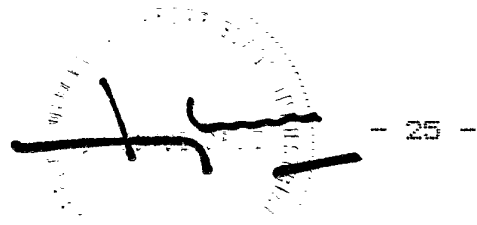
78%, p.f. 246-248°C; Anal. para  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 59,92, H, 6,34, N, 12,15. Encontrados: C, 59,66, H, 6,45, N, 11,78.

Exemplo 42

3-Metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

59%, p.f. 190-192°C; Anal. para  $C_{23}H_{26}N_4OS$ : C, 67,95, H, 6,45, N, 13,78. Encontrados: C, 67,73, H, 6,47, N, 13,33.



Exemplo 43

7-Metil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

24%, p.f. 200°C (dec.); Anal. para  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot 1/2H_2O$ : C, 66,48, H, 6,55, N, 13,48. Encontrados: C, 66,88, H, 6,33, N, 13,45.

Exemplo 44

3,3-Dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

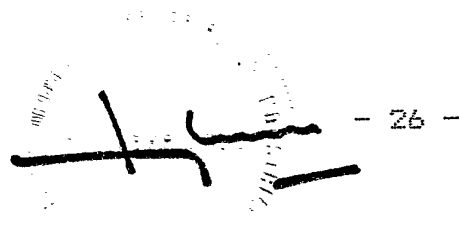
59%, p.f. 195-198°C; Anal. para  $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot 1/2H_2O$ : C, 67,10, H, 6,80, N, 13,04. Encontrados: C, 66,92, H, 6,75, N, 12,81.

Exemplo 45

4,4-Dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

78%, p.f. 264°C (dec.); Anal. para  $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 60,68, H, 6,58, N, 11,79. Encontrados: C, 60,33, H, 6,35, N, 11,47.



Exemplo 46

4,7-Dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

38%, p.f. 189-191°C; Anal. para  $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot 1/4H_2O$ : C, 67,81, H, 6,76, N, 13,18. Encontrados: C, 67,98, H, 6,78, N, 13,01;

Exemplo 47

1,4-Dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

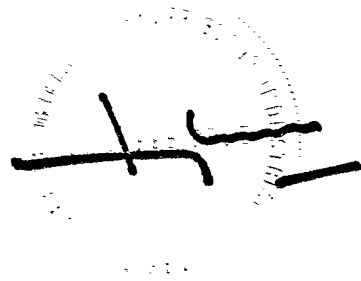
47%, p.f. 251-252°C (dec.): Anal. para  $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl$ : C, 63,01, H, 6,40, N, 12,26. Encontrados: C, 62,65, H, 6,24, N, 11,87.

Exemplo 48

1,3,3-Trimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

44%, p.f. 259-263°C; Anal. para  $C_{25}H_{30}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$ : C, 62,94, H, 6,69, N, 11,74. Encontrados: C, 62,95, H, 6,51, N, 11,60.



Exemplo 49

4,4,7-Trimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

56%, p.f. 257°C (dec.); Anal. para  $C_{25}H_{30}N_4OS \cdot HCl$ : C, 61,39, H, 6,80, N, 11,46. Encontrados: C, 61,59, H, 6,61, N, 11,10.

Exemplo 50

7-Cloro-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

52%, p.f. 212-215°C; Anal. para  $C_{22}H_{23}ClN_4OS \cdot 1/4H_2O$ : C, 61,24, H, 5,49, N, 12,99. Encontrados: C, 61,30, H, 5,43, N, 12,72.

Exemplo 51

7-Cloro-4,4-dimetil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

56%, p.f. 290-292°C; Anal. para  $C_{24}H_{27}ClN_4OS \cdot HCl$ : C, 58,65, H, 5,74, N, 11,40. Encontrados: C, 58,29, H, 5,69, N, 11,25.

Exemplo 52

7-Cloro-1-etil-6-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)-etil)-1,2,3,4 tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

61%, p.f. 281°C (dec.); Anal. para  $C_{24}H_{27}ClN_4OS \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ :  
C, 58,12, H, 5,79, N, 11,30. Encontrados: C, 58,06, H, 5,63, N,  
10,97.

