

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.391

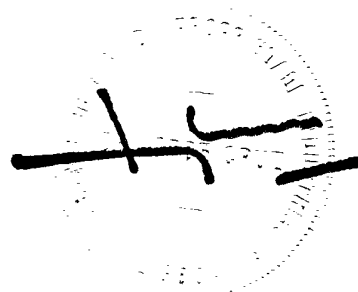
REQUERENTE: SANOFI, sociedade anónima, francesa, industrial
com sede em 40 Avenue George V, 75008 Paris
França

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS FENIL-
ETANOLAMINOMETILTETRALINAS"

INVENTORES: ROBERTO CECCHI e UMBERTO GUZZI

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

França em 29 de Dezembro de 1989 sob o No.89 17465 e em
Munique como Patente Europeia, em 26 de Novembro de 1990
sob o No.90 403342.0



SANOFI

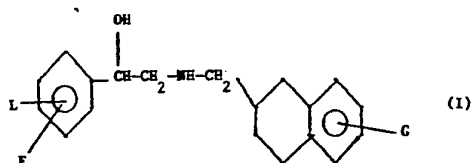
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS FENILETANOLAMINOMETILTE-
TRALINAS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novas feniletanolaminometiltetralinas tendo a fórmula (I) seguinte:

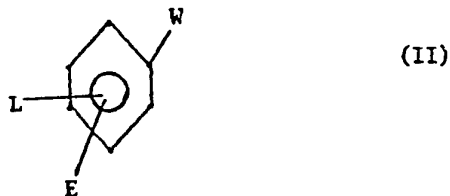


em que E representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, um grupo (C₁-C₄)alcoxi, um grupo fenilo, um grupo nitro, um átomo de halogénio, ou um grupo trifluorometilo; L representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, fenilo, (C₁-C₄)alcoxi, um grupo nitro ou um átomo de halogénio; ou E e L, em conjunto, representam um grupo -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; e G representa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxilo ou um grupo OG', onde G' representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituído

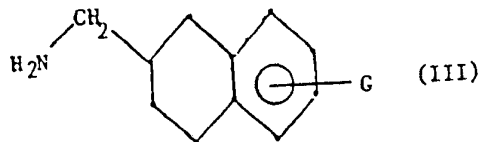
ou substituído por um grupo hidróxi, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxycarbonilo, carboxi, ou (C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcenoilo, e de seus sais.

Os novos compostos são activos como moduladores da motricidade intestinal. São também activos no controlo da pressão intraocular elevada. O invento refere-se também a um processo para a preparação de intermediários úteis neste processo.

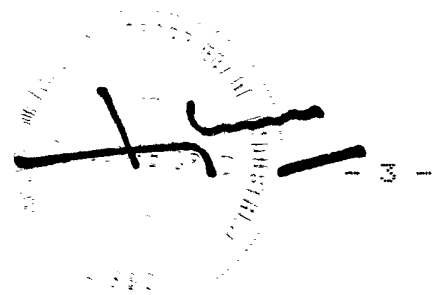
O referido processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto da fórmula (II):



em que E e L têm os significados indicados anteriormente e o radical -W representa, por exemplo, oxirânico, com um composto da fórmula (III):

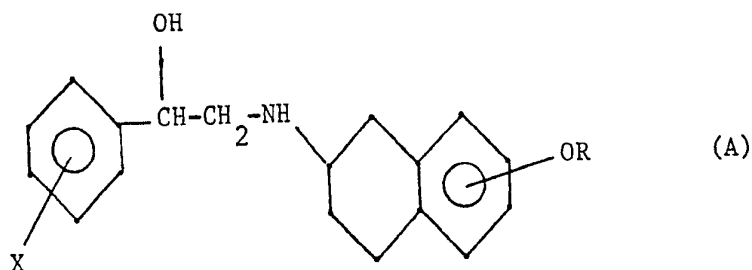


em que G tem o significado indicado anteriormente.



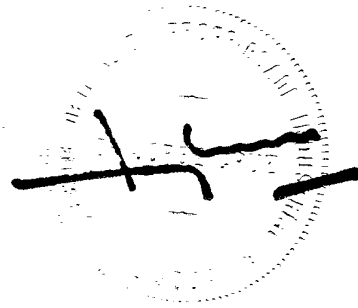
O presente invento refere-se a novas feniletanolamino-
metiltetralinas, a um processo para a preparação destes compos-
tos, aos intermediários neste processo e às composições farmacêu-
ticas que contêm as referidas feniletanolaminometiltetralinas na
medida em que são princípios activos.

A Patente Europeia No. 211.721 descreve as feniletanol-
aminotetralinas substituídas no ciclo aromático da tetralina, da
fórmula (A) que se segue



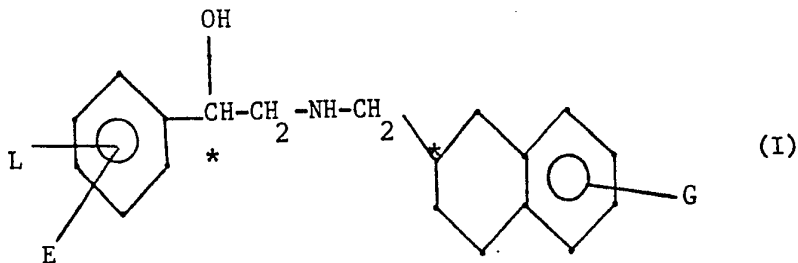
em que X representa hidrogénio, halogénio, um grupo trifluorome-
tilo, ou um grupo alquilo inferior e R representa hidrogénio ou
um grupo metilo não substituído ou substituído por um grupo
carboxi ou alcóxicarbonilo, tendo propriedades farmacológicas
muito interessantes. Entre outras propriedades, os compostos (A)
são indicados como moduladores da motricidade intestinal e
uterina.

Verificou-se actualmente que compostos, que diferem dos
compostos conhecidos essencialmente pela presença de um grupo
metileno (-CH₂-) entre o núcleo tetralínico e o grupo amino, têm



uma actividade sobre a motricidade intestinal que é superior ou é pelo menos igual à das feniletanolaminotetralinas correspondentes, associada a uma maior selectividade em relação ao intestino.

Assim, o presente invento refere-se, sob um dos seus aspectos, às feniletanolaminometiltetralinas tendo a fórmula (I) que se segue



em que

- E representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, um grupo (C₁-C₄)alcoxi, um grupo fenilo, um grupo nitro, um átomo de halogénio, ou um grupo trifluorometilo.
- L representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, fenilo, (C₁-C₄)alcoxi, um grupo nitro ou um átomo de halogénio, ou
- E e L, em conjunto, representam um grupo -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, e
- G representa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxi ou um grupo OG, onde G representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituído ou substituído por um grupo hidroxi, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxicarbonilo, carboxi, ou

(C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcanoilo, e seus sais.

Na presente descrição:

- a expressão "(C₁-C₄)alquilo", indica um radical monovalente de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, que pode conter 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo ou terc-butilo;
- a expressão "(C₁-C₄)alcoxi" indica um radical alcoxi de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi ou terc-butoxi;
- a expressão "(C₃-C₇)cicloalquilo" indica um radical monovalente de um hidrocarboneto cíclico saturado incluindo 3 a 7 átomos de carbono, como os radicais ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilo substituído por um ou dois grupos metilo ou por um grupo etilo, ou os radicais ciclohexilo, metilciclohexilo ou cicloheptilo;
- a expressão "(C₂-C₄)alcanoilo" identifica um radical acíclico de um ácido carboxílico alifático saturado contendo 2 a 4 átomos de carbono, ou seja os radicais acetilo, propionilo, 2-metilpropionilo e butirroilo;
- a expressão "halogénico" compreende os quatro halogénios: fluoro, cloro, bromo, iodo, sendo os três primeiros particularmente preferidos;
- as expressões "tetralina", "tetralínico" e "tetralona" referem-se ao núcleo 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Os sais dos compostos da fórmula (I) de acordo com o presente invento compreendem tanto os sais de adição com ácidos minerais ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como o clorohidrato, bromohidrato, sulfato, hidrogenossulfato,



hidrogenofosfato, citrato, maleato, tratrato, fumarato, gluconato, metanessulfonato, 2-naftalenessulfonato, etc., como os sais que permitem uma separação ou uma cristalização conveniente dos compostos da fórmula (I), tais como o picrato, oxalato ou os sais de adição de ácidos ópticamente activos, por exemplo os ácidos canforsulfónicos e os ácidos mandélicos ou mandélicos substituídos.

Além disso, quando o composto da fórmula (I) possui um grupo carboxi livre, os sais compreendem também os sais com bases minerais, de preferência as bases de metais alcalinos tais como sódio ou potássio, ou com bases orgânicas, como o trometanol.

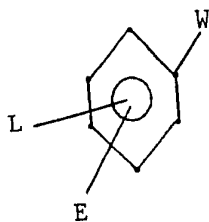
Na fórmula (I) anteriormente referida os dois átomos de carbono assimétricos são marcados com um asterisco. Todos os compostos da fórmula (I) podem pois existir sob a forma de pelo menos quatro estereoisómeros diferentes, (R,R), (R,S), (S,S), e (S,R). Os estereoisómeros ópticamente puros, assim como as misturas dos dois, três ou quatro isómeros, numa proporção qualquer, fazem parte do presente invento. Podem estar presentes outros centros de assimetria nos radicais E, L e G. Do mesmo modo, os estereoisómeros provenientes da presença destes centros quirais e as suas misturas fazem parte deste invento.

Para a expressão da actividade farmacológica a configuração preferida do átomo de carbono quiral da cadeia etanolamínica é de qualquer modo a configuração absoluta R. Os compostos da fórmula (I) em que E, L e G são tal como foram definidos anteriormente e o átomo de carbono quiral da cadeia etanolamínica tem a configuração absoluta R, representam assim um grupo preferidos de compostos de acordo com o invento.

Compostos preferidos do presente invento compreendem os compostos da fórmula (I) em que E e L são tal como foram definidos anteriormente e G representa hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo -OG' em que G' representa um grupo (C₁-C₄) alquilo não substituído ou substituído por hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, carboxilo, (C₁-C₄) alcóxicarbonilo ou (C₃-C₇) cicloalquilo, e seus sais.

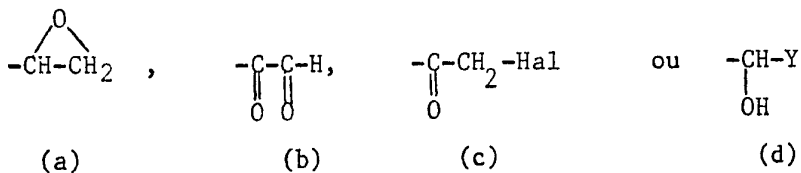
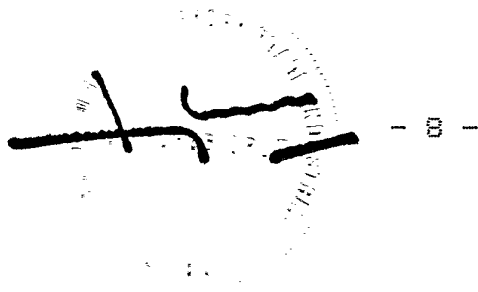
Compostos do presente invento particularmente vantajosos compreendem os compostos da fórmula (I) em que E é hidrogénio, um grupo (C₁-C₄) alquilo, um átomo de halogénio, L é hidrogénio e G representa hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo -OG' em que G' representa um grupo (C₁-C₄) alquilo não substituído ou substituído por carboxilo ou por (C₁-C₄) alcóxicarbonilo, e seus sais.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados tratando um composto da fórmula (II)

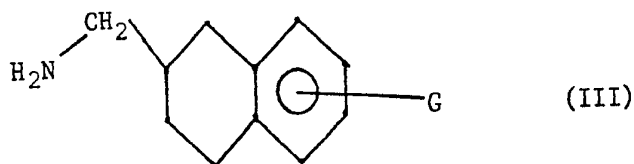


(II)

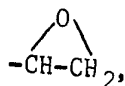
em que E e L têm os significados indicados anteriormente e o radical -W representa um dos grupos que se seguem



em que Hal representa cloro, bromo ou iodo e Y representa um grupo -COOH ou um derivado funcional deste; com um composto da fórmula (III)



em que G tem o significado indicado anteriormente, e, quando -W é diferente de



tratando o produto assim obtido com um agente redutor apropriado.

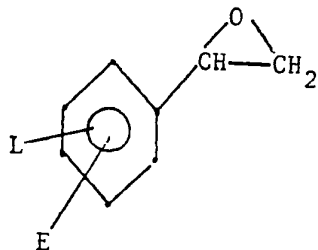
Mais particularmente, a reacção entre os compostos da fórmula (II) e o derivado 2-aminometiltetralinico (III) é

realizada de acordo com métodos operatórios e em condições diferentes que são essencialmente função do produto de partida da fórmula (II) utilizado e que dependem especialmente do significado do grupo -W.

Estes modos operatórios são tratados detalhadamente mais abaixo e foram designados como Métodos (a) a (d).

Método (a)

De acordo com este modo operatório, a abertura do epóxido da fórmula (IIa)

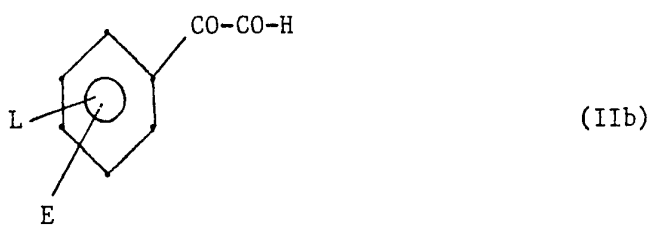


(IIa)

pela amina (III) é conduzida num solvente orgânico tal como um álcool inferior como metanol, etanol e isopropanol, dimetilsulfóxido, um éter linear ou cíclico, ou uma amida com a dimetilformamida ou a dimetilacetamida, utilizando quantidades pelo menos equimoleculares dos reagentes, mas de preferência um excesso da amina (III). A temperatura da reacção varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente escolhido. Um agente básico tal como a trietilamina, o hidróxido de sódio ou o acetato de sódio podem ser utilizados convenientemente.

Método (b)

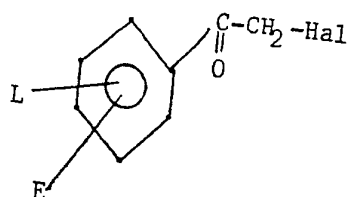
Na reacção que compreende a condensação do fenilgloxal da fórmula (IIb)



com a amina (III) e a redução do produto obtido, o modo operativo preferido prevê que as duas reacções sejam conduzidas simultaneamente fazendo reagir os compostos (IIb) e (III) na presença de um agente redutor apropriado. Se a amina da fórmula (III) e o fenilgloxal da fórmula (IIb) não contiverem um grupo sensível à redução, a reacção é facilmente realizada por hidrogenação catalítica na presença, por exemplo, de dióxido de platina ou de níquel de Raney e num solvente alcoólico, tal como metanol ou etanol, à pressão atmosférica ou sob pressão. De acordo com um outro modo operativo para esta reacção utiliza-se um hidreto de um metal alcalino, por exemplo borohidreto de sódio, num solvente alcoólico tal como o etanol, de preferência a uma baixa temperatura.

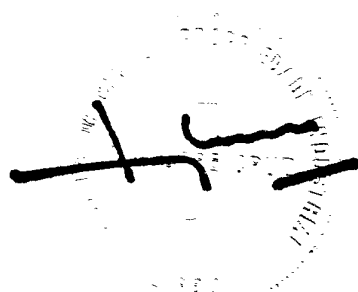
Método (c)

De acordo com um outro método operativo os compostos da fórmula (I) são obtidos por reacção entre a amina da fórmula (III) e uma alfa-haloacetofenona da fórmula (IIc)



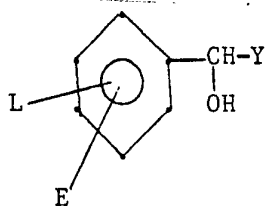
(IIc)

num solvente inerte tal como um éter linear ou cíclico, um álcool inferior tal como metanol, etanol ou isopropanol, um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou benzeno, um hidrocarboneto alifático halogenado como o clorofórmio ou um nitrilo como o acetonitrilo. Esta reacção de substituição nucleófila é conduzida vantajosamente à temperatura ambiente ou com frio. A redução do produto assim obtido pode ser efectuada de acordo com as técnicas conhecidas, por exemplo por hidrogenação na presença de um catalisador tal como paládio sobre carbono, níquel de Raney, ou dióxido de platina, na presença de um solvente alcoólico, tal como metanol ou etanol, de preferência a uma temperatura baixa; ou por acção de hidreto de lítio e de alumínio em éter etílico ou tetrahydrofurano ou, ainda, por acção de um alcóxido de alumínio, tal como o isopropóxido de alumínio, num solvente tal como isopropanol, de preferência sob refluxo, ou enfim por acção de NaCH_2BH_3 com $\text{pH} \sim 5$.



Método (d)

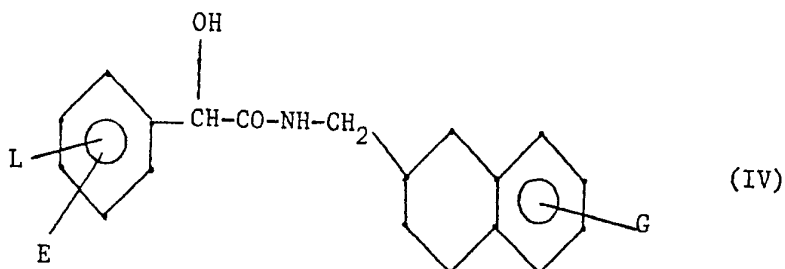
De acordo com um método operatório preferido, que representa um outro aspecto do presente invento, faz-se reagir a amina (III) com um composto da fórmula (IId)



(IId)

em que E, L e Y são tal como foram definidos anteriormente. Como derivado funcional do grupo -COOH pode-se utilizar cloreto, anidrido, anidridos mixtos, ésteres activos ou ácido livre convenientemente activado, por exemplo com a dicitclohexilcarbodiimida (DCCI) ou com o hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris-(dimetilamino)fosfónio (BOP). A reacção entre o composto da fórmula (IId) anteriormente referida e a aminometiltetralina (III) é conduzida num solvente orgânico, aprótico, apolar ou de preferência polar, tal como a dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloreto de metileno, benzeno, tolueno, eventualmente na presença de um aceitador de protões, tal como as aminas terciárias alifáticas, nomeadamente a trietilamina.