Exemplo 53

6-(3-(4-(1,2-Benzisotiazol-3-il)piperazinil)propil)-  
1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-2(1H)-quinolinona

---

O composto do título foi preparado de um modo semelhan-  
te ao do Exemplo 37. 79%, p.f. 156-157°C, Anal. para  $C_{24}H_{29}N_4OS$ :  
C, 68,54, H, 6,71, N, 13,32. Encontrados: C, 68,36, H, 6,64, N,  
13,30.

Exemplo 54

7-(2-(4-(1,2-Benzisotiazol-3-il)-piperazinil)etil)-1,-  
3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

---

O composto do título foi preparado por meio de um  
processo semelhante ao do Exemplo 37. 23%, p.f. 173-174,5°C.

Exemplo 55

7-(2-(4-(1,2-Benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-1,-  
3,4,5-tetrahidro-1-metil-2H-1-benzazepin-2-ona

---

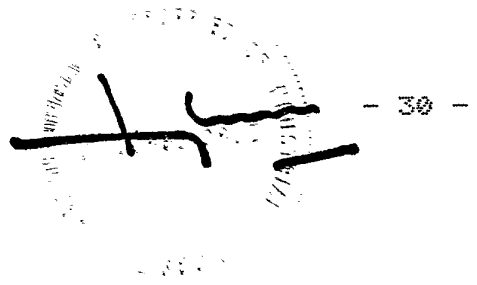
Sob azoto, hidreto de sódio (20 mg, 0,5 mmol, 60% de óleo disperso) foi lavado ficando sem óleo com pentano e foi disposto em camadas com 6 ml de dimetilformamida. Numa porção, 155 mg (0,38 mmol) de 7-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (o composto do título do Exemplo 54) foram adicionados e a agitação foi mantida durante 0,5 hora a 25°C. Adicionou-se então à solução iodeto de metilo (162 mg, 1,14 mmol) e a agitação foi mantida durante a noite. Depois de ser vertido sobre 60 ml de água/gelo, o produto foi extraído com 40 ml de acetato de etilo o qual foi lavado com água (2 x 50 ml), seco com sulfato de sódio e concentrado até se obter um óleo, 54 mg. A cromatografia (32-63 microns de gel de sílica) fazendo-se a eluição com 2% de metanol em dicloreto de metileno proporcionou a base livre pura, 46 mg (29%).

Exemplo 56

1,2,3,4-Tetrahidro-4(R,S)-metil-2(1H)-quinolinona

---

O composto do título foi preparado de acordo com o método de R. Brettle and S.M. Shibib, J. Chem. Soc., Part I, 2912-2919, (1981). Assim, 2-hidroxi-4-metilquinolina (Aldrich) em metanol foi reduzida com metal magnésio, sólido branco, 47%, p.f. 98-101°C (p.f. lit. 97-98°C).



Exemplo 57

4,7-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-4(R,S)-metil-2(1H)-quinolina

---

O composto do título foi preparado de um modo semelhante ao do Exemplo 56, p.f. 117-118,5°C, 42%, MS(%): 175 (60, M<sup>+</sup>), 160(100).

De acordo com o processo de A. Krasta et al., European Patente Application 0 130 795, foram preparadas as 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinonas substituídas com "R" dos Exemplos 58-60:

<u>Exemplo</u>	<u>"R"</u>	<u>p.f.</u> <u>(°C)</u>	<u>Rendimento</u> <u>(%)</u>
58	4,4-dimetilo	97-101	85
59	4,4,7-trimetilo	115-118	34
60	7-cloro-4,- 4-dimetilo	168-171	50

De acordo com o método de D.W. Robertson, et al (J. Med. Chem., 29(10), 1832-1840 (1986), 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona (dihidrocarbostril) foi convertida nas 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinonas substituídas com "R" dos Exemplos 61-62.