A mandelamida da fórmula (IV)



assim obtida pode ser directamente submetida a uma redução do grupo amido em grupo metileneamino.

O passo de redução é efectuado por exemplo, pela acção de um hidreto tal como o hidreto de lítio e de alumínio, ou de diborano, nomeadamente dum reagente gerando o diborano tal como o complexo entre o borano e o sulfureto de dimetilo, aqui a seguir designado borano-sulfureto de metilo". A reacção é conduzida num solvente orgânico tal como o tetrahydrofurano e o composto da fórmula (I) é isolado de acordo com as técnicas conhecidas. No caso da redução de uma mandelamida da fórmula (IV) na qual G é um grupo -OG' em que G' representa um grupo alquilo substituído por um grupo carboxi eventualmente salificado ou por um grupo (C₁-C₄)=alcoxicarbonilo, utilizando o borano-sulfureto de metilo e operando a uma baixa temperatura (10-25°C) pode-se obter a redução selectiva do grupo amido.

Em geral, quando o produto desejado da fórmula (I) anteriormente referido contém um ou vários grupos sensíveis à redução, é conveniente utilizar como produto de partida (II) um composto da fórmula (IIa) ou escolher agentes redutores ou condições de reacção particulares conhecidas na bibliografia que permitam obter, pelo menos de preferência, a redução selectiva da

cadeia entre o grupo amino e o ciclo benzânico, com formação da cadeia desejada $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$ sem alteração dos outros grupos.

De acordo com um outro método operatório para a preparação dos compostos da fórmula (I) em que G é um grupo $-\text{OG}'$, prepara-se o composto correspondente (I) em que G é um grupo hidroxilo, pelo método geral descrito anteriormente, e, em seguida, transforma-se esse composto no produto desejado por alquilação em O ou por acilação em O de acordo com os processos convencionais que prevêm a reacção do composto da fórmula (I) em que G é um grupo hidroxilo com um agente de alquilação ou de acilação da fórmula $\text{G}'-\text{D}$ em que G' é tal como foi definido anteriormente e D é um grupo facilmente eliminável. Este método operatório é mesmo preferível quando G é um grupo OG' em que G' representa um grupo (C_1-C_4) alquilo substituído por um grupo carboxi ou (C_1-C_4) alcóxicarbonilo; ou um grupo (C_2-C_4) alcanoilo.

A alquilação em O por exemplo, pode ser conduzida utilizando um halogeneto de (C_1-C_4) alquilo eventualmente substituído, tal como cloreto, iodeto ou, de preferência, brometo, em presença de um agente de condensação básico.

A alquilação em O é conduzida num solvente orgânico polar aprótico tal como a acetona, os ésteres tais como o acetato de etilo, ou os éteres, de preferência cíclicos, tais como tetrahydrofurano ou dioxano. Como agente de condensação básico pode-se utilizar os carbonatos alcalinos ou alcalino terrosos, tais como carbonatos de sódio, potássio ou de cálcio ou as aminas terciárias alifáticas, tal como a trietilamina.

A reacção de acilação em O pela acção dos halogenetos de ácidos (C_2-C_4) alcanoicos, pode ser efectuada num meio de

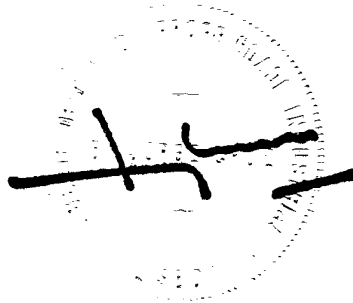
reaççõo aquoso ou não aquoso, por exemplo em cetonas aquosas como a acetona aquosa, em ésteres como o acetato de etilo, em hidrocarbonetos halogenados como o cloreto de metileno, em amidas como a dimetilformamida, em nitrilos como o acetonitrilo ou em misturas de dois ou de vários desses solventes. A temperatura varia entre -50 e +50°C, de preferência entre -20 e +30°C, e de preferência opera-se na presença de um aceitador de prótões fixando o ácido halogenídrico que se forma a partir da reacçõo. Como aceitadores de prótões, podem citar-se as aminas terciárias, como por exemplo a trietilamina, a dimetilanelina ou a 4-dimetilaminopiridina, e bases inorgânicas, como por exemplo o carbonato de sódio ou de potássio ou o carbonato de cálcio.

A acilação pode ser igualmente conduzida utilizando os ácidos carboxílicos eles próprios a título de agentes acilantes.

Neste caso, opera-se vantajosamente na presença de um agente de condensação, como por exemplo uma carbodiimida, tal como a DCCI, de um composto carbonilado, tal como o carbonildiimidazole, ou um sal de isoxazólio tal como o perclorato de N-etile-5-fenilisoxazólio.

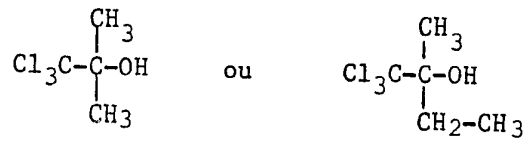
Pode igualmente efectuar-se a acilação em O com outros derivados tais como, por exemplo, um éster activado, um anidrido simétrico ou um anidrido mixto. As reacções de acilação, nas quais intervêm ácidos livres ou os seus derivados supracitados, são realizadas vantajosamente num meio de reacção anidro, por exemplo o cloreto de metileno, tetrahydrofurano, dimetilformamida ou acetonitrilo.

Em casos particulares, podem fácilmente encarar-se métodos alternativos para introdução dos grupos G', fazendo esses métodos parte da química convencional. Os compostos (I), em que



G' é um grupo alquilo substituído por um carboxilo, podem ser facilmente preparados, por exemplo, por saponificação dos ésteres correspondentes.

Os compostos da fórmula (I) em que G é um grupo OG' ou G' é um grupo 1-metil-1-(C₁-C₄) alcóxicarbonil-etilo ou 1-etil-1-(C₁-C₄) alcóxicarbonil-etilo podem ser preparados por reacção dos compostos (I) correspondentes, em que -G é hidróxi, com um composto da fórmula



respectivamente, na presença de uma base, na presença de uma base, seguida por uma reacção com cloreto de tionilo em (C₁-C₄) álcool cujo éster se pretende (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1153).

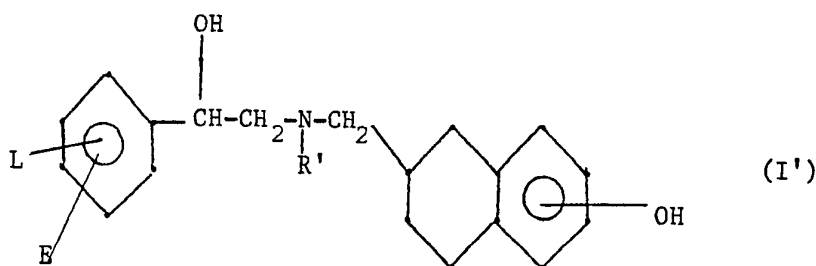
As reacções de alquilação em O ou de acilação em O podem ser conduzidas directamente sobre os compostos da fórmula (I) tendo um grupo hidróxi no ciclo aromático tetralínico, mas, para evitar a formação de produtos de alquilação em N ou de acilação em N protege-se de preferência o grupo amino com um grupo protector de N temporário R' antes se submeter os compostos (I) aos referidos processos. Os grupos protectores de N R' desejáveis são todos os grupos convencionais que são susceptíveis de ser eliminados por hidrogenação catalítica ou por hidrólise ácida suave, tais como o grupo benziloxicarbonilo, o grupo benziloxicarbonilo substituído no núcleo aromático, por exemplo por um grupo metóxi ou nitro, o grupo t-alcóxicarbonilo por exemplo o

terc-butoxicarbonilo (Boc), ou o terc-amiloxicarbonilo (Aoc); de preferência o grupo Boc é particularmente preferido.

A protecção em N pelo grupo R' é efectuada fazendo reagir os compostos da fórmula (I) em que B é hidroxilo com o reagente apropriado para a protecção dos grupos amino como foi descrito, por exemplo, por M. Bodanszky et al., Peptide Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1976, páginas 18 a 49, capítulos 3 a 6.

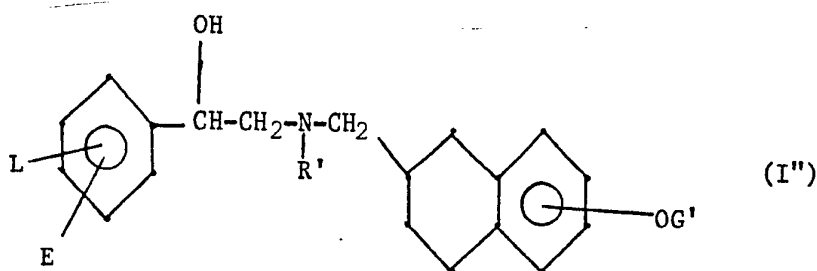
Os grupos Boc e Aoc, por exemplo, podem ser introduzidos por reacção com o di-terc-butil- e, respectivamente, o di-terc-amildicarbonato em meio básico e num solvente orgânico tal como o dioxano, tetrahydrofurano ou dimetilformamida. Os grupos benziloxicarbonilo e benziloxicarbonilo substituído podem ser introduzidos de acordo com o processo geral descrito por E.C. Horning, Organic Synthesis, vol. III, Wiley, New York, página 167.

Os compostos assim obtidos da fórmula (I')



em que E, L e R' são tal como foram definidos anteriormente, são submetidos à alquilação em O ou à acilação em O de acordo com processos convencionais descritos anteriormente e, em seguida, o

grupo protector de N, R', do composto assim obtido da fórmula (I'')

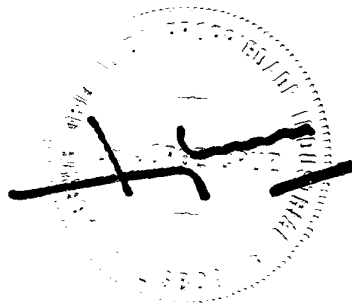


onde E, L, R' e G' são tal como foram definidos anteriormente, é eliminado.

A eliminação dos grupos protectores de N é efectuada por hidrogenação catalítica ou por hidrólise ácida suave de acordo com métodos bem conhecidos na bibliografia. Nomeadamente, os grupos Boc e Aoc são eliminados em condições ácidas, pela acção do ácido trifluoroacético. Os grupos benziloxycarbonilo e benziloxycarbonilo substituído são eliminados por hidrogenação catalítica, de preferência utilizando paládio sobre carbono como catalisador.

Quando se obtém um composto da fórmula (I'') em que -G' representa um grupo alquilo substituído por (C₁-C₄) alcoxicarbonilo, ele pode ser submetido a saponificação em meio básico antes ou após a desprotecção do grupo amino.

Os produtos (I) são isolados de acordo com métodos convencionais, de preferência sob a forma de um dos seus sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos que permitem uma separação ou uma cristalização conveniente dos compostos tal como



foi indicado mais acima, tais como ácido pícrico, ácido oxálico ou um ácido ópticamente activo, por exemplo um ácido mandélico ou mandélico substituído, ou um ácido canforsulfónico, ou com os ácidos minerais ou orgânicos que formam sais farmacêuticamente aceitáveis tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanessulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido maleico, fumárico, naftalenessulfónico.

A base livre pode ser libertada por neutralização e transformada num outro sal de adição de ácido ou, quando G é um grupo OG' ou G' é um grupo alquilo substituído por um carboxilo, num sal com um metal, nomeadamente alcalino, ou alcalino terroso tal como o sal de sódio ou de cálcio.

Os compostos da fórmula (I) que apresentam os dois únicos átomos de carbono assimétrico marcados por asteriscos podem existir sob quatro formas isoméricas diferentes. O processo do presente invento permite operar tanto sobre misturas racémicas como sobre isómeros ópticamente puros. Em particular, as reacções que formam o conjunto do processo, não modificam a estereoquímica dos compostos concernentes. Assim, partindo de um composto da fórmula (IIb) ou (IIc), que não tem centro quiral, ou de um composto da fórmula (IIa) ou (IId) sob forma racémica, e de um composto da fórmula (III) sob forma racémica, obtem-se uma mistura de isómeros, nomeadamente os isómeros (R,R), (S,S), (R,S) e (S,R).

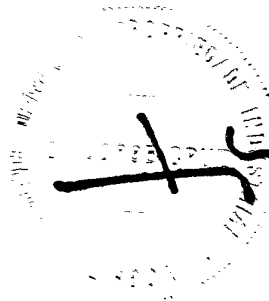
Do mesmo modo, utilizando um composto da fórmula (III) sob uma forma ópticamente pura, por exemplo tendo a configuração absoluta R, obtem-se uma mistura de dois únicos isómeros, ou seja o (R,R) e o (S,R). Neste último caso, utilizando-se assim um composto de partida da fórmula (IIa) ou (IId) sob forma ópticamente pura, podem-se obter os isómeros puros.

Quando se obtém uma mistura de quatro isómeros, ela pode ser separada em dois pares de enantiómeros (R,R)+(S,S) e (R,S)+(S,R), entre si diastereoisoméricos, por meio de técnicas convenientes como a cristalização fracionada num solvente apropriado, de preferência um álcool inferior, tal como o etanol, isopropanol, ou suas misturas. Cada par de enantiómeros pode ser separado em isómeros puros por exemplo por formação de sais diastereoisoméricos, ou por cromatografia sobre colunas quirais, ou por meio de outras técnicas convenientes.

Quando um dos compostos de partida se apresenta sob uma forma ópticamente activa, a mistura de dois diastereoisómeros assim obtida é separada em isómeros puros de acordo com as técnicas citadas anteriormente.

Os compostos de partida da fórmula (II) são produtos conhecidos ou de qualquer modo podem ser preparados de acordo com métodos convencionais descritos na bibliografia química. Por exemplo, os compostos da fórmula (IIa) podem ser obtidos por epoxidação dos derivados estirénicos correspondentes pelo oxigénio em presença de um catalisador de prata, ou por acção do metileto de dimetilsulfónio ou dimetilsulfoxénio sobre o benzaldeído substituído correspondente de acordo com o método descrito por E. Corey em J. Am. Chem. Soc., 1956, 87, 1353.

De acordo com um método de preparação preferido, pode obter-se um composto da fórmula (IIa) sob uma forma ópticamente activa por redução do ácido mandélico substituído tendo a configuração absoluta desejada para o átomo de carbono na posição alfa, no derivado glicólico correspondente, por esterificação do grupo alcoólico primário com um derivado funcional de um ácido sulfónico tal como o cloreto de tosilo ou de mesilo e, em seguida, por ciclização do composto assim obtido por tratamento com



uma base forte tal como um hidróxido alcalino em condições de reacção convencionalmente utilizadas para as substituições nucleófilas intramoleculares.

Os compostos da fórmula (IIb) são facilmente preparados por acção de um agente de oxidação, tal como o dióxido de selénio, sobre as acetofenonas correspondentes, na água ou num solvente orgânico tal como um éter cíclico, nomeadamente o dioxano ou tetrahydrofurano.

De acordo com um outro método operatório, os referidos compostos da fórmula (IIb) são preparados por acção do dimetil-sulfóxido sobre as haloacetofenonas da fórmula (IIc) tendo a mesma substituição no núcleo benzénico de acordo com o método descrito por N. Kornblum em J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 6562, ou ainda, a partir das alfadihaloacetofenonas correspondentes pela reacção descrita por F. Venier em C. R. Acad. Sci., 1968, 266, 1650.

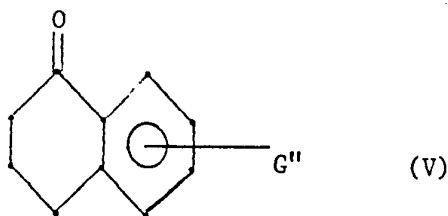
Os compostos de partida da fórmula (IIc) são facilmente obtidos por halogenação das cetonas correspondentes ou, em certos casos, por meio de uma reacção de Friedel-Crafts utilizando derivados benzénicos substituídos correspondentes e um halogeneto de um ácido haloacético. Emfim, os derivados funcionais dos ácidos mandélicos ou mandélicos substituídos da fórmula (IId) são preparados a partir dos ácidos correspondentes os quais, por seu lado, podem ser obtidos por hidrólise de mandelonitrilos. Estes últimos compostos podem ser preparados a partir seja do benzaldeído, substituído ou não, e do ácido cianídrico, seja do benzaldeído, substituído ou não, do cianeto de sódio e do bissulfito de sódio de acordo com métodos bem conhecidos na bibliografia química. Os ácidos mandélicos da fórmula (IId) obtidos sob forma racémica podem ser facilmente separados nos seus isómeros

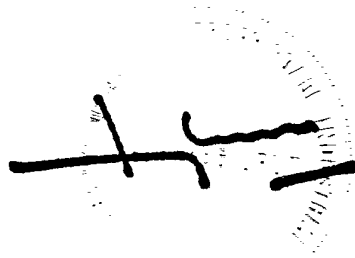
ópticamente puros por formação de sais diastereoisoméricos com bases orgânicas ópticamente activas apropriadas de acordo com os métodos e as técnicas convencionais.

Os compostos da fórmula (III) em que G representa um átomo de cloro, um grupo hidroxil ou um grupo OG', em que G' tem o significado indicado anteriormente, com excepção dos compostos da fórmula (III) em que G é um grupo metoxil na posição 7 ou 8, assim como os estereoisómeros ópticamente puros dos compostos da fórmula (III) em que G representa hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxil ou um grupo OG' onde G' tem o significado indicado anteriormente, e os seus sais eventuais, são produtos novos e representam os intermediários chave na preparação dos compostos (I). Os referidos produtos da fórmula (III) representam, consequentemente, um outro objectivo do presente invento.

Compostos da fórmula (III) preferidos compreendem os compostos da fórmula (III) em que G representa um grupo hidroxil ou um grupo OG' onde G' representa um grupo (C₁-C₄) alquilo substituído por um carboxilo ou por um (C₁-C₄) alcóxicarbonilo.

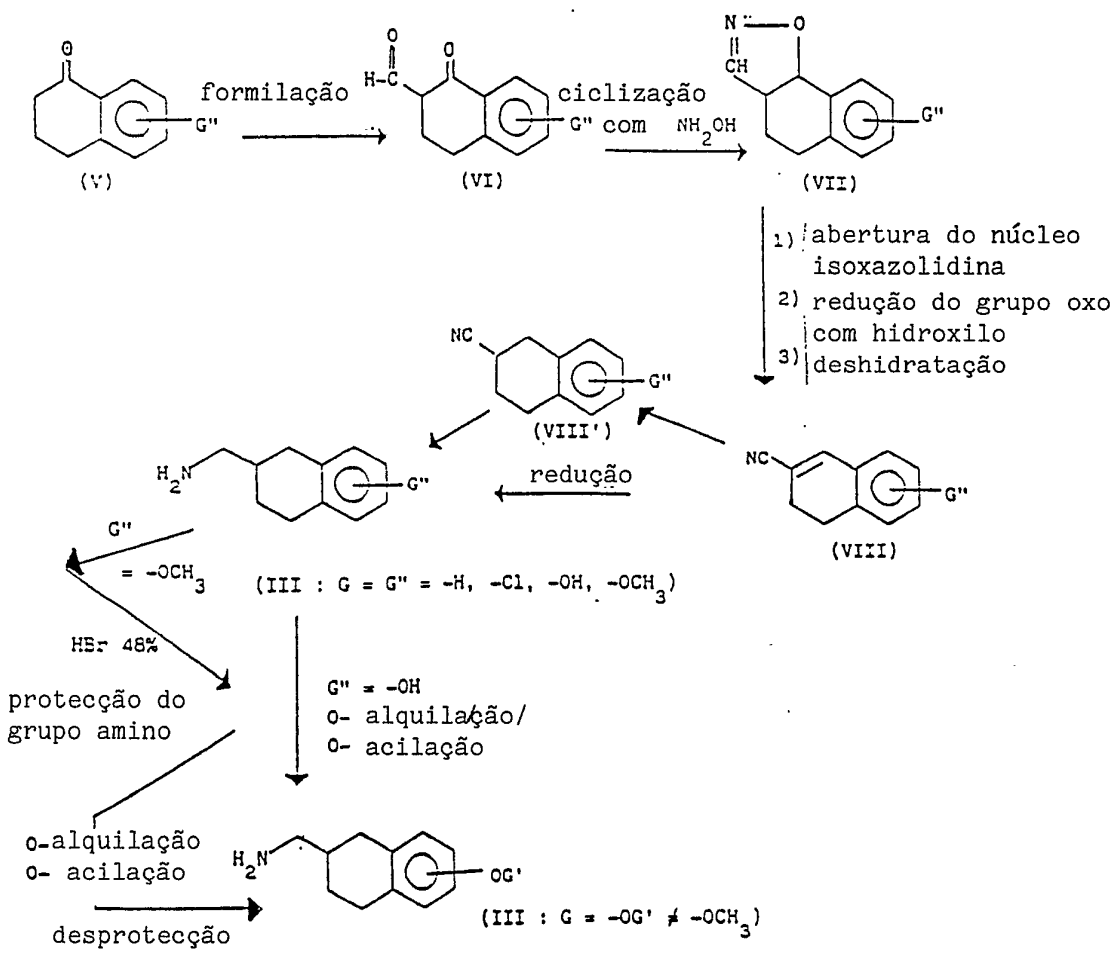
Os compostos da fórmula (III) podem ser preparados partindo de uma tetralona-1 da fórmula (V)

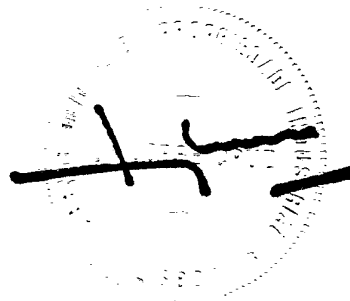




em que G" representa hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxí ou um grupo metoxi, de acordo com um método geral que é ilustrado no Esquema I que se segue

Esquema I





O método geral ilustrado no Esquema I prevê:

- (i) uma reacção de Claisen para a introdução de um grupo formilo na posição 2 da tetralona-1 (V), por reacção com um formiato de alquilo na presença de sódio,
- (ii) a reacção do composto (VI) assim obtido com a hidroxilamina com aquecimento num meio ácido,
- (iii) a abertura do ciclo isoxazolidinico do composto (VII) e a redução do grupo 1-oxo em 1-hidroxi (por exemplo, de acordo com o método descrito em Synthesis, 1981, 449),
- (iv) a desidratação do composto intermediário assim obtido, com um sistema desidratante tal como por exemplo POCl_3 /piridina, obtendo-se o composto (VIII), e
- (v) o tratamento do composto (VIII) com um agente redutor apropriado dando lugar ao composto correspondente da fórmula III onde $G = G'$ e representa hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo.

A redução do composto da fórmula (VIII) pode ser efectuada quer em dois passos, por exemplo primeiro com borohidreto de sódio e em seguida com hidreto de lítio e de alumínio ou hidreto de isobutilalumínio (DIBAL), quer num só passo, por exemplo directamente com hidreto de lítio e alumínio ou com o DIBAL. No primeiro caso pode-se isolar a 2-cianotetralina eventualmente substituída pelo grupo G' .

Os compostos da fórmula (III) em que G é um grupo OG' diferente de metoxi são pois preparados por alquilação em O ou por acilação em O do composto (III) onde $G = G' = \text{OH}$ de acordo com

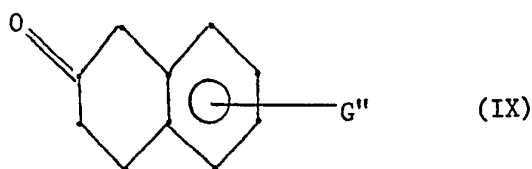
os métodos convencionais descritos anteriormente para a alquilação em O ou acilação em O dos compostos da fórmula (I), em que G é hidroxil. Também neste caso, a acilação em O ou a alquilação em O eventual do composto da fórmula (III) onde $G = G' = OH$ podem ser conduzidas de preferência com protecção prévia do grupo amino. Para esta protecção prévia, pode utilizar-se não sómente os grupos protectores de N, R', indicados anteriormente para a protecção do agrupamento -NH- dos compostos (I), mas também os grupos benzilo, benzhidrilo ou tritilo não substituídos ou substituídos no ciclo benzénico ou um dos ciclos benzénicos por um grupo metoxi ou nitro e o grupo 2,2,2-tricloroetilo ou formar derivados ftalimido. A desprotecção destes grupos protectores de N é efectuada de acordo com técnicas convencionais, nomeadamente por hidrogenação catalítica com paládio ou com hidróxido de paládio sobre carbono, no caso dos grupos benzilo, benzhidrilo e tritilo eventualmente substituídos ou do grupo 2,2,2-tricloroetilo e por tratamento com hidrazina no caso do grupo ftalimido. Os grupos tritilo e metoxitritilo podem ser assim eliminados por hidrólise suave, por exemplo no ácido fórmico a 50%.

Os compostos da fórmula (III), em que G é um grupo OH, podem igualmente ser preparados partindo de um composto da fórmula (V) onde G' é um grupo metoxi na mesma posição e submetendo os compostos (III) obtidos de acordo com o método geral do Esquema I a uma reacção de desmetilação com ácido bromídrico.

Além disso, os compostos da fórmula (III), em que G é um grupo OG' onde G' é etilo substituído por um grupo carboxi ou (C₁-C₄) alcóxicarbonilo, podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula (III) em que G é um grupo OG', onde G' é metilo substituído por um grupo carboxi, por protecção do grupo amino com um grupo Boc ou Aoc seguida pela reacção de Arndt-Eistert (Ber., 1935, 68, 200) que prevê a

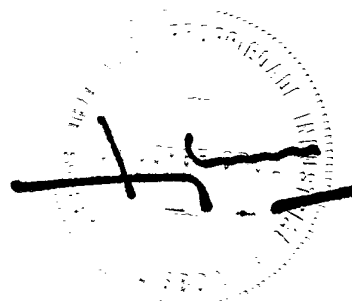
conversão do ácido no cloreto de ácido correspondente seguida pela reacção deste último produto com diazometano e pela hidrólise do produto assim obtido em presença de Ag_2O .

Os derivados 2-ciano-3,4-dihidronaftalenos da fórmula (VIII) podem assim ser preparados a partir das 2-tetralonas correspondentes da fórmula (IX)



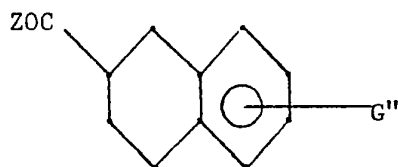
por reacção com uma quantidade pelo menos equimolecular de um cianeto alcalino, nomeadamente cianeto de sódio, num solvente orgânico aprótico, de preferência polar, por exemplo o dimetil-sulfóxido ou a dimetilformamida. Esta reacção que pode ser conduzida a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura da reacção, conduz directamente ao composto (VIII) que é em seguida tratado como é descrito no Esquema I.

Se se desejar, as misturas racémicas dos compostos (III) assim obtidas são separadas em isómeros puros por formação dos sais diastereoisoméricos com ácidos orgânicos ópticamente activos tais como os ácidos canforsulfónicos, os ácidos mandélicos eventualmente substituídos ou outros ácidos ópticamente activos.



Se a aminometiltetralina (III) contiver um segundo centro quiral, os diastereoisómeros e os quatro isómeros puros podem ser isolados tal como foi descrito anteriormente. Assim, podem ser utilizados para a preparação de todos os isómeros dos compostos (I).

De acordo com um outro modo operatório conveniente para preparar os compostos (III), utilizam-se, como compostos de partida, os ácidos carboxílicos correspondentes da fórmula (X) em que Z é um grupo OH

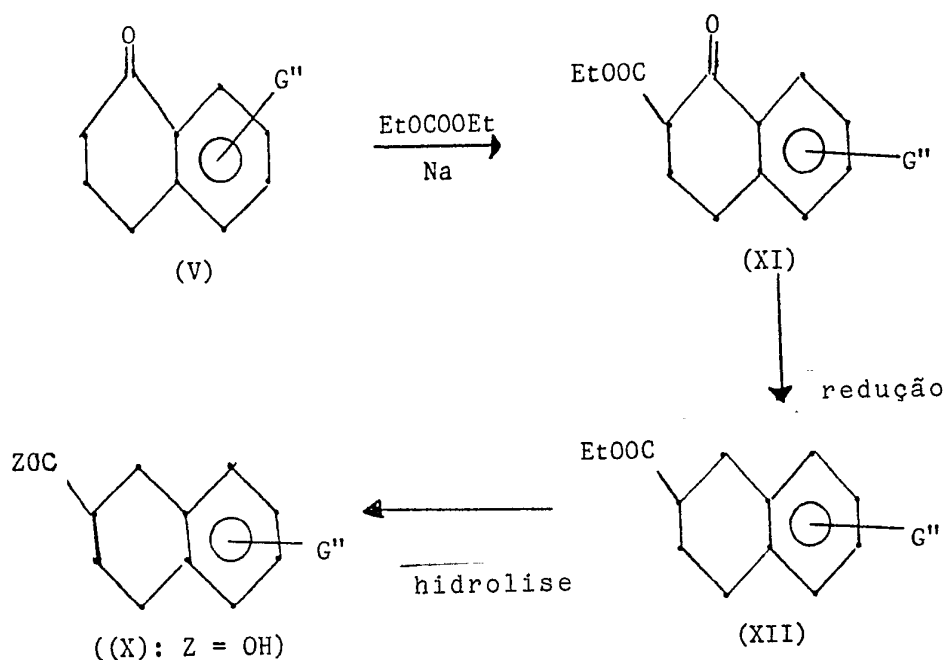


((X) : Z = OH ou NH₂).

Estes produtos são transformados em amidas correspondentes ((X) : Z = NH₂) cujo grupo amido é em seguida transformado em grupo aminometilo.

Os ácidos anteriores da fórmula (X) onde Z é -OH, podem ser preparados a partir das 1-tetralonas correspondentes (V) de acordo com um método geral que é ilustrado no Esquema II que se segue

Esquema II



e que prevê:

(i) uma reacção de Claisen para a introdução de um grupo etoxi-carbonilo em posição 2 da 1-tetralona (V), por reacção com o carbonato de dietilo em presença de sódio,

(ii) a redução do grupo 1-oxo no composto (XI) por via catalítica, com H_2 em presença de Pd/C, ou química, com o sistema tri-etilsilano/ácido trifluoroacético (Tetrahedron, 1967, 23, 2235) ou trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (J. Org. Chem., 1985, 50, 3619) ou, ainda, com trietilsilano/ácido trifluorometanessulfónico (Synthesis, 1986, 779), e

(iii) a hidrólise do éster (XII) em meio básico.

A conversão dos ácidos nas amidas correspondentes da fórmula (X), em que Z é um grupo NH_2 , é efectuada de acordo com os métodos convencionais que prevêm a adição nucleófila de amoníaco sobre o carbono polarizado positivamente de um derivado funcional do ácido.

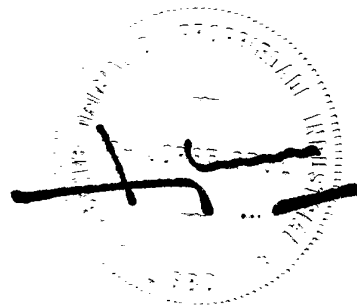
Como derivado funcional pode-se utilizar o cloreto, o anidrido, os anidridos mixtos, os ésteres activos ou o ácido livre oportunamente activado, por exemplo, com DCCI ou BOP.

O passo de redução do grupo amido é efectuado por exemplo por acção de um hidreto tal como o hidreto de alumínio e lítio ou diborano, nomeadamente o reagente borano-sulfureto de metilo. A reacção de redução é conduzida num solvente orgânico, aprático, tal como os éteres cíclicos ou lineares, nomeadamente em dioxano ou tetrahydrofurano.

Os compostos assim obtidas da fórmula (III) em que G = G" e representa hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxil ou um grupo metoxil, podem ser convertidas noutros compostos da fórmula (III) como foi descrito anteriormente.

Partindo do ácido da fórmula (X) onde Z = OH, sob uma forma ópticamente activa, obtem-se o composto da fórmula (III) tendo a mesma configuração absoluta no átomo de carbono assimétrico.

Os ácidos ópticamente activos da fórmula (X) podem ser obtidos a partir da mistura racémica correspondente por formação de sais diastereoisoméricos com aminas ópticamente activas tais como a d-alfa-metilbenzilamina, a l-alfa-metilbenzilamina, a d-mentilamina e a l-mentilamina e precipitação dos referidos sais num solvente apropriado.



Os ácidos e as amidas da fórmula (X), sob uma forma opticamente pura, permitem uma preparação fácil dos produtos (I) opticamente puros. Os compostos de fórmula (X) na qual Z e G" são tal como definidos anteriormente, com a condição de quando Z for -OH, G" seja diferente de hidrogénio, são produtos novos que representam um outro objectivo do presente invento.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais possuem propriedades farmacológicas interessantes visto se terem revelado muito activos como moduladores da motricidade intestinal.

Em particular, a sua aptidão para reduzir a motricidade espontânea do colon foi observada em ensaios farmacológicos normalizados in vitro e foi confirmada no animal in vivo.

Nos ensaios in vitro avaliou-se a capacidade das feniletanolaminometiltetralinas do invento para reduzirem, de acordo com a concentração, a resposta contráctil, em condições normalizadas particulares, das tiras de colon proximal de rato isoladas.

Sacrificam-se ratos machos, não em jejum, pesando de 250 a 300 g. A parte proximal do colon, consistindo num segmento de cerca de 2 a 3 cm, é retirada e suspensa numa tina para órgãos de 20 ml contendo uma solução de Krebs-Ringer tendo a composição mM que se segue: NaCl 116,4; KCl 4,7; CaCl₂ 2,45; MgSO₄ 1,16; NaH₂PO₄ 3,7; Glucose 5,6; NaHCO₃ 30,9. A solução é arejada por uma mistura de oxigénio (95%), e de CO₂ (5%) e a sua temperatura é mantida constante a 37°C. Os segmentos de colon, submetidos a uma tracção de cerca de 1 g, contraem-se espontaneamente. Os compostos a estudar são acrescentados após estabilização da preparação (2 h).

Determina-se a CE_{50} que representa a concentração do composto que produz uma redução de 50% da contracção do tecido atingida na ausência do composto a ensaiar.

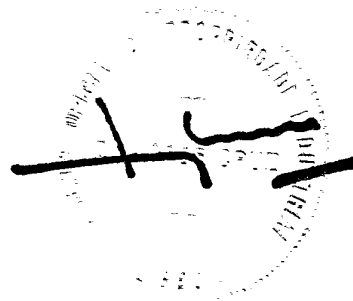
Neste teste os compostos do presente invento revelaram uma actividade muito elevada, caracterizada, para os produtos mais activos, por CE_{50} da ordem de 1 a 50 nM.