Exemplo	"R"	p.f. (°C)	Rendimento (%)	RMN
61	3,3-dimetilo	154-156	49	
62	1,3,3-tri- metilo	óleo	44	<sup>1</sup> H-RMN(300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> ): 1,15 (s, 6H), 2,7 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (t, 1H)

Exemplo 63

7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

A uma solução de 6,58 g (28,9 mmole) de ácido 4-cloro-2-nitrocínâmico (preparado de acordo com o método de G.R. Pettit and A. B: Neill, Can. J. Chem., 42, 1764-1768 (1964)), em 150 ml de etanol e 4 ml de ácido acético adicionou-se 1 volume de colher de chá de níquel de Raney e a mistura foi hidrogenada a 40-50 psi/25°C durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de uma camada de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado até se obter um sólido cru. O sólido foi triturado com acetato de etilo e filtrado para dar origem ao produto sob a forma de um sólido branco, 4.06 g (77%, p.f. 184-186°C, MS(%): 183(33, M<sup>+2</sup>), 181 + (100, M ).



Exemplo 64

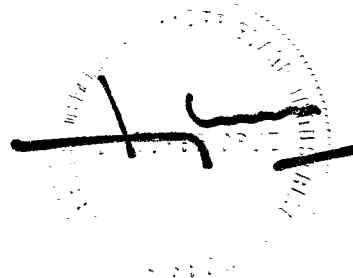
7-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

O composto do título foi preparado de acordo com o método de T. Kametani, H. Nemoto and S. Takano, Chem. Pharm. Bull., 16(2), 367-370 (1968) p.f. 158-160°C (p.f. lit. 160-161°C).

Exemplo 65

1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

O composto do título foi preparado agitando 11,3 mmol de 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona em 85 ml de dimetilformamida seca com 12,1 mmol de terc-butóxido de potássio durante duas horas a 25°C, e adicionando então 12,1 mmol de iodeto de etilo e submetendo a refluxo durante 20 horas. O produto foi isolado vertendo a mistura da reacção sobre água/gelo (cerca de 200 ml), agitando até o gelo fundir, extraíndo com éter dietílico e secando os extractos orgânicos sobre sulfato de magnésio. O resíduo obtido por concentração dos extractos orgânicos foi cromatografado (gel de sílica de malha 230-400, 75% hexano: 25% acetato de etilo). O produto obtido foi um óleo, 56%.



Exemplo 66

7-Cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

O composto do título foi preparado de um modo semelhante ao do Exemplo 65, mas usando 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona (o composto do título do Exemplo 63) em vez de 1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona. O produto obtido foi um óleo, 28%.

Exemplo 67

1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

O composto do título foi preparado a partir de 1,2,3,4-tetrahidro-4(R,S)-metil-2(1H)-quinolinona de um modo semelhante ao do Exemplo 65, mas usando iodeto de metilo em vez de iodeto de etilo e usando terc-butóxido de potássio como a base. O produto assim obtido foi um óleo (52%, MS(%): 175(100, M<sup>+</sup>), 160(95), 132(87)).

Exemplo 68

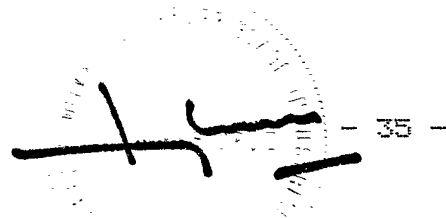
4(S)-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

O ácido 3-fenilbutírico (Aldrich Chem Co.) foi separado de acordo com o método de A. Weidler e G. Bergson (Acta Chem. Scand., 1964, 18(6), 1484-1486) nos seus enantiômeros correspondentes:

ácido 3S-(+)-fenilbutírico (óleo,  $[\alpha]_{25}^D +50,7^\circ$  (c=1, benzeno) e ácido 3R-(-)-fenilbutírico (óleo,  $[\alpha]_{25}^D -49,4^\circ$  (c=1, benzeno)).

Ácido polifosfórico (132 g, Aldrich) foi préaquecido até 100°C numa proveta aberta e adicionou-se ácido 3(S)-(+)-fenilbutírico (13,2 g, 80,4 mmol). Após 3 horas de agitação mecânica a 100°C a mistura foi arrefecida até aproximadamente 50°C e vertida sobre 600 ml de água/gelo. O óleo resultante foi extraído com acetato de etilo, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado até se obter um óleo cor de laranja escuro, 11,2 g. A destilação a 94°C/1,3 mm de mercúrio deu origem a 3(S)-metil-1-indanona pura (6,77 g, 58%,  $[\alpha]_{25}^D +15,9^\circ$  (c=1, acetona)), tal como foi referido por H.J. Hansen, Helv. Chem. Acta, 1979, 62(4), 1120-1128. Do mesmo modo, a ciclização de ácido 3R-(-)-fenilbutírico (14,9 g) em 149 g de ácido polifosfórico deu origem, após destilação, a 3R-metil-1-indanona pura (9,52 g, 72%,  $[\alpha]_{25}^D -16,7^\circ$  (c=1, acetona)).