Os compostos da fórmula (I) revelaram também uma surpreendente especificidade em relação ao colon. Ensaio in vitro, efectuados de acordo com o mesmo método geral mas com o útero isolado do rato, revelaram que se obtém um efeito significativo sobre a contractilidade espontânea do útero com doses muito mais elevadas que as doses activas sobre o colon.

Em relação aos compostos descritos na patente europeia No. 211 721, os compostos da fórmula I de acordo com o presente invento revelaram-se mais potentes e mais selectivos.

Por exemplo, o composto do Exemplo 4 (clorhidrato de N-[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina) é caracterizado por uma CE_{50} sobre o colon de 43 nM e por uma CE_{50} sobre o útero de 2453 nM que corresponde a uma relação de selectividade de cerca de 57, enquanto que o composto descrito no Exemplo 7 da patente europeia No. 211 721 (clorhidrato de N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina) é caracterizado por uma CE_{50} sobre o colon de 194 nM e por uma CE_{50} sobre o útero de 350 nM (relação de selectividade inferior a 2).

Igualmente, o composto do Exemplo 10, sob a forma de clorhidrato, é caracterizado por uma CE_{50} sobre o colon de 7 nM e uma CE_{50} sobre o útero de 50 (relação de selectividade de cerca



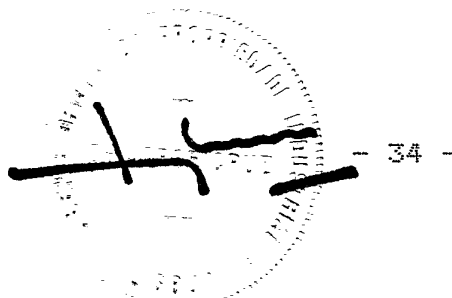
de 7), enquanto que o composto descrito no Exemplo 8 da patente europeia No. 211 721, que difere do primeiro pelo grupo $-CH_2-$ entre o núcleo tetralínico e o grupo $-NH-$, é caracterizado por uma CE_{50} de 110 nM tanto sobre o colon como sobre o útero (relação de selectividade = 1).

Nos ensaios in vivo, avaliou-se a motricidade intestinal no rato anestesiado de acordo com a técnica descrita em EP 255 415. Os compostos do presente invento, revelaram uma muito boa actividade com doses muito baixas.

As feniletanolaminometiltetralinas da fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuem uma toxicidade muito fraca, compatível com a utilização destes produtos como medicamentos.

Assim, o presente invento, de acordo com um outro dos seus aspectos, refere-se a composições farmacêuticas úteis nomeadamente para o tratamento de perturbações intestinais contendo, como princípio activo, um ou vários compostos da fórmula (I) anteriormente referidos assim como seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Nas composições farmacêuticas do presente invento para administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica ou rectal, os princípios activos anteriormente referidos podem ser administrados sob formas unitárias de administração, em mistura com suportes farmacêuticos clássicos, aos mamíferos para o tratamento das perturbações da motricidade intestinal. As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas para a via oral tais como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual e bucal, as formas



de administração subcutânea, intramuscular ou intravenosa e as formas de administração rectal.

A fim de obter o efeito terapêutico desejado, a dose do princípio activo pode variar entre 0,01 e 100 mg por kg de peso corporal e por dia.

Cada dose unitária pode conter de 0,1 a 500 mg de princípio activo em combinação com um suporte farmacêutico. Esta dose unitária pode ser administrada 1 a 4 vezes por dia.

Quando se prepara uma composição sólida sob a forma de comprimidos, mistura-se o princípio activo principal com um veículo farmacêutico tal como a gelatina, amido, lactose, estearato de magnésio, talco, goma arábica ou elementos análogos. Pode-se envolver os comprimidos com sacarose ou com outras substâncias apropriadas ou ainda pode-se tratá-los de um tal modo que tenham uma actividade prolongada ou retardada e que libertem de um modo contínuo uma quantidade pré-determinada de princípio activo.

Obtem-se uma preparação em cápsulas misturando o princípio activo com um diluente vertendo a mistura assim obtida nas cápsulas moles ou duras.

Uma preparação sob a forma de xarope ou de elixir ou para administração sob a forma de gotas pode conter o princípio activo conjuntamente com um agente edulcorante, acalórico de preferência, metilparabeno e propilparabeno como antissépticos, assim como um agente proporcionando o sabor e um corante apropriado.

Os pós ou os grânulos dispersíveis na água podem conter o ingrediente activo em mistura com agentes de dispersão ou agentes de humidificação, ou agentes para suspensão, como a polivinilpirrolidona, do mesmo modo que com edulcorantes ou correctores do sabor.

Para uma administração rectal, recorre-se a supositórios que são preparados com agentes de ligação que fundem à temperatura rectal, por exemplo manteiga de cacau ou polietilenglicóis.

Para uma administração parentérica, utiliza-se suspensões aquosas, soluções salinas isotónicas ou soluções estéreis e injectáveis que contêm agentes de dispersão e/ou agentes de humidificação farmacologicamente compatíveis, por exemplo o propilene-glicol ou o butilene-glicol.

O princípio activo pode ser formulado igualmente sob a forma de microcápsulas, eventualmente com um ou vários suportes ou aditivos.

O princípio activo principal da fórmula (I) pode ser administrado sob a forma de base livre ou de sal farmacologicamente aceitável tal e qual ou sob a forma de complexo com por exemplo uma ciclodextrina ou então em associação ou em co-administração com outros princípios activos, por exemplo com tranquilizantes.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais são também activos no controlo da pressão intraocular elevada, isto é, na regulação, na diminuição e na modulação da tensão intraocular elevada. Podem pois ser utilizados para o tratamento da hipertensão ocular e do glaucoma, uma afecção ocular que leva à

destruição das fibras do nervo óptico e que pode levar à perda da visão, que se caracteriza entre outros sintomas pelo aumento da pressão intraocular.

O efeito de diminuição da pressão intraocular dos compostos da fórmula (I) assim como dos seus sais pode ser determinado no animal, por exemplo no coelho, num teste que prevê a administração oral de quantidades importantes de água, tal como é descrito por exemplo em Arch. Ophthalm., 1969, 82, 381-384 ou em J. Ocul. Pharmacol., 1985, 1(2), 161-168, ou a injeção rápida por via intravenosa de uma solução de glucose, tal como é descrito em Boll. Ocul., 1979, 58(7-8), 359-366.

De acordo com um outro dos seus aspectos, o presente invento relaciona-se igualmente com uma composição farmacêutica oftálmica para uma administração tópica sobre o olho, compreendendo uma feniletanolaminometiltetralina da fórmula (I) ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitável.

As formulações oftálmicas de acordo com o presente invento, sob a forma de soluções, suspensões ou pomadas, podem conter de 0,00001 a 1% em peso de um composto da fórmula (I) ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, mais particularmente de 0,0001 a 0,2%.

Cada unidade de dosagem (gota) compreende uma quantidade de feniletanolaminometiltetralina compreendida entre 10 ng e 1 mg, de preferência entre 100 ng e 0,2 mg.

A administração destas formulações pode ser efectuada por aplicação no olho de 1-2 gotas 1 a 3 vezes por dia de modo a assegurar uma posologia diária de 10 ng a 1 mg, de preferência de 100 ng a 0,2 mg de principio activo.

Para preparar formulações convenientes, as feniletanol-aminometiltetralinas do invento podem ser misturadas com um veículo adaptado para uma administração oftálmica tópica.

Como veículos farmacêuticos aceitáveis para uma administração oftálmica, pode-se citar a água, uma mistura de água e de solventes miscíveis com a água como os alcanóis inferiores, os óleos vegetais, os óleos minerais e compreendendo de 0,5 a 5% em peso de celulose hidroxietilica, de oleato de etilo, de celulose carboximetilica, de polivinilpirrolidona e de outros polímeros solúveis na água, não tóxicos e compatíveis com uma utilização oftálmica, por exemplo derivados da celulose tais como a celulose metilica, um derivado de um metal alcalino da celulose carboximetilica, a celulose hidroximetilica, a celulose hidroxietilica, a celulose propilmetilica, acrilatos tais como sais de ácidos poliacrílicos, acrilatos de etilo, policarilamidas, produtos naturais tais como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, karaya, musgo da Irlanda, agar, acácia, derivados do amido como o acetato de amido, éteres de hidroxietilamido, hidroxipropilamido, assim como outros derivados sintéticos como o álcool polivinílico, a polivinilpirrolidona, o éter polivinilmetílico, o óxido polietilénico, o carbopol neutro ou xantano ou misturas destes polímeros. A preparação farmacêutica pode também conter substâncias auxiliares não tóxicas como agentes de emulsificação, agentes de conservação, agentes de humidificação, agentes de textura e outros como por exemplo os polietilene glicóis 200, 300, 400, 600, carbowax 1.000, 1.500, 4.000, 6.000, 10.000, produtos antibacterianos, como amónios quaternários, sais fenilmercúricos conhecidos por possuírem propriedades esterilizantes a frio sem serem agressivos, o timerosal, o propilparabeno, o álcool benzílico, o fenil etanol, agentes tampão como um cloreto de metal alcalino, tampões borato, acetato ou gluconato, antioxidantes como metabissulfito de sódio, hidroxianisol butilado,

hidroxitolueno butilado ou agentes semelhantes e outros agentes classicamente utilizados como o monolaurato de sorbitan, o oleato de trietanolamina, o monopalmitato de polietileno sorbitan, um sal de metal alcalino do dioctil sulfocinato, o monotioglicerol, o ácido etilenediamina tetraacético ou outros.

Além disso, podem ser utilizados excipientes oftálmicos aceitáveis como o tampão fosfato, o ácido bórico isotônico, um cloreto alcalino isotônico, ou a trometamina por exemplo.

A preparação farmacêutica pode igualmente ser uma suspensão na qual as partículas solúveis são polímeros solúveis na água ou insolúveis. Essa suspensão pode conter microformas tais como micropartículas ou monopartículas.

As composições de acordo com o invento podem conter agentes terapêuticos adicionais. Assim, podem estar presentes, antibióticos, anestésicos, antiinflamatórios esteroides ou corticosteroides para o tratamento do glaucoma, cujo efeito secundário é o aumento da pressão intraocular, ou outros agentes que fazem baixar a pressão intraocular.

Os exemplos que se seguem ilustram o invento sem contudo o limitar. Os solventes indicados entre parentese após o ponto de fusão são os solventes de cristalização. O símbolo do poder rotatório é indicado pela convenção $[\alpha]$, mas ele deve ser considerado como $[\alpha]_D^{20}$.

Preparação dos compostos de partida da fórmula (III)

(A) clorohidrato de 2-amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Prepara-se o produto 2-ciano-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol de acordo com o método descrito na bibliografia para o 2-ciano-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (Synthesis, 1981, pp. 449-451), método que é esquematizado nos passos (i) a (iv) que se seguem, e transforma-se este produto intermediário em clorohidrato de 2-aminometil-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno tal como é descrito detalhadamente nos passos (v) e (vi).

(i) 2-formil-5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

Acrescenta-se uma solução de formiato de etilo (20 ml, 0,37 moles) em benzeno anidro (100 ml) a etóxido de sódio preparado a partir de sódio (8,34 g, 0,35 moles) e de etanol absoluto, em benzeno anidro (100 ml). Arrefece-se a mistura da reacção até cerca de 0°C e acrescenta-se lentamente e sob agitação 5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (25 g, 0,14 moles) em benzeno anidro (100 ml). Ao tratar a mistura da reacção de acordo com o método descrito em J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 2942, recolhe-se o produto indicado no título (24,8 g); p.f. 68-70°C.

(ii) 6-metoxi-4,5-dihidronaft[2,1-d]isoxazole.

Aquece-se sob refluxo uma mistura de produto obtido no passo (i) (23,8 g, 0,11 moles) e clorohidrato de hidroxilamina (8,2 g, 0,12 moles) em metanol (300 ml) durante dez minutos evaporando-se em seguida sob vácuo. Acrescenta-se água e extrai-se por meio de éter etílico obtendo-se 19 g do produto; p.f. 84-86°C.

(iii) 2-ciano-5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

Trata-se o produto obtido no passo anterior (19 g, 0,094 moles), a cerca de 0°C, com metóxido de sódio preparado a partir de sódio (4,7 g, 0,188 moles) e de metanol anidro (250 ml) durante uma hora. Evapora-se sob vácuo, acrescenta-se água e extrai-se pelo acetato de etilo. Obtem-se o produto indicado no título (16,7 g); p.f. 120-122°C.

(iv) 2-ciano-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol.

Reduz-se o produto obtido no passo (iii) (16,2 g, 0,080 moles) com borohidreto de sódio (3,1 g, 0,082 moles) em metanol absoluto (500 ml). Evapora-se sob vácuo, acrescenta-se uma mistura de água/gelo, acidifica-se com HCl concentrado e extrai-se pelo acetato de etilo. Após evaporação do solvente, obtem-se 2-ciano-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (16,2 g); p.f. 96-98°C.

(v) 2-ciano-5-metoxi-3,4-dihidronaftaleno.

Aquece-se até 120°C (temperatura externa), durante 3 horas, uma mistura do produto obtido no passo (iv) (16,2 g, 0,079 moles) e POCl₃ (30 ml, 0,32 moles) em piridina (200 ml). Arrefere-se a mistura e acidifica-se acrescentando-se gota a gota ácido clorídrico 2N. Trata-se a solução com acetato de etilo, separa-se a fase orgânica e lava-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e água. Seca-se (sulfato de sódio), filtra-se e evapora-se a seco obtendo-se o produto indicado no título (9,8 g); p.f. 47-49°C (éter isopropílico).

(vi) clorohidrato de 2-aminometil-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

Acrescenta-se gota a gota uma solução do produto do passo (v) (9,2 g, 0,05 moles) em tetrahydrofurano anidro (150 ml) numa mistura de hidreto de alumínio e lítio (3,8 g, 0,1 moles) e tetrahydrofurano anidro (50 ml) sob atmosfera de azoto. Aquece-se a mistura da reacção sob refluxo durante 4 horas, arrefece-se e acrescenta-se muito lentamente água (40 ml). Extrai-se pelo acetato de etilo (2 x 300 ml), seca-se a fase orgânica e evapora-se. Purifica-se o residuo por cromatografia luminosa utilizando uma mistura de metanol:amoníaco 97:3 como eluente. Prepara-se o clorohidrato por tratamento da base livre assim obtida com isopropanol saturado com ácido clorídrico. Obtem-se 9 g do produto indicado no título; p.f. 231-232°C (etanol).

(B) clorohidrato de 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

O produto é obtido de acordo com o método operativo descrito na Preparação (A) anteriormente referida mas a partir de 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-ona em vez de 5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-ona; p.f. 222-224°C (etanol).

(C) clorohidrato de 2-aminometil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Faz-se cair gota a gota durante 10 minutos cianeto de trimetilsililo (6,9 g, 9,3 ml, 0,07 moles) numa mistura de 8-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (10,9 g, 0,06 moles) preparada tal como é descrito na bibliografia (J. Chem. Soc., 1958, 409), acetonitrilo anidro (60 ml), e uma quantidade catalítica de iodeto de zinco sob atmosfera de azoto. Aquece-se à

temperatura externa de 80°C durante 3 horas. Arrefece-se a mistura da reacção, e acrescenta-se lentamente ácido clorídrico 1N (20 ml) e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Concentra-se a mistura sob vácuo, retoma-se o residuo assim obtido com acetato de etilo, lava-se a solução com água, seca-se sobre Na_2SO_4 e, após filtração, evapora-se a seco. Tritura-se o produto obtido com éter de petróleo, filtra-se e dissolve-se em piridina (100 ml). Acrescenta-se gota a gota POCl_3 (20 ml) durante 10 minutos e aquece-se a mistura da reacção a 120°C (temperatura externa) durante 3 horas. Verte-se a mistura sobre gelo, torna-se a mistura ácida com ácido clorídrico concentrado e extrai-se com éter etílico. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se. Por cristalização do residuo em éter isopropílico, obtém-se o 2-ciano-8-metoxi-3,4-dihidronaftaleno (7,2 g); p.f. 66-68°C.

Faz-se a hidrogenação do produto assim obtido à temperatura e pressão ambientes em etanol a 95% (100 ml) utilizando paládio sobre carbono a 5% como catalisador.

Quando a quantidade teórica de hidrogénio foi consumida, filtra-se a mistura da reacção, concentra-se o filtrado sob pressão reduzida, tritura-se o residuo com éter de petróleo e recolhe-se por filtração, obtendo-se o 2-ciano-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (7 g); p.f. 66-68°C.

Dissolve-se o referido produto em tetrahydrofurano anidro (30 ml), acrescenta-se a solução assim obtida a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,5 g, 0,04 moles) em tetrahydrofurano anidro (20 ml) e aquece-se sob refluxo durante 4 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente e trata-se a mistura com água e, em seguida, com acetato de etilo. Separa-se a fase orgânica, trata-se com ácido clorídrico diluído, separa-se

as águas ácidas tornando-as básicas pelo amoníaco. Extrai-se pelo acetato de etilo, lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se a seco. Retoma-se o resíduo com isopropanol e precipita-se o clorohidrato de 2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (2,49 g), por tratamento do isopropanol saturado com ácido clorídrico. P. f. 210-212°C (isopropanol).

(D) bromohidrato de 2-aminometil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Aquece-se sob refluxo durante 4 horas uma mistura de produto da Preparação (C) anteriormente referida (3 g, 0,013 moles) e de uma solução aquosa a 48% de ácido bromídrico (50 ml). Concentra-se sob vácuo, e retoma-se o resíduo com etanol absoluto (3 x 50 ml) evaporando-se o solvente de cada vez. Tritura-se o resíduo com acetona, filtra-se e lava-se com acetona e, em seguida, com éter etílico. Obtem-se assim o produto indicado no título (2,8 g). P.f. 233-235°C (isopropanol).

(E) bromohidrato de 2-aminometil-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo o processo da Preparação anterior, mas utilizando como produto de partida o composto da preparação (B), obtem-se o composto indicado anteriormente. P.f. 212-214°C (etanol).

(F) clorohidrato de 2(S)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

(i) ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(S)-carboxílico.

Acrescenta-se (R)-(+)-alfa-metilbenzilamina (25,8 ml, 0,2 mole) a uma solução da mistura racémica do ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (41 g, 0,2 mole) em acetona (800 ml) e após cerca de 2 horas à temperatura ambiente separa-se o sal (45 g) por filtração. Recristaliza-se em acetona doze vezes obtendo-se um produto caracterizado por uma constante [alfa] de $-20,5^\circ$ (clorofórmio, c = 1,4%). Retoma-se o sal assim obtido em água (30 ml), torna-se a solução ácida com ácido clorídrico concentrado, e extrai-se a solução ácida com éter etílico. Seca-se a fase orgânica, evapora-se a seco e recristaliza-se o ácido assim obtido em benzeno (20 ml) obtendo-se ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(S)-carboxílico (0,9 g); p.f. $133-135^\circ\text{C}$. [alfa] = $-45,1^\circ$ (clorofórmio, c = 1,4%).

Para a atribuição da sua configuração absoluta, converte-se o produto assim obtido no 2-amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno correspondente de acordo com a reacção de Curtius.

O 2-amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno assim obtido tem um [alfa] correspondente ao isómero 2(S)- que é descrito no requerimento da patente europeia No. 303 545. Como a ordem de prioridade dos grupos ligados ao carbono assimétrico do 2-amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno é idêntica à do ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico e como a reacção de Curtius é estereoconservadora, pode correctamente atribuir-se a configuração absoluta (S) ao ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico obtido tal como foi descrito anteriormente.

(iii) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(S)-naftalene carboxamida.

A uma solução do ácido obtido no passo (i) (10,8 g, 0,052 mole) em acetona (200 ml), arrefecida até -10°C , acrescenta-se uma solução de trietilamina (10,2 ml, 0,072 mole) em acetona (50 ml), durante 15 minutos e uma solução de clorofórmio de etilo (7,9 ml, 0,080 mole) em acetona (80 ml). Após 1,5 horas a -10°C acrescenta-se gota a gota uma solução concentrada de amoníaco (16,6 ml, 0,133 mole) e deixa-se a mistura da reacção a -10°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 3 horas. Evapora-se a acetona, retoma-se o residuo com acetato de etilo (500 ml) e lava-se a solução sucessivamente com água, uma solução de bicarbonato de sódio, ácido clorídrico 6N, e água, secando-se e evaporando-se em seguida. Tritura-se o residuo em éter isopropílico, filtra-se e obtém-se o amido indicado anteriormente (9,5 g); p.f. $159-161^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{25} = -52.2^{\circ}$ (clorofórmio, $c = 1,4\%$). Excesso enantiomérico: 96,5%.

(iii) clorohidrato de 2(S)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Sob atmosfera de azoto, aquece-se sob refluxo uma solução do composto do passo (ii) (9,5 g, 0,046 mole) em tetrahydrofurano anidro (167 ml) e acrescenta-se gota a gota uma solução de borano-sulfureto de metilo 10M (14,2 ml, 0,142 mole) em tetrahydrofurano anidro (60 ml). Aquece-se a mistura sob refluxo durante 4 horas, arrefece-se a $0-5^{\circ}\text{C}$, e acrescenta-se-lhe lentamente metanol (95 ml), aquece-se a solução sob refluxo durante 1 hora e evapora-se a seco. Retoma-se o residuo com uma solução de hidróxido de sódio 1N, extrai-se em acetato de etilo, lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se. Purifica-se o residuo por meio de cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com uma mistura de metanol/amoníaco 98/2. Dissolve-se o produto

assim obtido em isopropanol (30 ml) e acrescenta-se isopropanol saturado de ácido clorídrico. Por filtração, separa-se o precipitado (5,3 g); p.f. 228-230°C; $[\alpha]_D^{20} = -80,4^\circ$ (metanol, $c = 1,4\%$).

O ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico de partida, que é um produto conhecido, foi preparado do modo que se segue:

Acrescenta-se durante uma hora uma solução de 7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (66,4 g, 0,376 mole) em tetrahydrofurano anidro (350 ml) numa mistura de carbonato de dietilo destilado (116 ml, 0,957 mole), hidreto de sódio a 80% (39,7 g, 1,32 mole) e tetrahydrofurano anidro (350 ml) aquecido a 60°C. Aquece-se sob refluxo durante 4 horas a mistura da reacção assim obtida, arrefece-se a mesma e acrescenta-se gota a gota ácido acético até pH ácido, e água até à dissolução do precipitado. Extrai-se com éter etílico, lava-se com água e com uma solução de carbonato de sódio. Seca-se e evapora-se a seco obtendo-se um produto oleoso que é purificado por destilação sob pressão reduzida. Obtem-se assim 90 g do éster etílico do ácido 7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico. P.e. 160-165°C/0,4 mmHg. Dissolve-se o produto assim obtido numa mistura de ácido acético glacial (600 ml) e numa solução de ácido perclórico a 70% (4 ml) e faz-se a sua hidrogenação à temperatura e pressão ambientes utilizando paládio sobre carbono a 10% como catalisador. Após 3 horas, filtra-se sobre celite, verte-se para água (4.500 ml) e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água e com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se a seco obtendo-se um produto oleoso que é destilado a 0,3 mmHg e 130°C. Obtem-se assim 65,8 g do éster etílico do ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

Uma mistura do éster assim obtido (159,5 g, 0,68 mole) e de hidróxido de sódio (29,9 g, 0,75 mole) em água (600 ml) e de etanol a 95% (600 ml) é aquecida sob refluxo durante 2 horas e meia. Evapora-se o etanol, torna-se a solução ácida pela adição de ácido clorídrico concentrado e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se o extracto orgânico sobre Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se a seco obtendo-se ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico que é então cristalizado com éter isopropílico. P.f. 125-127°C.

Alternativamente, o composto (F) pode ser também obtido a partir do produto racémico de acordo com o método que se segue:

(i') Acrescenta-se uma solução de ácido L(+) mandélico (11,93 g, 0,078 mole) em metanol (100 ml) a uma solução de 2-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (15 g, 0,078 mole) em metanol (100 ml). Separa-se o precipitado das águas mãe por filtração e recristaliza-se o sal sete vezes em metanol obtendo-se um produto caracterizado por $[\alpha] = -31,4^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(ii') Retoma-se o sal assim obtido numa solução de HCl 0,1N, extrai-se com acetato de etilo, torna-se básica a solução aquosa com uma solução de Na_2CO_3 e extrai-se com acetato de etilo que é em seguida seco e evaporado a seco. Dissolve-se o resíduo assim obtido em isopropanol e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Por filtração separa-se o composto (F). P.f. 228-230°C; $[\alpha] = -79,0^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(G) clorohidrato de 2(R)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

(i) ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(R)-naftalene-carboxílico.

Reunem-se as águas mãe do sal de precipitação do sal, e da 1ª e 2ª recristalizações descritas na preparação (F) (i), as quais são evaporadas. Acrescenta-se ao resíduo ácido clorídrico, extrai-se a solução com éter etílico e evapora-se a fase orgânica a seco, obtendo-se ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalene-carboxílico (26 g, 0,126 mole). Dissolve-se este ácido em acetona (250 ml) acrescenta-se à solução assim obtida (S)-(-)-alfa-metilbenzilamina (16,3 ml, 0,126 mole). Após 2 horas à temperatura ambiente, filtra-se e recolhe-se o sal precipitado (33,5 g). Recristaliza-se este sal em acetona dez vezes, sendo em seguida retomado com água (30 ml), torna-se a solução ácida acrescentando-se-lhe ácido clorídrico concentrado e extrai-se a solução ácida com éter etílico. Seca-se a fase orgânica, filtra-se, evapora-se a seco e obtém-se o ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-(R)-naftalene-carboxílico (1 g). P.f. 133-135°C (benzeno); $[\alpha]_D^{25} = + 44,6^\circ$ (clorofórmio, c = 1,4%).

De acordo com o método descrito na preparação (F) (i) transforma-se o ácido anteriormente referido em clorohidrato de 2-amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Obtem-se um produto caracterizado por um $[\alpha]_D^{25} = + 66,6^\circ$ (metanol, c = 0,5%) que corresponde a 1'/alfa/ do 2(R)-amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Molecular Pharmacology, 1982, 22, 281). A configuração absoluta do produto é assim confirmada.

(ii) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(R)-naftalenecarboxamida.

Utilizando o processo descrito na Preparação (F) (ii), mas partindo do ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(R)-naftalene-carboxílico (10,8 g, 0,052 mole) obtem-se 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(R)-naftalenecarboxamida (9,5 g). P.f. 157-159°C (acetato de etilo); $[\alpha] = +52,7^\circ$ (clorofórmio, $c = 1,4\%$). Excesso enantiomérico: 94%.

(iii) clorohidrato de 2(R)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo o modo operatório descrito na Preparação (F) (iii), mas partindo da 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2(R)-naftalene-carboxamida (9 g, 0,044 mole) obtem-se o composto (6) (5,5 g); p.f. 229-231°C (isopropanol). $[\alpha] = +83,6^\circ$ (metanol, $c = 1,4\%$).

Alternativamente o composto (6) pode ser obtido a partir das águas mãe da precipitação do sal e da 1ª e da 2ª recristalizações descritas na preparação alternativa (F) (i) de acordo com o método que se segue:

Evapora-se a solução metanólica a seco, retoma-se o resíduo com uma solução de ácido clorídrico 1N e lava-se com acetato de etilo. Torna-se a solução aquosa básica com uma solução de NaOH 1N e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica e evapora-se a seco. Dissolve-se o resíduo assim obtido em metanol e acrescenta-se a quantidade equimolecular de ácido D(-)mandélico. Cristaliza-se o precipitado em metanol sete vezes obtendo-se um produto caracterizado por $[\alpha] = +31,8^\circ$ ($c = 1,4\%$, MeOH).

Dissolve-se o sal assim obtido numa solução 0,1N de ácido clorídrico e extrai-se com acetato de etilo. Torna-se básica a solução aquosa com uma solução aquosa de Na_2CO_3 e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica e evapora-se a seco, dissolve-se o resíduo em isopropanol e acrescenta-se isopropanol saturado com ácido clorídrico. Obtem-se por filtração o composto (G). P.f. 228-230°C. $[\alpha] = + 83,1^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(H) 2(R)-aminometil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Aquece-se sob refluxo durante 5 horas uma solução do produto da preparação (G) (5 g, 0,022 mole) em ácido bromídrico aquoso a 48% (100 ml) e, em seguida, evapora-se a seco. Retoma-se o resíduo em amoníaco concentrado (30 ml), extrai-se a solução com acetato de etilo (4 x 200 ml), secam-se os extractos orgânicos combinados, filtram-se e evaporam-se a seco. Por recristalização do resíduo em isopropanol (80 ml) obtem-se o produto indicado no título (2,4 g). P.f. 192-194°C; $[\alpha] = + 116,78^\circ$ (metanol, c = 1%).

(I) 2(S)-aminometil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo os modos operatórios da preparação (H), mas utilizando como produto de partida o composto da preparação (F) (5 g, 0,022 mole), obtem-se o composto anteriormente referido (2,9 g); p.f. 191-193°C (isopropanol); $[\alpha] = - 106,5^\circ$ (metanol, c = 1%).

(J) 2-aminometil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo os modos operatórios da preparação (H), mas utilizando como produto de partida o composto da preparação (B),

obtem-se o composto indicado no título. P.f. 181-183°C. (isopropanol).

(K) clorohidrato do [(2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)-oxilacetato de etilo.

(i) 7-hidroxi-2-(N-terc-butoxicarbonil)aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Obtem-se o 2-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de acordo com o método descrito na preparação (A), mas a partir da 7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-ona e trata-se com ácido bromídrico aquoso de acordo com o método descrito na preparação (H). Prepara-se uma suspensão deste 2-aminometil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (6 g, 0,034 mole) assim obtido em dimetilformamida (89 ml) e em trietilamina (4,7 ml, 0,034 mole). Agita-se esta suspensão à temperatura ambiente durante 10 minutos e acrescenta-se-lhe di-terc-butildicarbonato a 90% (8,2 g, 0,034 mole). Agita-se a mistura da reação à temperatura ambiente durante 3 horas, verte-se na água (cerca de 400 ml) e extrai-se a solução aquosa assim obtida com acetato de etilo. Lava-se a solução orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se. Obtem-se um óleo que é purificado por cromatografia luminosa utilizando uma mistura de acetato de etilo:ciclohexano 2:8.

Por tratamento sob vácuo do produto oleoso assim obtido, obtem-se um pó vítreo.

IV (KBr): 3364 (b): O-H, CON-H; 1690: OC=ONH cm^{-1} .

(ii) [(2-(N-terc-butoxicarbonil)aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

Agita-se à temperatura ambiente durante 30 minutos uma mistura do produto obtido anteriormente (3,4 g, 0,009 mole), de carbonato de potássio em pó (4 g, 0,09 mole) e de acetona (100 ml) e, em seguida, acrescenta-se bromoacetato de etilo (4,56 g, 3 ml, 0,027 mole). Aquece-se a mistura da reacção sob refluxo durante 5 horas, filtra-se e concentra-se sob vácuo. Dissolve-se o resíduo em éter etílico, lava-se a solução obtida com água, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se a seco sob pressão reduzida. Tritura-se o produto com éter isopropílico e filtra-se. Obtem-se assim o [(2-(N-terc-butoxicarbonil)aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo (p.f. 94-97°C).

(iii) clorohidrato de [(2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

Arrefece-se a cerca de 0°C uma mistura do produto obtido no passo ii) (2,1 g, 0,0058 mole) e de etanol absoluto (15 ml) e acrescenta-se uma solução etanólica 7,2 N de HCl gasoso (5 ml). Quando a adição fica terminada, aquece-se a mistura até cerca de 50°C durante 30 minutos, concentra-se sob vácuo, tritura-se o resíduo com acetona e filtra-se. Obtem-se assim o composto indicado no título (1,2 g); p.f. 136-138°C (isopropanol).

(L) Clorohidrato de [(2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)-oxil]butanoato de etilo.

Agita-se à temperatura ambiente durante 30 minutos uma mistura do composto obtido na preparação (K) (i) (3,8 g, 0,013

mole), de carbonato de potássio em pó (4 g) e de acetona (100 ml) e, em seguida, acrescenta-se 4-bromobutanoato de etilo (11,5 g, 0,06 mole). Aquece-se a mistura da reacção sob refluxo durante 10 horas, filtra-se, evapora-se a seco e retoma-se o resíduo com etanol absoluto (15 ml) e com uma solução 6N de HCl gasoso em etanol absoluto (25 ml). Aquece-se esta mistura a 90°C externos durante 4 horas, concentrando-se em seguida sob vácuo. Tritura-se o resíduo em acetona e filtra-se obtendo-se o produto indicado no título (2,7 g); p.f. 146-148°C.

(M) 2-aminometil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo o modo operatório da Preparação (H), mas a partir do racemato de 2-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (preparado como foi descrito no requerimento da patente EP-213080), obtem-se o 2-aminometil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; p.f. 187-189°C (isopropanol).

(N) Clorohidrato de 2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo o modo operatório da Preparação (C), mas a partir da 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona, obtem-se o composto indicado no título; p.f. 228-230°C (etanol).

(O) Clorohidrato de (+) 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (clorohidrato de (2R) ou (2S)-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

(i) ácido (+) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (Ácido (2R) ou (2S) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico).

Acrescenta-se uma solução de (R)-(+)-alfa-metilbenzilamina (88,3 g, 93 ml, 0,72 mole) em acetona (500 ml) a uma solução da mistura racémica do ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (150 g, 0,727 mole) em acetona (250 ml). Deixa-se à temperatura ambiente durante uma noite e em seguida separa-se o sal (152 g) por filtração. Cristaliza-se em acetona onze vezes obtendo-se um produto (6,3 g) caracterizado por $[\alpha]_D^{25} = +47,7^\circ$ (c = 1,4%, CHCl_3).

Retoma-se o sal assim obtido numa solução 0,1 N de NaOH e lava-se a solução aquosa com éter etílico (3 x 30 ml) antes de a tratar com um carvão descolorante. Filtra-se e torna-se a solução ácida com ácido clorídrico concentrado. Separa-se o ácido assim obtido por filtração, lava-se com água e com éter etílico, e seca-se na estufa. Obtém-se 3,3 g de ácido ópticamente activo. P.f. 129-130°C $[\alpha]_D^{25} = +47,9^\circ$ (c = 1,4%, CHCl_3).

(ii) (+) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida ((2R) ou (2S) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida).

A uma solução de ácido obtido no passo (i) (3 g, 0,014 mole) em acetona (50 ml), arrefecida a -10°C , acrescenta-se uma solução de trietilamina (2,7 ml, 0,019 mole) e de cloroformiato de etilo (2 ml, 0,021 mole) em acetona (40 ml). Após 1,5 horas a -10°C , acrescenta-se gota a gota uma solução concentrada de amoníaco (4,5 ml, 0,036 mole) e deixa-se a mistura da reacção a -10°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante uma noite. Concentra-se sob vácuo, acrescenta-se acetato de etilo (150 ml) e lava-se a solução sucessivamente com água, uma solução saturada

de bicarbonato de sódio, ácido clorídrico 6N, e água, secando-se e evaporando-se em seguida. Tritura-se o resíduo em éter isopropílico, filtra-se e obtém-se a amida indicada anteriormente (1,7 g); p.f. 136-138°C, $[\alpha]_D^{20} = + 40,2^\circ$ (clorofórmio, $c = 1,4\%$).

(iii) clorohidrato de (+) 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (clorohidrato de (2R) ou (2S)-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

Sob atmosfera de azoto, aquece-se sob refluxo uma solução do composto do passo (ii) (1,6 g, 0,0077 mole) em tetrahidrofurano anidro (20 ml) e acrescenta-se gota a gota uma solução de borano-sulfureto de metilo 10M (2,3 ml, 0,023 mole) e tetrahidrofurano anidro (5 ml). Aquece-se a mistura sob refluxo durante 4 horas, acrescenta-se-lhe lentamente metanol (5 ml), aquece-se a solução sob refluxo durante 1 hora, acrescenta-se-lhe uma solução 1N de ácido clorídrico (10 ml) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Concentra-se sob pressão reduzida, torna-se básica por adição de amoníaco, extrai-se em acetato de etilo, lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com uma mistura de metanol/amoníaco 98/2. Dissolve-se o produto assim obtido em isopropanol (30 ml), filtra-se e acrescenta-se isopropanol saturado com ácido clorídrico. Por filtração, separa-se o precipitado (1,1 g); p.f. 245-255°C, $[\alpha]_D^{20} = + 70,7^\circ$ (metanol, $c = 1,4\%$).

Alternativamente, o composto (0) pode ser assim obtido a partir do produto racémico de acordo com o método que se segue:

(i') Acrescenta-se uma solução de ácido L(+) mandélico (11,93 g, 0,078 moles) em metanol (100 ml) a uma solução de 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (15 g, 0,078 mole) em metanol

(100 ml). Separa-se o precipitado das águas mãe por filtração e cristaliza-se o sal sete vezes em metanol obtendo-se um produto caracterizado por $[\alpha]_D = + 92,7^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(ii') Retoma-se o sal assim obtido numa solução de HCl 0,1N, extrai-se com acetato de etilo, torna-se básica a solução aquosa com uma solução de Na_2CO_3 e extrai-se com acetato de etilo que é em seguida evaporado a seco. Dissolve-se o residuo assim obtido em isopropanol e acrescenta-se isopropanol saturado com ácido clorídrico. Por filtração separa-se o composto (O). $[\alpha]_D = +76,7$ (c = 1,4%, MeOH).

(P) Bromohidrato de (+) 2-aminometil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (bromohidrato de (2R) ou (2S)-aminometil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

Aquece-se sob refluxo durante 5 horas uma mistura do produto da preparação (O) anteriormente referida (0,86 g, 0,0038 mole) e de uma solução aquosa a 48% de ácido bromídrico (15 ml). Evapora-se a seco, retoma-se o residuo com etanol absoluto (3 x 15 ml) evaporando cada vez o solvente. Tritura-se o residuo com acetona e filtra-se obtendo-se o produto indicado no título (0,82 g). P.f. 248-252°C $[\alpha]_D = 61^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(Q) Clorohidrato de (-) 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (clorohidrato de (2S) ou (2R)-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

(i) ácido (-) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (Ácido (2S) ou (2R) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico).

Reunem-se as águas mãe da precipitação do sal e da 1ª, 2ª e 3ª cristalizações descritas na preparação (O) (i), que são evaporadas. Acrescenta-se ao resíduo de ácido clorídrico, extrai-se a solução com éter etílico e evapora-se a fase orgânica a seco, obtendo-se ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalene-carboxílico (126 g, 0,61 mole). Dissolve-se este ácido em acetona (2.000 ml) e acrescenta-se à solução assim obtida uma solução de (S)-(-)-alfa-metilbenzilamina (80,6 ml, 0,61 mole) em acetona (500 ml). Filtra-se e recolhe-se o sal precipitado (116 g). Recristaliza-se este sal em acetona dez vezes obtendo-se 5,6 g de um produto tendo $[\alpha] = -46,7^\circ$ ($c = 1,4\%$, CHCl_3).

Retoma-se o resíduo com uma solução 0,1 N de hidróxido de sódio e lava-se com éter etílico (3 x 30 ml). Torna-se a solução ácida acrescentando-se-lhe ácido clorídrico concentrado e separa-se o ácido assim obtido por filtração. Lava-se com água, e com éter de petróleo e seca-se na estufa, obtendo-se 3,37 g de ácido ópticamente activo. P.f. 129-130°C. $[\alpha] = -52,5^\circ$ ($c = 1,4\%$, CHCl_3).

(ii) (-) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenecarboxamida ((2S) ou (2R) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenecarboxamida).

Utilizando o mesmo processo da preparação (O) (ii), mas a partir do produto do passo (i) anteriormente referido (3 g, 0,014 mole), obtém-se 1,7 g da amida indicada no título. P.f. 138-140°C; [alfa] = -45,8° (c = 1,4%, CHCl₃).

(iii) Clorohidrato de (-) 2-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (clorohidrato de (2S) ou (2R)-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

Seguindo o modo operatório descrito na Preparação (O) (iii), mas a partir da (-) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalene-2-carboxamida (1,61 g, 0,0078 mole), obtém-se o composto indicado no título (1 g). P.f. 258-260°C (dec.); [alfa] = -73,8° (c = 1,4%, MeOH).

Alternativamente o composto (O) pode ser obtido a partir das águas mãe da precipitação do sal e de 1ª e de 2ª recristalizações descritas na preparação alternativa (O) (i'), de acordo com o método que se segue. Evapora-se a solução metanólica a seco, retoma-se o resíduo com uma solução de ácido clorídrico 1N e lava-se com acetato de etilo. Torna-se a solução aquosa básica com uma solução de NaOH 1N e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica e evapora-se a seco. Dissolve-se o resíduo assim obtido em metanol e acrescenta-se-lhe a quantidade equimolecular de ácido D(-)mandélico. Cristaliza-se o precipitado em metanol sete vezes obtendo-se um produto caracterizado por [alfa] = -90,5° (c = 1,4%, MeOH).

Dissolve-se o sal assim obtido numa solução 0,1N de ácido clorídrico e lava-se com acetato de etilo. Torna-se básica a solução aquosa com uma solução aquosa de Na_2CO_3 e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica e evapora-se a seco, dissolve-se o resíduo em isopropanol e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Obtem-se por filtração o composto (Q). $[\alpha] = -76,4^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(R) Bromohidrato de (-) 2-aminometil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (bromohidrato de (2S) ou (2R)-aminometil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

Seguindo o processo da Preparação (P), mas a partir do composto da Preparação (Q) (0,75 g, 0,0033 mole), obtem-se o composto indicado anteriormente. P.f. 250-252°C; $[\alpha] = -64,2^\circ$ (c = 1,4%, MeOH).

(S) Clorohidrato de [(2R)-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il)oxilacetato de etilo.

(i) 7-hidroxi-2(R)-(tercbutoxicarbonil)aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Agita-se uma suspensão do produto da Preparação (H) anterior sob a forma de base livre (4,6 g, 0,026 mole), em dimetil formamida (60 ml) e trietilamina (3,6 ml, 0,026 mole) durante 15 minutos à temperatura ambiente e acrescenta-se-lhe di-tercbutil-dicarbonato a 90% (6,3 g, 0,026 mole). Após 3 horas, sob agitação à temperatura ambiente, verte-se a mistura da reacção na água (~300 ml) e extrai-se com acetato de etilo. A fase orgânica é em seguida lavada com água, seca e evaporada. O resíduo que se obtem é purificado por cromatografia luminosa utilizando uma mistura acetato de etilo:ciclohexano 2:8 como eluente.

(ii) [(2R)2-tercbutoxicarbonilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

Agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora uma mistura do produto obtido no passo (i) anteriormente referida (3,6 g, 0,013 mole) e de carbonato de potássio em pó (4,4 g, 0,03 mole) em acetona (100 ml) e acrescenta-se-lhe bromoacetato de etilo (5,1 g, 0,03 mole). A mistura da reação assim obtida é aquecida sob refluxo durante 5 horas, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em éter etílico, lava-se a solução orgânica com água, seca-se e evapora-se o solvente sob pressão reduzida. Lava-se o resíduo com uma pequena quantidade de éter isopropílico obtendo-se o [(2R)2-tercbutilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo (2,3 g).

(iii) Clorohidrato de [(2R)2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

Acrescenta-se uma solução etanólica 7,2N de HCl gasoso (5 ml) a uma solução do produto obtido no passo (ii) anterior (2,3 g, 0,0063 mole) em etanol absoluto (15 ml) e em seguida aquece-se a mistura a 50°C durante 30 minutos. Concentra-se sob pressão reduzida e lava-se o resíduo com uma pequena quantidade de acetona obtendo-se o composto indicado no título (1,4 g).

(T) Clorohidrato de [(2(S)-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il)oxilacetato de etilo

(i) 7-hidroxi-2(S)-((tercbutoxicarbonil)aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Seguindo o modo operatório da Preparação (S) (i) anterior, mas a partir do composto da Preparação (I) (2,1 g,

0,012 mole) obtêm-se o produto indicado anteriormente (2,2 g).

(ii) [(2S)2-tercbutoxicarbonilaminometil-1,2,3,4-tetrahydro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

Seguindo o processo da Preparação (S) (ii) mas a partir do composto obtido no passo (i) anteriormente referido (2,2 g, 0,008 mole) obtêm-se o produto indicado anteriormente (1,4 g).

(iii) Clorohidrato de [(2S)2-aminometil-1,2,3,4-tetrahydro-7-naftil)oxilacetato de etilo.

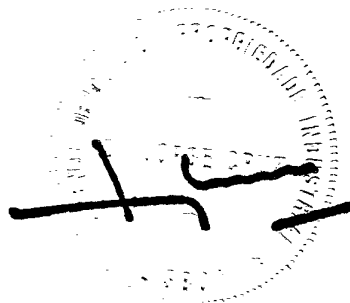
Seguindo o processo da Preparação (S) (iii) mas a partir do composto obtido no passo (ii) anteriormente referido obtêm-se o produto indicado no título (0,8 g).

(U) Clorohidrato de [(2S)2-aminometil-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftil)oxi/acetato de etilo e

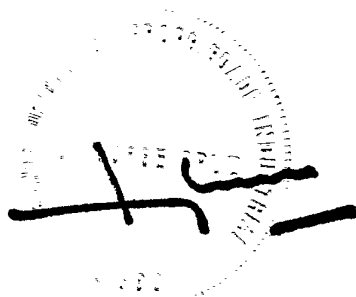
(V) Clorohidrato de [(2R)2-aminometil-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftil)oxilacetato de etilo.

Seguindo o processo da Preparação (S), passo (i), (ii) e (iii), mas a partir dos compostos das Preparações (P) e (R) obtêm-se os produtos indicados anteriormente com rendimentos de 15 a 20%.

No caso dos derivados substituídos em 6, a atribuição da configuração (R) ao enantiómero dextrógiro, e da configuração (S) ao enantiómero levógiro, se bem que verosímil, não foi confirmado. Com efeito, ao contrário da série de derivados substituídos em 7, onde foi possível atribuir facilmente a configuração absoluta ao composto de partida de base (ver Preparação (F) (i) em comparação com compostos conhecidos, na série



dos derivados substituídos em 6 não foi possível utilizar o mesmo método porque os produtos ópticamente activos que, por analogia, deveriam ser utilizados como produtos de referência, não são descritos na bibliografia.



EXEMPLO 1

Clorohidrato de N-[2(R)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

(i) N-[2(R)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida.

Agita-se durante 5 horas à temperatura ambiente uma suspensão do produto obtido na preparação (H) anteriormente referida (2,2 g, 0,013 moles), de ácido (R)-3-cloromandélico (2,3 g, 0,013 moles), de hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris-(dimetilamino)fosfônio (BOP - 5,2 g, 0,013 moles) em cloreto de metileno anidro (100 ml) e de trietilamina (1,8 ml, 1,3 g, 0,013 moles). Acrescenta-se solução salina (50 ml) e agita-se a mistura durante 30 minutos. Separa-se a fase orgânica e lava-se sucessivamente com ácido clorídrico 2N (2 x 30 ml), água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e água, secando-se e evaporando-se a seco em seguida. Purifica-se o produto obtido por cromatografia luminosa utilizando uma mistura acetato de etilo:ciclohexano 1:1 como eluente. Seca-se o produto oleoso assim obtido sob pressão reduzida a 40°C durante 2 dias e obtém-se o amido indicado anteriormente (3,1 g) sob a forma de pó vítreo; $[\alpha]_D^{25} = + 31,6^\circ$ (metanol, c = 1%).

(ii) Clorohidrato de N-[2-(2(R)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. Aquece-se sob refluxo uma solução do produto obtido no passo (i) anterior (2,7 g, 0,006 moles) em tetrahydrofurano anidro (50 ml) sob atmosfera de azoto e acrescenta-se-lhe gota a gota uma solução de borano-sulfureto de metilo 10 M (2,4 ml, 0,024 moles) em tetrahydrofurano anidro (20 ml). Aquece-se a mistura reaccional assim obtida sob refluxo durante 4 horas, arrefece-se e acrescenta-se-lhe metanol (20 ml) gota a gota. Aquece-se a mistura sob refluxo durante 30 minutos, evapora-se a seco e purifica-se o produto assim obtido sob a forma de base livre por cromatografia luminosa utilizando metanol como eluente. Dissolve-se a base assim obtida em acetona (40 ml) e torna-se a solução ácida com isopropanol saturado com ácido clorídrico. Obtem-se o composto indicado no título (1 g) que é seco sob pressão reduzida a 40°C durante 2 dias. P.f. = 145-148°C; $[\alpha]_D^{25} = + 34^\circ$ (metanol, c = 1%).

EXEMPLO 2

N-[2-(2(S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

(i) N-[2-(2(S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida.

Seguindo o modo operatório do Exemplo 1(i), mas partindo de uma mistura do produto da Preparação (I) (3,0 g, 0,017 moles), de ácido (R)-3-cloromandélico (3,2 g, 0,017 moles), de BOP (6,8 g, 0,017 moles) e de tristilamina (2,4 ml, 0,017 moles) em cloreto de metileno anidro (120 ml), obtem-se a amida (4 g) sob a forma de pó vítreo. $[\alpha]_D^{25} = -80,6^\circ$ (metanol, c = 1%).

(ii) N-[2(S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-
-(2R)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Seguindo o método operatório do Exemplo 1 (ii), mas partindo da amida anterior (3,6 g, 0,010 moles), obtem-se o produto desejado sob a forma de base livre que é purificado por cromatografia luminosa utilizando uma mistura metanol:acetato de etilo 60:40 como eluente e, em seguida, por cristalização no metanol. Obtem-se 1,9 g; p.f. 157-161°C. $[\alpha]_D = -77,2^\circ$ (metanol, c = 0,5%).

EXEMPLO 3

Clorohidrato de N-[8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3clorofenil)etanamina.

(i) N-[8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloroman-
delamida.

Agita-se durante 5 horas à temperatura ambiente uma mistura do produto obtido na Preparação (D) (2,2 g, 0,0085 mole), de ácido 3-cloromandélico (1,6 g, 0,0085 moles), de BOP (3,4 g, 0,0085 moles) e de trietilamina (2,4 ml, 1,72 g, 0,017 moles) em cloreto de metileno (50 ml). Dilui-se a referida mistura com acetato de etilo e, em seguida, lava-se sucessivamente com água, ácido clorídrico diluído, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, secando-se e evaporando-se a seco em seguida. Obtem-se a amida anterior (1,6 g) tendo um espectro de absorção IV que corresponde à estrutura atribuída.

IV (KBr): 3342 (d): O-H, CON-H; 1641: HNC=O cm^{-1} .

(ii) Clorohidrato de N-[(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Aquece-se sob refluxo uma solução do produto do passo (i) anterior (1,6 g, 0,0046 moles) em tetrahydrofurano anidro (30 ml) sob atmosfera de azoto e acrescenta-se-lhe lentamente uma mistura de uma solução 10 M de borano-sulfureto de metilo (1,4 ml, 0,0014 moles) e de tetrahydrofurano anidro (10 ml). Aquece-se a solução assim obtida sob refluxo durante 4 horas, acrescentando-se em seguida muito lentamente metanol (10 ml). Concentra-se sob vácuo, dissolve-se o residuo em éter etílico, torna-se a solução assim obtida ácida com isopropanol saturado com ácido clorídrico e obtém-se, por filtração, 0,9 g do composto indicado no título; p.f. 175-178°C.

EXEMPLOS 4 A 9

Seguindo os modos operatórios dos exemplos 1 a 3 anteriormente referidos, mas partindo do ácido 3-cloromandélico e do derivado 1,2,3,4-tetrahidronaftalénico correspondente, obtém-se os compostos da fórmula I que se seguem por intermédio dos compostos da fórmula IV indicados entre parenteses e caracterizados pelos valores máximos de absorção indicados para os infravermelhos.

EXEMPLO 4

Clorohidrato de N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f.: 170-173°C (isopropanol) (N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida).

IV (líquido sem solvente): 3390 (sh), 3324: O-H, CON-H; 1655: NHC=O cm^{-1} .

EXEMPLO 5

Clorohidrato de N-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f.: 205-208°C (etanol absoluto)

(N-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-3-cloromandelamida).

IV (KBr): 3520 (sh), 3300 (sh), 3247: O-H, CON-H; 1627, 1650: NHC=O cm^{-1} .

EXEMPLO 6

Clorohidrato de N-[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f.: 174-176°C (isopropanol) (N-[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida).

IV (KBr): 3349 (b): O-H, CON-H; 1659: NHC=O cm^{-1} .

EXEMPLO 7

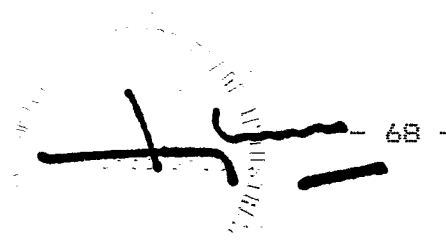
Clorohidrato de N-[(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f. 177-180°C (triturada em acetona)

(N-[(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida).

IV (KBr): 3365 (b): O-H, CON-H; 1659: NHC=O cm^{-1} .

EXEMPLO 8

Clorohidrato de N-[(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f. 184-188°C (isopropanol)



(N-[8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida).

IV (KBr): 3319 (d): O-H, CON-H; 1658: NHC=O cm^{-1} .

EXEMPLO 9

Clorohidrato de N-[5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. P.f. 216-218°C (etanol a 95%).

(N-[5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-3-cloromandelamida, p.f. 92-95°C).

EXEMPLO 10

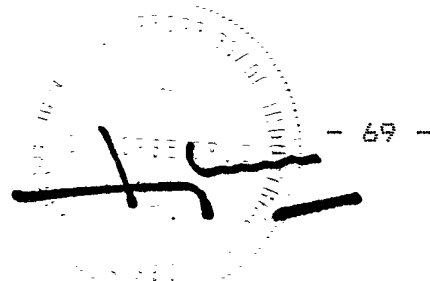
Oxalato de N-[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Prepara-se este composto de acordo com o processo do exemplo 1(i) e (ii), mas a partir do composto da preparação (M) e tratando o composto obtido, sob a forma de base livre com, uma solução de ácido oxálico em acetona. P.f. 218-220°C (triturado em acetona).

EXEMPLO 11

Clorohidrato de [[2-[N-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]etil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxilacetato de etilo.

Aquece-se a 80°C, durante 8 horas e sob agitação, uma mistura de produto da preparação (K) sob a forma de base livre (2,6 g, 0,010 moles), de óxido de 3-clorostireno (2,6 g, 0,015 moles) e de dimetilsulfóxido anidro (15 ml). Verte-se a mistura da reação na água, extrai-se a solução com acetato de etilo,



lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se a seco. Dissolve-se o resíduo em isopropanol quente (40 ml) e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Por filtração, recolhe-se o produto indicado no título (1,4 g) P.f. 157-161°C.

EXEMPLO 12

Clorohidrato de 4-[[2-[N-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxil-etil]-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxil]butanoato de etilo.

Operando do modo operatório do Exemplo 11, mas utilizando o produto obtido na preparação (L) obtém-se o composto indicado no título; p.f. 138-145°C (isopropanol).

EXEMPLO 13

Clorohidrato de N-[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]-metil]-2-hidroxi-2-(3,4-diclorofenil)etanamina.

(i) N-[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]metil]-3,4-dicloro-mandelamida.

Seguindo o modo operatório do Exemplo 1(i), mas partindo do ácido 3,4-dicloromandélico (3,1 g, 0,014 moles) e de 2-aminometil-7-metoxitetralina (2,67 g, 0,014 moles) obtém-se a N-[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]-metil]-3,4-dicloromandelamida (4,5 g) sob a forma de produto oleoso caracterizado pelos valores máximos de absorção infravermelha: 3380 (b): =-H, CON-H; e 1641: NHC=O cm^{-1} .

(ii) Clorohidrato de N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3,4-diclorofenil)etanamina.

Aquece-se sob refluxo uma solução do produto obtido no passo (i) anteriormente referido (4,5 g, 0,0114 moles) em tetra-hidrofurano (75 ml) sob atmosfera de azoto e acrescenta-se-lhe lentamente uma mistura de uma solução 10 M de borano-sulfureto de metilo (3,5 ml, 0,035 moles) e de tetrahidrofurano (10 ml). Aquece-se a solução assim obtida sob refluxo durante 4 horas, acrescentando-se em seguida muito lentamente metanol (25 ml). Concentra-se sob pressão reduzida, dissolve-se o residuo em isopropanol e precipita-se o produto indicado no título por adição de ácido clorídrico em isopropanol. Cristaliza-se o produto assim obtido em etanol e obtem-se 1,87 g. p.f. 194-198°C.

EXEMPLO 14

Clorohidrato de [82-[N-(2-fenil)2-hidroxi]etil]-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxilacetato de etilo.

Seguindo o modo operatório do Exemplo 11, mas substituindo o óxido de 3-clorostireno por óxido de estireno, obtem-se o composto indicado no título; p.f. 163-170°C (isopropanol).

EXEMPLO 15

Clorohidrato de N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-feniletanamina.

Aquece-se durante 10 horas a 80°C (temperatura externa) uma mistura de óxido de estireno (1 g, 0,0083 moles), de 2-amino-metil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,5 g, 0,0078 moles) em dimetilsulfóxido (20 ml). Verte-se a mistura da reacção na

água e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se a seco. Obtem-se um residuo oleoso que é submetido a uma cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com uma mistura cloreto de metileno/metanol 95:5. Evapora-se as fracções reunidas, dissolve-se o residuo assim obtido em éter etílico e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Filtra-se o precipitado e obtem-se 0,5 g; p.f. 187-192°C.

EXEMPLO 16

Clorohidrato de N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-feniletanamina.

Seguindo o modo operatório do Exemplo 15, mas substituindo o 2-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno pelo composto da Preparação (M), obtem-se um produto que lavado com uma pequena quantidade de acetona dá origem ao composto do título. P.d. 155-158°C.

EXEMPLO 17

Clorohidrato de N-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Aquece-se a 80°C (temperatura externa), durante 8 horas, sob agitação uma mistura de base 2-aminometiltetralina (1,4 g, 0,0087 moles) obtida por neutralização do seu clorohidrato (Preparação (N)) por hidróxido de sódio e extracção pelo acetato de etilo, e de óxido de 3-clorostireno (2 g, 0,013 moles) em dimetilsulfóxido (15 ml). Verte-se a mistura da reacção em água (cerca de 100 ml), extrai-se para éter etílico. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se a seco. Retoma-se o

resíduo em éter de petróleo e filtra-se, Dissolve-se o produto assim obtido (1,5 g), em acetona (50 ml) aquecendo fracamente e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Filtra-se o precipitado e obtém-se 1,5 g; p.f. 232-235°C.

EXEMPLO 18

Acido [82-IN-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]etil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxilacético.

Aquece-se a 50°C durante 5 horas uma mistura do produto do Exemplo 11 sob a forma de base livre (2,0 g, 0,0047 moles) hidróxido de potássio (0,3 g, 0,0057 moles) etanol a 95% (30 ml) e água (30 ml). Evapora-se o etanol, acrescenta-se-lhe água (20 ml) e extrai-se com éter etílico (2 x 50 ml). A fase orgânica é tratada com carvão, filtrada e acidificada com HCl 1N, até pH 6,5. Filtra-se o precipitado e obtém-se o produto indicado no título. P.f. 213-217°C.

EXEMPLO 19

Clorohidrato de N-[(2R) ou (2S)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

(i) N-[(2R) ou (2S) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Agita-se à temperatura ambiente durante uma noite uma mistura do composto da Preparação (P) (0,6 g, 0,0023 mole), ácido (R)-3-cloromandélico (0,4 g, 0,0023 mole), e BOP (1 g, 0,0023 mole) em cloreto de metileno (20 ml) e trietilamina (1,8 ml, 1,3 g, 0,013 mole). Acrescenta-se acetato de etilo (60 ml) e lava-se sequencialmente com uma solução 2N de ácido clorídrico, uma

solução saturada de bicarbonato de sódio e água. Separa-se a fase orgânica, seca-se e evapora-se a seco. Purifica-se o resíduo por cromatografia fazendo-se a eluição com uma mistura de acetato de etilo/ciclohexano 1/1 e obtendo-se assim 0,7 g da amida indicada anteriormente. $[\alpha]_D = + 21,9^\circ$ (c = 1%, MeOH).

(ii) Clorohidrato de N-1((2R) ou (2S) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil-(2R)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)-etanamina.

Acrescenta-se lentamente uma solução 10M de borano-sulfureto de metilo (0,5 ml, 0,005 moles) em tetrahidrofurano anidro (5 ml) a uma solução do composto obtido no passo (i) anteriormente referido (0,5 g, 0,0014 mole) em tetrahidrofurano anidro (20 ml) aquecido sob refluxo sob atmosfera de azoto. A mistura da reação assim obtida é aquecida sob refluxo durante 4 horas, acrescenta-se-lhe lentamente metanol (5 ml) e após 30 minutos, acrescenta-se uma solução de ácido clorídrico 1N (84 ml). Aquece-se a mistura sob refluxo durante 30 minutos, concentra-se sob vácuo, torna-se a mistura básica por adição de amoníaco, e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se e evapora-se a seco. Dissolve-se o resíduo em isopropanol quente (10 ml), acidifica-se pela adição de isopropanol saturado com ácido clorídrico e recupera-se o produto assim obtido por filtração (0,24 g). P.f. 175-77°C; $[\alpha]_D = + 18,3^\circ$ (c = 1%, MeOH).

EXEMPLO 20

Clorohidrato de N-[(2S) ou (2R) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

(i) N-[(2S) ou (2R) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Seguindo o mesmo processo do Exemplo 19 (i) mas a partir do composto da Preparação (R) (0,5 g, 0,002 mole), de ácido (R)-3-cloromandélico (0,4 g, 0,002 mole), e de BOP (0,88 g, 0,002 mole) em cloreto de metileno (20 ml) e de trietilamina (0,6 ml, 0,4 g, 0,004 mole), obtém-se 0,6 g da amida indicada anteriormente. $[\alpha]_D^{25} = -75,1^\circ$ (c = 1%, MeOH).

(ii) Clorohidrato de N-[(2S) ou (2R) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Utilizando o processo descrito no Exemplo 19 (ii) mas a partir do composto obtido no passo (i) anteriormente referido (0,5 g, 0,0014 mole), obtém-se 0,34 g do composto indicado no título.

EXEMPLO 21

N-[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(4-clorofenil)etanamina.

(i) N-[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(4-clorofenil)etanamina.

Agita-se à temperatura ambiente durante uma noite uma mistura do bromohidrato do composto da Preparação (J) (3,77 g, 0,015 mole), de ácido 4-cloromandélico (2,8 g, 0,015 mole), de BOP (6,63 g, 0,015 mole) e de trietilamina (3 g, 0,03 mole) em

cloreto de metileno (80 ml). Acrescenta-se-lhe acetato de etilo, lava-se sequencialmente com água, uma solução 2N de ácido clorídrico, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e água. Seca-se e concentra-se sob pressão reduzida obtendo-se um produto oleoso que é purificado por cromatografia fazendo-se a eluição com uma mistura acetato de etilo/ciclohexano 1/1. Obtem-se assim a amida indicada anteriormente (3,47 g).

(ii) N-[1-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(4-clorofenil)etanamina.

Aquece-se sob refluxo sob atmosfera de azoto uma solução obtida no passo (i) anteriormente referido (3,2 g, 0,0092 mole) em tetrahidrofurano anidro (65 ml) e acrescenta-se-lhe uma solução 10 M de borano-sulfureto de metilo (2,8 ml, 0,028 mole) e tetrahidrofurano anidro (10 ml). Aquece-se sob refluxo durante 4 horas, acrescenta-se-lhe lentamente metanol (30 ml) e aquece-se sob refluxo durante uma hora suplementar. Acrescenta-se uma solução 1N de ácido clorídrico (60 ml) e aquece-se sob refluxo durante uma hora. Concentra-se sob pressão reduzida, retoma-se o residuo em aceto de etilo, lava-se a solução orgânica com amoníaco e em seguida com água, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se sob pressão reduzida obtendo-se um produto sólido que é lavado com éter isopropílico (2,3 g). P.f. 150-153°C.

EXEMPLO 22

Fumarato de N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(2-clorofenil)etanamina.

(i) N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-cloromandelamida.

Seguindo o processo do Exemplo 19 (i) mas a partir do composto da Preparação (M) (1,5 g, 0,0085 mole), de ácido 2-cloromandélico (1,6 g, 0,0085 mole), de BOP (3,75 g, 0,0085 mole) e de trietilamina (0,86 g, 0,0085 mole) em cloreto de metileno (55 ml), obtém-se 2,2 g da amida indicada anteriormente.

(ii) Fumarato de N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(2-clorofenil)etanamina.

Utilizando o processo do Exemplo 19 (ii) mas a partir do composto obtido anteriormente no passo (i) (1,9 g, 0,0055 mole) e utilizando isopropanol contendo ácido fumárico em vez de isopropanol saturado com ácido clorídrico, obtém-se 0,09 g do composto indicado no título. P.f. 215-217°C.

EXEMPLO 23

Hemifumarato de N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(4-clorofenil)etanamina.

(i) N-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-4-cloromandelamida.

Utilizando o processo do Exemplo 19 (i) mas partindo do composto da Preparação (M) (2 g, 0,0113 mole), de ácido

4-cloromandélico (2,1 g, 0,0113 mole) de BOP (5 g, 0,0113 mole) e de trietilamina (1,6 ml, 0,0113 mole) em cloreto de metileno (60 ml) obtem-se 2,2 g da amida indicada anteriormente.

(ii) Hemifumarato de N-[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(4clorofenil)etanamina.

Seguindo o processo do Exemplo 19 (ii) mas a partir da amida obtida anteriormente (2 g, 0,0058 mole) e utilizando isopropanol contendo ácido fumárico em vez de isopropanol saturado com ácido clorídrico obtem-se 0,18 g do composto indicado no título. F.f. 210-213°C.

EXEMPLO 24

Clorohidrato de N-[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanamina.

(i) óxido de 3-metoxiestireno

Agita-se durante 17 horas uma mistura de 3-metoxibenzaldeído (13,4 g, 0,089 mole), uma solução de NaOH (200 g) em água (200 ml), metilsulfato de dodecildimetilsulfônio (51 g, 0,15 mole) e tolueno (150 ml). Acrescenta-se gelo e separa-se a fase orgânica. Lava-se com água (3 x 50 ml), seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida. Recupera-se do resíduo o produto indicado anteriormente por destilação a 135-140°C e 30 mmHg.

(ii) Clorohidrato de N-[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanamina.

Aquece-se sob refluxo durante uma noite uma mistura do produto obtido no passo (i) anterior que tem um título cromatográfico de 71,5% (1,2 g, 0,0059 mole) e do composto da Preparação (M) (1,4 g, 0,0079 mole) em etanol absoluto (60 ml). Concentra-se sob pressão reduzida e purifica-se o produto oleoso assim obtido por cromatografia fazendo-se a eluição com acetato de etilo. Dissolve-se o produto assim obtido em éter etílico e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico obtendo-se 0,36 g do produto indicado no título.

EXEMPLO 25

Clorohidrato de N-[6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil]-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etanamina.

Seguindo o mesmo processo do Exemplo 24 (ii) mas substituindo o composto da Preparação (M) pelo composto da Preparação (J) (1,9 g) obtém-se o composto indicado no título (0,62 g).

EXEMPLO 26

Clorohidrato de N-[(2R) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Aquece-se a 60°C (temperatura externa), durante 48 horas, uma mistura do clorohidrato de 2(R)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,11 g, 0,48 mmole) (Preparação G), óxido de (R)-3-cloroestireno (0,07 g, 0,46 mmole) e trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmole) em dimetilsulfóxido (5 ml). Verte-se

a mistura da reacção em água e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se o extracto orgânico com água, seca-se sobre sulfato de sódio filtra-se e evapora-se a seco. Submete-se o residuo a uma cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com cloreto de metileno. Dissolve-se o residuo que se obtém por evaporação das fracções reunidas, em acetona e acrescenta-se-lhe isopropanol saturado com ácido clorídrico. Filtra-se o precipitado e obtém-se 0,02 g do produto indicado no titulo. P.f. 214-216°C, [alfa] = + 25,1° (c = 1%, MeOH).

EXEMPLO 27

Clorohidrato de N-(((2S)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil)-(2R)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina.

Utilizando o processo do Exemplo 26 mas a partir do clorohidrato de 2(S)-aminometil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalene (0,11 g, 0,48 mmole), óxido de (R)-3-cloroestireno (0,07 g, 0,46 mmole) e trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmole) em dimetilsulfóxido (5 ml) obtém-se 0,02 do produto indicado no titulo. P.f. 189-191°C; [alfa] = -70,7°C (c = 1%, MeOH).

EXEMPLO 28

Clorohidreto de N-(((2R) ou (2S) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)metil)-(2R)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)etanamina. Seguindo o processo de abertura do epóxido quiral descrita no Exemplo 26 mas a partir de 2(R) (ou 2(S))-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,63 g, 0,0033 mole) obtido por neutralização do seu clorohidrato descrita na Preparação (D) e do óxido de (R)-3-cloroestireno (0,6 g, 0,0039 mole) em dimetilsulfóxido (10 ml) obtém-se 0,5 g do produto indicado no titulo.

EXEMPLO 29

Clorohidrato de N-[(1S) ou (2R) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metil]- (2R)-2-hidroxi-2-(3-clorofenil)-etanamina.

Utilizando o mesmo processo do Exemplo 26 mas a partir de 2(S) (ou 2(R))-aminometil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,5 g, 0,0026 mole) obtido por neutralização do seu clorohidrato descrita na Preparação (Q) e do óxido de (R)-3-cloroestireno (0,6 g, 0,0037 mole) em dimetilsulfóxido (10 ml), obtém-se 0,4 g do produto indicado no título.

EXEMPLO 30

Clorohidrato de [[2(R)-[N-[2-(3-clorofenil)-2(R)-hidroxietil]-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxil]acetato de etilo.

Aquece-se a 80°C (temperatura externa), durante 10 horas e sob agitação, uma mistura de [[2(R)-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]oxil]acetato de etilo (1 g, 0,0038 mole) obtido por neutralização do seu clorohidrato descrita na Preparação (S), de óxido de (R)-3-cloroestireno (0,8 g, 0,0052 mole) em dimetilsulfóxido anidro (15 ml). Verte-se a mistura da reação em água, extrai-se a solução com acetato de etilo, lava-se a solução orgânica com água e após secagem sobre Na₂SO₄ e filtração, evapora-se a seco. Dissolve-se o resíduo em isopropanol a seco, e precipita-se o produto indicado no título por adição de isopropanol saturado com ácido clorídrico (0,6 g).



EXEMPLO 31

Clorohidrato de [[2(S)-[N-[2-(3-clorofenil)-2(R)-hidroxietil]-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-illoxilacetato de etilo.

Seguindo o processo do Exemplo 30 mas substituindo o [[2(R)-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-illoxilacetato de etilo pelo enantiômero (S) (1 g, 0,0038 mole) obtido por neutralização do clorohidrato descrito na Preparação (T), obtem-se 0,5 g do composto indicado no título.

EXEMPLO 32

Clorohidrato de [[2(R) (ou 2(S)-[N-[2-(3-clorofenil)-2(R)-hidroxietil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-illoxilacetato de etilo.

Utilizando o processo do Exemplo 30, mas a partir de uma mistura de [[2(R)(ou 2(S))-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ill-oxilacetato de etilo (2,2 g, 0,0083 mole) obtido por neutralização do clorohidrato descrito na Preparação (U), e de óxido de (R)-3-cloroestireno (1,8 g, 0,012 mole), em dimetilsulfóxido anidro (20 ml) obtem-se 1,2 g do produto indicado no título.

EXEMPLO 33

Clorohidrato de [[2(S) (ou 2(R)-[N-[2-(3-clorofenil)2(R)-hidroxietil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-illoxilacetato de etilo.

Seguindo o processo do Exemplo 30, mas a partir de uma mistura de [[2(S) (ou

2(R)-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-illoxilacetato de etilo (1,8 g, 0,0068 mole) obtido por neutralização do clorohidrato correspondente da Preparação (V), e de óxido de (R)-3-cloroestireno (1,5 g, 0,0097 mole), em dimetilsulfóxido anidro (20 ml) obtém-se 1,1 g do produto indicado no título.

EXEMPLO 34

Preparam-se comprimidos à base do composto do Exemplo 6, tendo a composição que se segue:

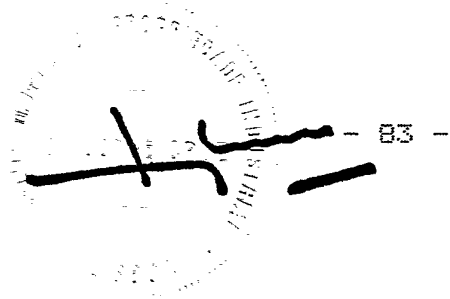
Composto do Exemplo 6	20 mg
celulose microcristalina	30 mg
amido de milho seco	30 mg
lactose	100 mg
estearato de magnésio	5 mg

triturando o ingrediente activo até uma dimensão de partículas de 0,4 mm, fazendo-o passar através de um crivo com uma malha de 0,4 mm, misturando a matéria triturada com os outros constituintes e prensando para formar comprimidos.

Preparam-se do mesmo modo comprimidos contendo 40 mg de ingrediente activo.

EXEMPLO 35

Operando tal como foi descrito no Exemplo 34, mas utilizando o composto do Exemplo 7, preparam-se comprimidos tendo a composição que se segue:



Composto do Exemplo 7	50,0 mg
amido de milho seco	100,0 mg
lactose	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato de magnésio	0,5 mg

EXEMPLO 36

10.000 cápsulas com um teor de substância activa de 50 mg são preparadas a partir dos constituintes que se seguem: 500 g do composto do Exemplo 4, 495 g de celulose microcristalina, 5 g de gel de sílica amorfa. Os constituintes atrás referidos são bem misturados e introduzidos em cápsulas de gelatina dura de dimensão 4.

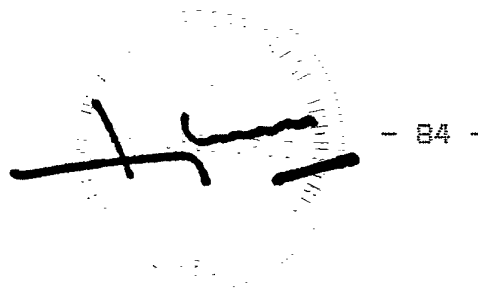
EXEMPLO 37

Prepara-se uma solução aquosa estéril apropriada para uma utilização parentérica em ampolas à base do composto do Exemplo 6 tendo a composição que se segue:

composto do Exemplo 6	30 mg
cloreto de sódio	5 mg
água destilada q.b.p.	2 ml

EXEMPLO 38

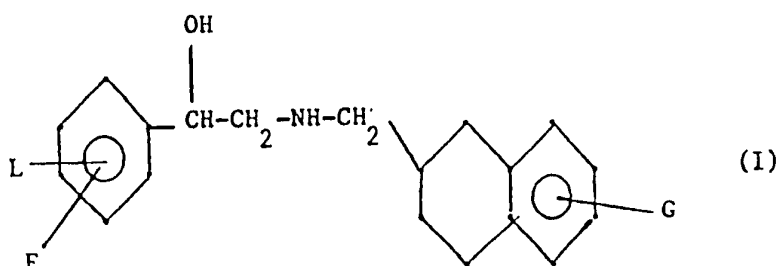
Prepara-se uma solução oftálmica misturando os constituintes que se seguem nas condições habituais:



composto do Exemplo 4	1,0 mg
NaH ₂ PO ₄	10,4 mg
Na ₂ HPO ₄	2,4 mg
Clorobutanol	5,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	5,0 mg
NaOH 1N q.b.p.	pH = 7,4
água destilada q.b.p.	1,0 ml

REIVINDICAÇÕES:

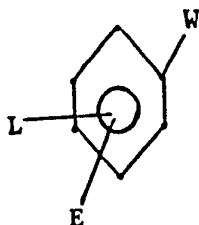
1A. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (I) que se segue:



em que

- E representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, um grupo (C₁-C₄)alcoxi, um grupo fenilo, um grupo nitro, um átomo de halogénio, ou um grupo trifluorometilo.
- L representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, fenilo, (C₁-C₄)alcoxi, um grupo nitro ou um átomo de halogénio, ou
- E e L, em conjunto, representam um grupo -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, e
- G representa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxilo ou um grupo OG', onde G' representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituído ou substituído por um grupo hidroxilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxycarbonilo, carboxi, ou (C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcanoilo,

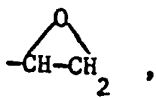
ou de um dos seus sais, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula (II):



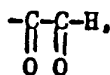
(II)

em que

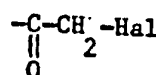
- E e L têm os significados indicados anteriormente e o radical
- W representa um dos grupos que se seguem (a) a (d)



(a)



(b)



(c)

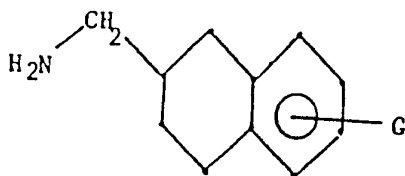
ou



(d)

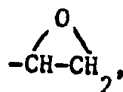
em que Hal representa cloro, bromo ou iodo e Y representa um grupo -COOH ou um derivado funcional deste,

com um composto da fórmula (III)



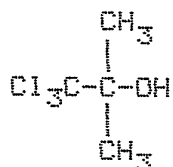
(III)

em que G tem o significado indicado anteriormente, e, quando -W é diferente de

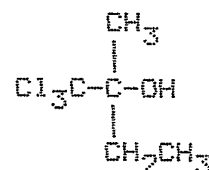


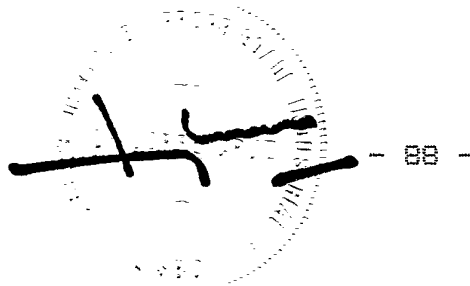
se tratar o produto da reacção com um agente redutor apropriado e eventualmente se transformar o composto da fórmula (I) assim obtido num dos seus sais de acordo com métodos já conhecidos; sendo este processo ulteriormente caracterizado pelo facto de:

- (i) quando se obtem um composto da fórmula (I) em que G é um grupo hidroxi, se poder converter este composto nos compostos correspondentes onde G é um grupo OG', por reacção com um agente de alquilação ou de acilação da fórmula G'-D em que G' é como foi definido anteriormente e D é um grupo facilmente eliminável, após ou sem protecção temporária do grupo amino,
- (ii) quando se obtem um composto da fórmula (I) em que G é um grupo OG' em que G' é um composto alquilo substituido por um grupo (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, se poder converter este composto no composto correspondente, onde G' é um grupo alquilo substituido por carboxi, por hidrólise básica,
- (iii) quando se obtem um composto da fórmula (I) em que G é hidroxi se poder converter este composto nos compostos correspondentes, em que G é um grupo da fórmula OG' em que G' é 1-metil-1-(C₁-C₄)alcoxicarbonilo-etilo ou 1-etil-1-(C₁-C₄)alcoxicarbonil-etilo por tratamento com um composto da fórmula



ou





respectivamente, na presença de uma base, seguindo-se uma reacção com cloreto de tionilo num (C_1-C_4) alcanol, e

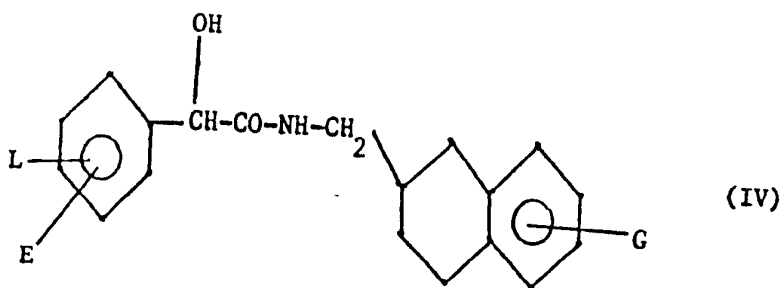
(iv) quando se obtém um composto da fórmula (I) sob a forma de uma mistura de isómeros, ela pode ser separada nos isómeros puros ou em pares de enantiómeros de acordo com métodos convencionais.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (I) em que G representa hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo OG', em que G' representa um grupo (C_1-C_4) alquilo substituído ou não substituído.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (I) em que G representa hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo OG', em que G' representa um grupo (C_1-C_4) alquilo não substituído ou substituído por um grupo carbo (C_1-C_4) alcoxi ou carboxi.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (I) tendo a configuração absoluta R no átomo de carbono quiral da cadeia etanolamínica.

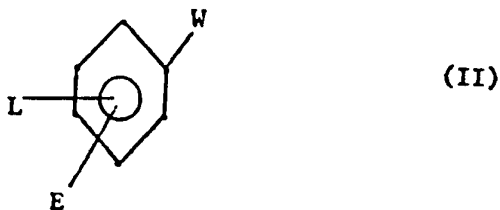
5a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (IV) seguinte:



em que

- E representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, um grupo (C₁-C₄)alcoxi, um grupo fenilo, um grupo nitro, um átomo de halogénio, ou um grupo trifluorometilo.
- L representa hidrogénio, um grupo (C₁-C₄)alquilo, fenilo, (C₁-C₄)alcoxi, um grupo nitro ou um átomo de halogénio, ou
- E e L, em conjunto, representam um grupo -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, e
- G representa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxil ou um grupo OG, onde G representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituído ou substituído por um grupo hidroxil, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxycarbonilo, carboxil, ou (C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcanoilo,

ou de um dos seus sais, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula (II):

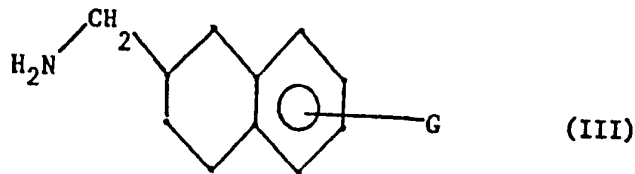


em que

- E e L têm os significados indicados anteriormente e W representa um grupo



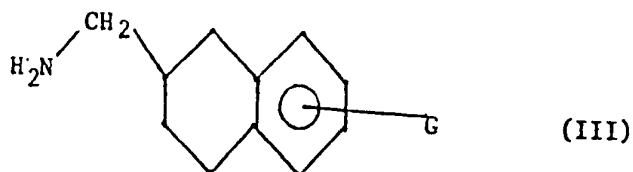
onde Y representa um grupo -COOH ou um derivado funcional deste, com um composto da fórmula (III):



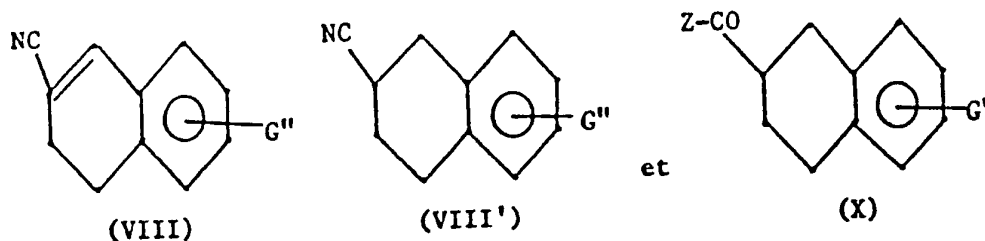
em que G tem o significado indicado anteriormente.

6ã. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (IV) em que G é um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxil ou um grupo OH, em que G' é um grupo (C₁-C₄) alquilo não substituído ou (C₃-C₇) cicloalquilo.

7ã. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (III):



em que G representa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxí ou um grupo OG', onde G' representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituído ou substituído por um grupo hidroxí, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxicarbonilo, carboxi, ou (C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcancilo, mas diferente de um grupo -OCH₃ na posição 7 ou 8, ou de um dos seus sais, caracterizado por se reduzir um composto da fórmula escolhida entre:

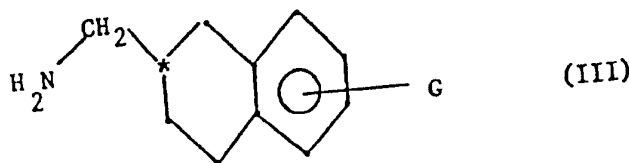


em que G'' representa hidrogénio, um átomo de cloro, um grupo hidroxí ou um grupo metoxi e Z é um grupo -NH₂, obtendo-se um composto da fórmula (III) em que G = G'', e se submeter o composto da fórmula (III) em que G'' é hidroxilo aos processos de alquilação ou de acilação convencionais com ou sem protecção prévia do grupo amino, sendo este processo ulteriormente caracterizado pelo facto de quando se obtem um composto da fórmula (III) na qual G = G'' é um grupo metoxi, se poder convertê-lo no composto correspondente em que G = G'' é um grupo hidroxí por desmetilação com ácido bromídrico, podendo o composto obtido, quando se apresenta sob a forma de um grupo de isómeros, poder ser separado nos isómeros puros de acordo com métodos convencionais.

82. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (III) na qual G é um grupo hidroxí ou um grupo OG' em que G' representa um grupo

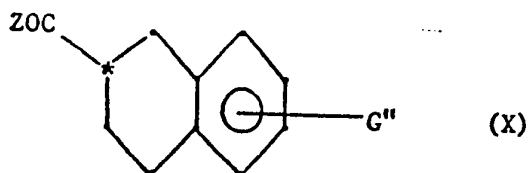
(C₁-C₄) alquilo substituido por um grupo carboxi ou (C₁-C₄) alqcoxi-carbonilo.

9a. - Processo de acordo com a reivindicaçãõ 7, caracterizado por se preparar um composto da fórmula (III):



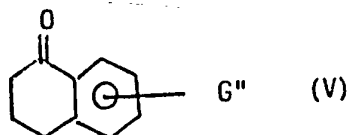
em que G representa um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro, um grupo hidroxí ou um grupo OG', onde G' representa um grupo (C₁-C₄)alquilo não substituido ou substituido por um grupo hidroxí, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alcoxícarbonilo, carboxi, ou (C₃-C₇)cicloalquilo; um grupo (C₃-C₇)cicloalquilo; ou um grupo (C₂-C₄)alcanoilo, sob uma forma estereoisomérica pura, ou um dos seus sais.

10a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (X):

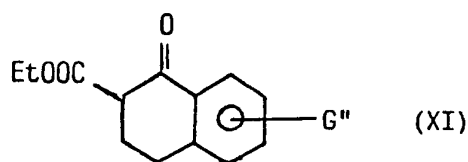


em que Z é um grupo -OH ou -NH₂ e G'' representa hidrogênio, um átomo de cloro, um grupo hidroxí ou um grupo metoxí, com a condição de que quando Z for um grupo -OH, G'' seja diferente de hidrogênio, sob uma forma ópticamente activa, ou um dos seus

saís, caracterizado pelo facto de se tratar um composto da fórmula (V):



em que G'' é tal como foi definido anteriormente com carbonato de dietilo na presença de sódio a fim de se obter um composto da fórmula (XI):



em que G'' é tal como foi definido anteriormente, sendo este composto submetido em seguida a uma redução catalítica ou química, fazendo-se em seguida uma hidrólise em meio básico para se obter um composto da fórmula (X) indicado anteriormente, em que Z = OH e G'' é tal como foi definido anteriormente, sendo este composto eventualmente convertido em amido correspondente por métodos convencionais para se obter um composto da fórmula (X) em que Z = NH₂, e eventualmente transformando-se o composto da fórmula (X) assim obtido num dos seus sais de acordo com métodos conhecidos.

Lisboa, 28 de Dezembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.^ª
1200 LISBOA