De acordo com um processo em J. Org. Chem., 1958, 23, 1330, 3(S)-(+)-metil-1-indanona (6,7 g, 45,8 mmol) em 100 g de ácido polifosfórico foi tratada com azida de sódio (3,12 g, 48,1 mmol) em pequenas porções durante um período de 30 minutos, sendo aquecida até 50°C com agitação mecânica contínua durante a noite. A mistura da reacção amarela viscosa foi arrefecida até 25°C, vertida sobre 600 ml de água/gelo e tornada alcalina com hidróxido de sódio 2 normal (até pH 8-9). Este foi extraído com dicloreto de metileno, os extractos orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio e cloreto de sódio saturados, e finalmente secos com sulfato de magnésio e concentrados até se obter um resíduo, 6,7 g. A cromatografia (gel de sílica 230-400, 60% de hexano: 40% de acetato de etilo) proporcionou 4(S)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona pura sob a forma de um sólido branco, 3,2 g (43%, p.f. 92-94°C,  $[\alpha]_{25}^D -38,8^\circ$  (c=1, acetona)).



Exemplo 69

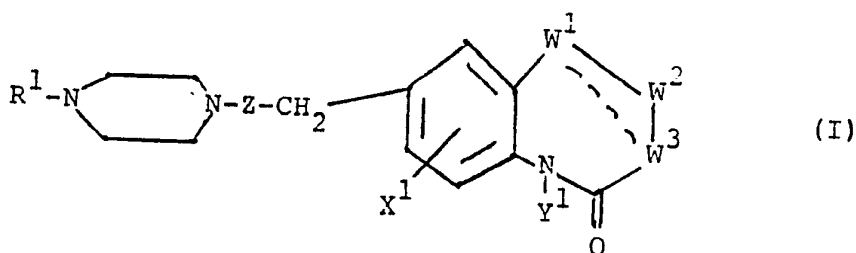
4(R)-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-2(1H)-quinolinona

---

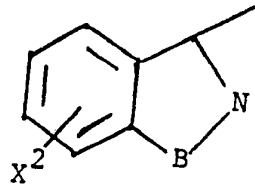
O composto do título foi preparado de um modo semelhante ao do Exemplo 68, p.f. 93-96°C,  $[\alpha]_D^{25} + 36,9^\circ$ , (c=1, acetona).

REIVINDICAÇÕES

10. Processo para a produção de compostos tendo a fórmula



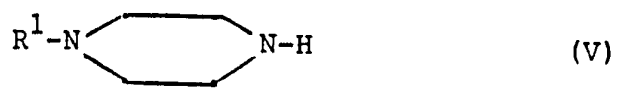
em que  $W^1$  é  $CR^2R^3$ ,  $W^2$  é  $CR^4R^5$ ,  $W^3$  é  $CR^6R^7$ , e um de entre  $W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  pode estar ausente, e em que a linha interrompida que se estende de  $W^1$  a  $W^3$  representa uma dupla ligação facultativa entre ou  $W^1$  e  $W^2$  ou  $W^2$  e  $W^3$ , caso esse em que dois de entre  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  estão ausentes; e em que  $X^1$  é hidrogénio, halogénio,  $(C_1-C_4)$ alquilo,  $(C_1-C_4)$ alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo, ou pentafluoroetilo, ou  $X^1$  forma um anel heterocíclico com  $Y^1$ ;  $Y^1$  é hidrogénio,  $(C_1-C_4)$ alquilo, fenilo ou fenilo substituído, em que o referido fenilo substituído é substituído com um ou mais substituintes que são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em halogénio,  $(C_1-C_4)$ alquilo,  $(C_1-C_4)$ alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou pentafluorometilo, ou  $Y^1$  forma um anel heterocíclico com  $X^1$ ;



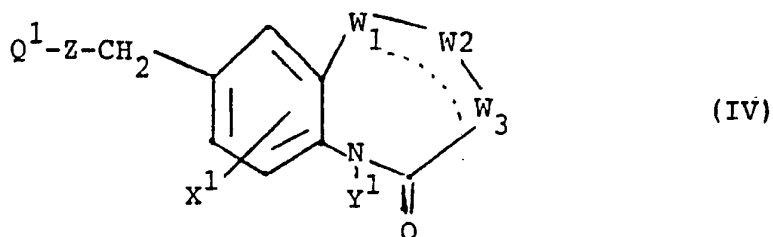
em que B é seleccionado de entre o grupo consistindo em S, O e NY<sup>2</sup>; X<sup>2</sup> é hidrogénio, halogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou pentafluoroetilo, ou X<sup>2</sup> forma um anel heterocíclico com Y<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> é hidrogénio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, fenilo ou fenilo substituído, em que o referido fenilo substituído é substituído com um ou mais substituintes que são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em halogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluoroetilo, ou Y<sup>2</sup> forma um anel heterocíclico com X<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são independentemente seleccionados de entre o grupo consistindo em hidrogénio e alquilo inferior, ou quaisquer dois de entre R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> tomados em conjunto com o carbono ou carbonos aos quais estão ligados forma um anel carbocíclico (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) saturado ou não saturado; e Z é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno ramificado,

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

caracterizado por compreender a reacção de um composto com a fórmula



em que  $R^1$  é definido como anteriormente, com um composto com a fórmula



em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  e  $Z$  são tal como foram definidos anteriormente e  $Q^1$  é um grupo separável apropriado.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido grupo separável ser seleccionado de entre cloro, fluoro, bromo, iodo,  $CH_3SO_3$  e p-toluenossulfonilo.

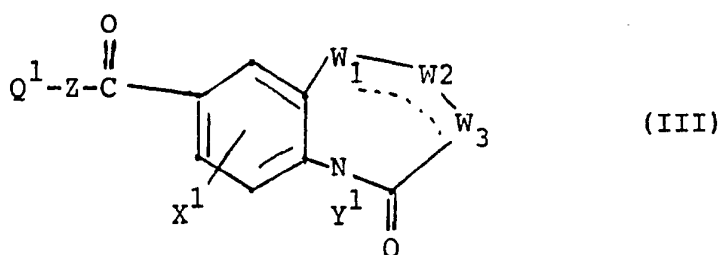
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado por a reacção ser realizada num solvente polar e na presença de uma base fraca.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido solvente ser seleccionado de entre um álcool inferior, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo e metilisobutilcetona, e a referida base fraca ser seleccionada de entre trietilamina e bases inorgânicas tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado por a reacção ser realizada a uma temperatura variando entre cerca de  $0^\circ C$  e cerca de  $250^\circ C$ .

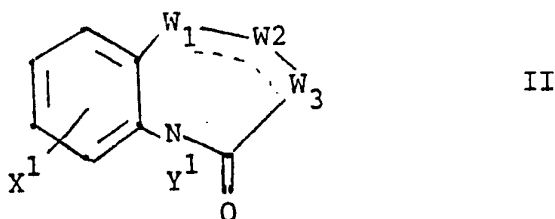
6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a reacção ser realizada sob temperatura de refluxo do solvente escolhido.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizado por o referido composto com a fórmula IV ser obtido por redução de um composto com a fórmula



8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o agente redutor ser trietilsilano em ácido trifluoroacético.

9a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-8, caracterizado por o referido composto com a fórmula III ser obtido por reacção de um composto com a fórmula



em que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $X^1$  e  $Y^1$  são tal como foram definidos na reivindicação 1, com um ácido haloalcanoico ou com um haleto de



haloalcanoilo, em que as porções "halo" do referido ácido haloalcanoico e de haleto de haloalcanoilo são seleccionados de entre fluoro, cloro, bromo e iodo, e o referido haleto é seleccionado de entre fluoreto, cloreto, brometo e iodeto.

102. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a reacção do referido composto com a fórmula II com o referido ácido haloalcanoico ou haleto de haloalcanoilo ser conduzida usando condições de Friedel-Crafts (por exemplo tricloreto de alumínio em dissulfureto de carbono ou dicloreto de metileno sob uma atmosfera inerte), ou por meio de acilação num meio tal como ácido polifosfórico.

Lisboa, 5 de Julho de 1990



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA