

(11) *Número de Publicação:* **PT 88251 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

|               |              |
|---------------|--------------|
| C07C217/48 A  | C07D295/08 B |
| A61K031/135 B | A61K045/06 B |
| A61K031/645 B | A61K031/44 B |

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) *Data de depósito:* 1988.08.11

(30) *Prioridade:* 1987.08.14 US 085865

(43) *Data de publicação do pedido:*  
1989.06.30

(45) *Data e BPI da concessão:*  
08/94 1994.08.04

(73) *Titular(es):*

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.  
2110 EAST GALBRAITH ROAD CINCINNATI, OHIO  
45215 US

(72) *Inventor(es):*

JULES FREEDMAN US  
MARK WILLIAM DUDLEY US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO  
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ARILOXI-INDENAMINA COM ACTIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

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

**N.º 88 251**

**REQUERENTE:** MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados Unidos da América

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ARILOXI-INDENAMINA COM ACTIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM "

**INVENTORES:** Jules Freedman e Mark W Dudley.

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

Estados Unidos da América, em 14 de Agosto de 1987, sob o nº. 085,665.

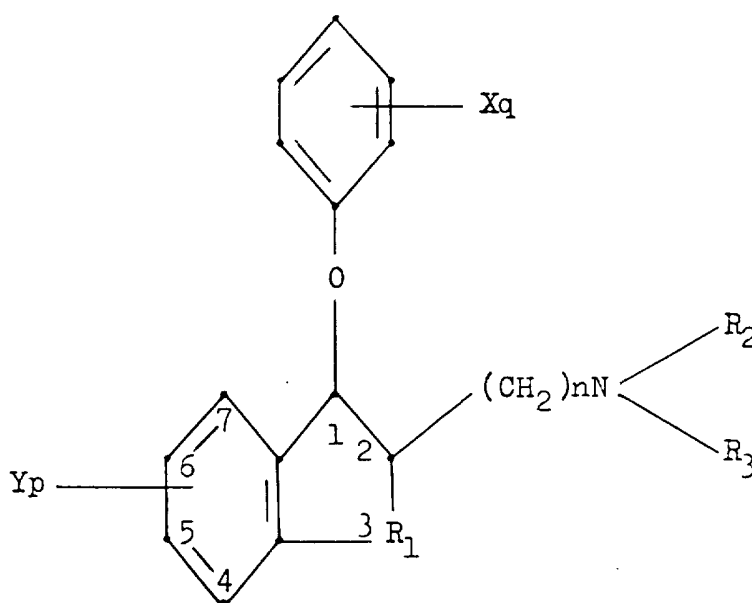
8.2.4088.251

4.

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

"Processo para a preparação de novos derivados de ariloxi-  
-indanamina com actividade antidepressiva e de composições  
farmacêuticas que os contêm"

A presente invenção diz respeito a novos compostos  
de fórmula geral



(1)

na qual

$R_1$  representa um grupo alquilenos  $C_{1-3}$ ;

$n$ ,  $p$  e  $q$  representam, cada um, independentemente zero  
ou um número inteiro 1 ou 2;

$Y$  e  $X$  representam, cada um, independentemente, um áto  
mo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alco  
xi inferior, hidroxí ou  $CF_3$ , com a condição de

qualquer dos átomos ou dos grupos representados pelos símbolos X ou Y, considerados conjuntamente, formarem um grupo metilenodioxi quando cada um dos símbolos p ou q representar o número inteiro 2 e cada um dos símbolos Y e X se encontra posicionado nos átomos de carbono adjacentes do núcleo arílico;

$R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou aralquilo ou  $R_2$  e  $R_3$ , considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um grupo pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino ou 4-metilpiperazino,

ou aos seus sais de adição de ácido.

$R_1$  representa um grupo alquilénico divalente que comporta 1 a 3 átomos de carbono cuja configuração é a de uma cadeia linear ou ramificada que inclui, por exemplo, um grupo  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , ou  $-CH(CH_3)CH_2-$ . Quando  $R_1$  representa um grupo  $-CH_2-$ , os compostos de fórmula geral (1) são derivados de ariloxi-indanamina. Quando  $R_1$  representa um grupo  $-CH_2CH_2-$ , os compostos de fórmula geral (1) são derivados de ariloxi -1,2,3,4-tetra-hidronaftilamina; quando  $R_1$  representa um grupo  $-CH_2CH_2CH_2-$  os compostos de fórmula geral (1) são derivados de ariloxi-5,6,7,8-benzociclo-heptenamina.

O radical ariloxi dos compostos de fórmula geral (1) pode ser mono- ou di-substituído em qualquer posição possível no núcleo (quando q representa o número inteiro 1 ou 2, respectivamente) ou pode ser insubstituído (quando q representa zero).

De cada vez que é considerado, X é escolhido, independentemente, de tal modo que, quando q representa o número inteiro 2, o radical ariloxi é um radical di—substituído que comporta substituintes iguais ou diferentes. Do mesmo modo, o radical do núcleo condensado pode ser mono— ou di—substituído em qualquer das posições 4,5,6 ou 7, (quando p representa o número inteiro 1 ou 2, respectivamente) ou pode ser insubstituído (quando p representa zero). De cada vez que é considerado, Y é escolhido, independentemente, de tal modo que, quando p representa o número inteiro 2, o radical do núcleo condensado é di—substituído comportando o mesmo substituinte ou substituintes diferentes. R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> podem representar grupos independentes ou podem ser considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino ou 4-metilpiperazino.

Quando utilizada na presente invenção a designação "alquilo inferior" diz respeito a um grupo alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono e com uma configuração linear, ramificada ou cíclica. A designação "alcoxi inferior" diz respeito a um grupo alquilo inferior substituído comportando um único átomo de oxigénio, ligado ao átomo de carbono arílico apropriado. O termo "halogéneo" diz respeito a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo "metilenodioxi" diz respeito a um grupo —O—CH<sub>2</sub>—O— ligado aos átomos de carbono arílicos adjacentes. O termo "aralquilo" diz respeito a um núcleo aromático ligado ao átomo de azoto via uma ponte alquilénica C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>. O termo "aralquilo" inclui, por exemplo, embora este não seja o único, um grupo benzílico ou outro similar.



Compostos nos quais  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um grupo  $CO_2Me$  ou  $CO_2Et$ , isto é, um éster etílico ou metílico de um grupo carboxílico são novos compostos intermédios úteis na preparação de compostos de fórmula geral (1). Podem preparar-se estes éteres utilizando técnicas similares as que a seguir se descrevem para os compostos de fórmula geral (1) e utilizando técnicas convencionais bem conhecidas e apreciadas pelos entendidos na matéria.

Os compostos de fórmula geral (1) podem utilizar-se como aminas livres ou sob a forma dos seus sais de adição de ácido. A designação "sais de adição de ácido" engloba quer sais de adição de ácido orgânico, quer sais de adição de ácido inorgânico, incluindo, por exemplo, os sais preparados a partir de ácidos tais como ácido clorídrico, ácido oxálico, ou outros similares. Compostos de fórmula geral (1) na qual X ou Y representam, cada um, um grupo  $CF_3$  podem converter-se, por exemplo, em sais de adição de ácido derivados do ácido clorídrico, mediante a utilização de métodos convencionais bem conhecidos pelos entendidos na matéria.

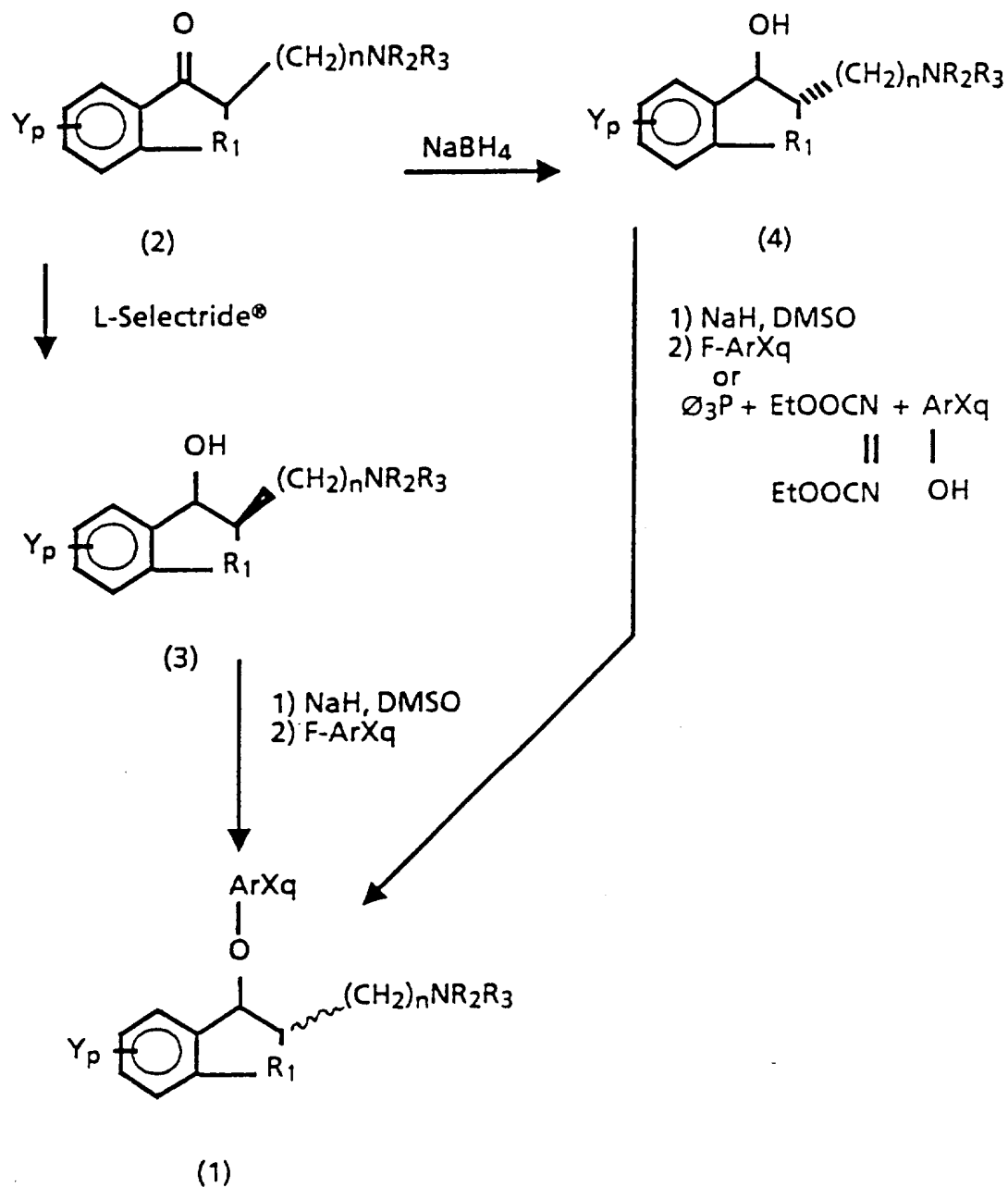
Como facilmente os entendidos na matéria poderão observar e compreender, os compostos de fórmula geral (1) podem existir sob uma forma estereoisomérica CIS ou TRANS relativamente ao radical ariloxi e ao radical amina. Compreende-se que a presente invenção engloba quer as formas CIS, quer as formas TRANS individualmente ou as suas misturas.

De um modo geral, os compostos de fórmula geral (1) podem preparar-se por reacções químicas análogas convencionais, estando a escolha de qualquer via de preparação específica de-

pendente de uma grande variedade de factores. Por exemplo, facilidade de aquisição e custo dos reagentes, aplicabilidade de certas reacções generalizadas a compostos específicos e assim por diante são todos os factores que os entendidos na matéria facilmente compreendem e contribuem todos para a escolha da síntese na preparação de qualquer composto específico englobado pela fórmula geral (1). Na preparação destes compostos utilizam-se técnicas convencionais bem conhecidas pelos entendidos na matéria.

Por exemplo, os compostos de fórmula geral (1) podem preparar-se facilmente utilizando a síntese geral delineada no Esquema Reaccional A.

Esquema reaccional A\*



\*  
Em que os símbolos  $Y_p, X_q, R_1, R_2, R_3$  têm o significado definido antes.

De um modo geral, os compostos de fórmula geral (1) podem preparar-se fazendo reagir uma aminocetona de fórmula geral (2) com L-Selectride <sup>(R)</sup> (boro-hidreto de lítio e tri-O-isobutilo preparado por Aldrich), para se obter um álcool de fórmula geral (3). Obtém-se de um modo geral o isómero CIS sob uma forma substancialmente pura. Faz-se reagir depois o derivado sódico do aminoálcool de fórmula geral (3) que se forma fazendo reagir este aminoálcool com hidreto de sódio (NaH) no seio de dimetilsulfóxido (DMSO), com um fluoreto de arilo, apropriadamente substituído (F-ArXq), na presença de dimetilsulfóxido para se obter um composto correspondente de fórmula geral (1). Obtém-se mais uma vez e de um modo geral o isómero CIS sob uma forma substancialmente pura ou uma mistura dos isómeros CIS e TRANS.

Como alternativa, os compostos de fórmula geral (1) podem preparar-se fazendo reagir uma aminocetona apropriadamente substituída de fórmula geral (2) com boro-hidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>), obtendo-se um aminoálcool de fórmula geral (4) sob uma forma isomérica TRANS substancialmente pura. Os compostos de fórmula geral (1) podem preparar-se depois fazendo reagir o derivado sódico do aminoálcool de fórmula geral (4) citado antes, com o fluoreto de arilo apropriadamente substituído de acordo com a técnica citada antes. Como alternativa, o aminoálcool de fórmula geral (4) pode reagir com um álcool arílico apropriadamente substituído (HO-ArX) na presença de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) e dietoxiazodicarboxilato (EtOOCN=NCOEt). Esta técnica fornece compostos de fórmula geral (1) sob as formas CIS ou TRANS substancialmente puras ou uma sua mistura.

Eventualmente podem separar-se e isolar-se as formas estereoisoméricas CIS ou TRANS de um composto de fórmula geral (1) a partir da sua mistura, realizando-se esta separação mediante técnicas convencionais bem conhecidas dos entendidos na matéria.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a síntese utilizada para preparar compostos de fórmula geral (1) de acordo com a técnica descrita no Esquema Reaccional A. Estes exemplos apenas ilustram a presente invenção, não a limitando. Todas as temperaturas são expressas em graus Celsius.

#### Exemplo 1

CIS-2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metamina

Fase A: CIS-2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilaminometil)-inden-1-ol

A uma suspensão arrefecida com gelo de 2,25 g (0,01 M) de cloridrato de 2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilaminometil)-1H-inden-1-ona, em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionou-se 25 ml de uma solução 1 M de L-Selectride<sup>(R)</sup>. Agitou-se a mistura durante 90 minutos e decompôs-se com 5 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. Evaporou-se o dissolvente sob pressão reduzida e distribuiu-se o resíduo entre éter e água. Separou-se a camada etérea e extraiu-se com ácido clorídrico diluído. A alcalinização do extracto ácido forneceu um óleo que se extraiu com acetato de etilo. Uma evaporação e uma destilação com dispositivo de Kugelrohr, a uma temperatura compreendida entre 90° e 100° C e à pressão de 0,4 mmHg, forneceu 0,92 g

-9-  
C.

(rendimento 48%) de um aminoálcool.

Análise elementar para  $C_{12}H_{17}NO$

Calculado: C 75,35; H 8,96; N 7,32

Encontrado: C 74,86; H 9,00; N 7,25

Utilizando técnicas análogas às descritas antes podem preparar-se os seguintes aminoálcoois:

CIS-2,3-dihidro-2-(N-metil-N-fenilmetilamino)-metil-1H-indeno-1-ol

p.e.  $135^{\circ}$ - $140^{\circ}$ /0,3mmHg

Análise elementar para  $C_{18}H_{21}NO$

Calculado: C=80,86; H=7,92; N=5,24

Encontrado: C=80,68; H=7,95; N=5,21

CIS-6-cloro-2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilamino)-metil-1H-indeno-1-ol

p.e.  $118^{\circ}$ - $121^{\circ}$ /0,3 mmHg

Análise elementar para  $C_{12}H_{16}ClNO$

Calculado: C=63,85; H=7,15; N=6,21

Encontrado: C=63,80; H=7,30; N=6,31

CIS-2,3-dihidro-2-(4-morfolino)-metil-1H-indeno-1-ol

p.e.  $119^{\circ}$ - $127^{\circ}$ /0,3 mm Hg

Análise elementar para  $C_{14}H_{19}NO_2$

Calculado: C=72,07; H=8,21; N=6,00

Encontrado: C=71,81; H=8,15; N=5,77

TRANS-2-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ol

p.e.  $127^{\circ}$ - $135^{\circ}$ /0,4 mm Hg

Análise elementar para  $C_{13}H_{19}NO$



Calculado: C=76,05; H=9,33; N=6,82

Encontrado: C=75,83; H=9,21; N=6,50

TRANS-2,3-dihidro-2-dimetilaminometil-inden-1-ol

P.F. 65°-67° C

Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO

Calculado: C=75,35; H=8,96; N=7,32

Encontrado: C=75,32; H=8,96; N=7,26

TRANS-2,3-dihidro-6-fluoro-2-dimetilaminometilinden-1-ol

P.F. 93°-95° C

Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FNO

Calculado: C=68,87; H=7,71; N=6,69

Encontrado: C=69,02; H=7,84; N=6,57

CIS-2,3-dihidro-6-metoxi-2-dimetilaminometilinden-1-ol

p.e. 102°-110°/0,3m

Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

Calculado: C=70,55; H=8,66; N=6,33

Encontrado: C=70,23; H=8,86; N=6,20

CIS-2,3-dihidro-6-fluoro-2-dimetilaminometilinden-1-ol

p.e. 90°-93°/0,3m

Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FNO

Calculado: C=68,87; H=7,71; N=6,60

Encontrado: C=68,82; H=7,82; N=6,52

CIS-2,3-dihidro-5-fluoro-2-(N,N-dietilamino)-metil-1H-inden-1-ol

CIS-2,3-dihidro-3,3-dimetil-2-(N,N-dimetilamino)-metil-6-metoxi-1H-inden-1-ol

CIS-2,3-dihidro-2-(N-etil-N-metilamino)-metil-5,6-dimetoxi-1H-inden-1-ol

CIS-6-(N,N-dimetilamino)-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzociclohepten-5-ol

CIS-2,3-dihidro-6-fluoro-2-(4-metilpiperazino)-metil-1H-inden-1-ol

CIS-2,3-dihidro-2-(1-pirolidino)-1H-inden-1-ol

CIS-2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilamino)-etil-1H-inden-1-ol

CIS-2-dietilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

CIS-2-(dimetilamino)-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

Fase B: CIS-2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-inden-2-metanamina

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se, em um banho de óleo à temperatura de 65° C, durante 30 minutos, uma mistura de 0,75 g de uma dispersão a 50% de hidreto de sódio em óleo e 10 ml de dimetilsulfóxido e arrefeceu-se depois à temperatura ambiente. Adicionou-se 1,91 g (0,01 M) de CIS-2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilaminoetil)-inden-1-ol e agitou-se a mistura durante 15 minutos. Adicionou-se 3,5 ml de 2-fluoroanisol e aqueceu-se a mistura à temperatura de 90° C durante toda a noite. Arrefeceu-se e diluiu-se depois com água, e extraíu-se o produto com acetato de etilo. Isolou-se a amina por cromatografia sobre gel de sílica e utilizou-se como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 10% em hexano. Uma destilação utilizando um dispositivo Kugelrohr, a uma temperatura compreendida entre 123° e 125° C e à pressão de 0,4 mm Hg forneceu a amina



pura.

Análise elementar para  $C_{19}H_{23}NO_2$

Calculado: C 76,73; H 7,80; N 4,71

Encontrado: C 76,62; H 7,99; N 4,98

Utilizando técnicas semelhantes à citada antes prepararam-se os seguintes compostos de fórmula geral (1):

Cloridrato de CIS-2,3-dihidro-N-metil-N-(fenilmetil)-1-(4-trifluorometilfenoxi)-1H-indeno-2-metanamina

P.F. 218° C

Análise elementar para  $C_{25}H_{24}F_3NO \cdot HCl$

Calculado: C=67,03; H=5,63; N=3,13

Encontrado: C=67,16; H=5,57; N=3,16

CIS-2,3-dihidro-N,N-dimetil-1-fenoxi-1H-indeno-2-metanamina

p.e. 110°-115°/0,3 mm Hg

Análise elementar para  $C_{18}H_{21}NO$

Calculado: C=80,86; H=7,92; N=5,24

Encontrado: C=80,58; H=7,93; N=5,01

Cloridrato de CIS-2,3-dihidro-N,N-dimetil-1-(4-trifluorometilfenoxi)-1H-indeno-2-metanamina

P.F. 178°-180° C

Análise elementar para  $C_{19}H_{20}F_3NO \cdot HCl$

Calculado: C=61,37; H=5,69; N=3,77

Encontrado: C=61,23; H=5,79; N=3,70

CIS-1,2,3,4-tetrahidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-2-naftalenometanamina

p.e. 135°-140°/0,4 mm Hg

Análise elementar para  $C_{20}H_{25}NO_2$

Calculado: C=77,13; H=8,09; N=4,50

Encontrado: C=77,02; H=8,05; N=4,52

Oxalato de CIS-4- {  $\angle$  2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-1H-inden-2-il } -metil } -morfolina

P.F. 144°-145° C

Análise elementar para  $C_{21}H_{25}NO_3$   $C_2H_2O_4$

Calculado: C=64,32; H=6,34; N=3,26

Encontrado: C=64,08; H=6,47; N=3,19

Cloridrato de CIS-1-(3,4-diclorofenoxi)-2,3-dihidro-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metanamina

P.F. 192°-193° C

Análise elementar para  $C_{18}H_{19}Cl_2NO \cdot HCl$

Calculado: C=58,00; H=5,41; N=3,76

Encontrado: C=58,11; H=5,49; N=3,68

Maleato de CIS-6-cloro-2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metanamina

P.F. 141°-143° C

Análise elementar para  $C_{19}H_{22}ClNO_2$   $C_4H_4O_4$

Calculado; C=61,67; H=5,85; N=3,13

Encontrado: C=61,39; H=5,97; N=3,01

Oxalato de CIS-2,3-dihidro-N,N-dimetil-1-(2-metilfenoxi)-1H-indeno-2-metanamina

CIS-2,3-dihidro-N,N-dimetil-1-fenoxi-1H-indeno-2-amina

CIS-2,3-dihidro-1-(3,4-dimetoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metanamina

CIS-5-(4-fluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidrobenzociclohepteno-6-

-metanamina

CIS-1-(3-clorofenoxi)-2,3-dihidro-3,3,N,N-tetrametil-6-metoxi-  
-1H-indeno-2-metanamina

### Exemplo 2

CIS e TRANS - 1,2,3,4-tetrahidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-  
-2-naftalenometanamina

Agitou-se uma mistura de 8,21 g (0,04 M) de TRANS-  
-1,2,3,4-tetrahidro-2-(N,N-dimetilaminometil)-naftalen-1-ol,  
11,54 g (0,044 M) de trifenilfosfina, 5,46 g (0,044 M) de 2-  
-metoxifenol e 100 ml de benzeno e adicionou-se, gota a gota,  
durante 45 minutos, uma solução de 7,83 g (0,004 M) de azodi-  
carboxilato de dietilo a 95% em 25 ml de benzeno. Decorridas  
2 horas, filtrou-se a mistura e extraiu-se com ácido clorídri-  
co a 3% frio. Alcalinizaram-se os extractos ácidos com hidró-  
xido de sódio diluído e extraíu-se o óleo separado com éter.  
Eliminou-se o dissolvente e cromatografou-se o óleo residual  
sobre gel de sílica.

A uma eluição com uma mistura de éter/clorofórmio  
na proporção de 1:1 forneceu 1,20 g do isómero TRANS.

P.E. 135°-138°/0,4 mmHg.

Análise elementar para  $C_{20}H_{25}NO_2$  :

Calculado: C 77,13; H 8,09; N 4,50

Encontrado: C 77,15; H 8,21; N 4,56

A eluição com éter forneceu 2,64 g do isómero CIS.

P.E. 135°-140°/0,4 mmHg.

Análise elementar para  $C_{20}H_{25}NO_2$ :

Calculado: C 77,13; H 8,09; N 4,50

Encontrado: C 77,02; H 8,05; N 4,52

### Exemplo 3

#### Oxalato de CIS ou TRANS-2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-amina

Aqueceu-se em um banho de óleo, à temperatura de  $60^{\circ}C$ , durante 30 minutos, uma mistura de 1,0 g de uma suspensão a 50% de hidreto de sódio em óleo e 25 ml de dimetilsulfóxido. Arrefeceu-se a mistura e adicionou-se 2,22 g (0,013 mole) de CIS-2,3-dihidro-2-N,N-dimetilamino-1H-inden-1-ol. Agitou-se durante 10 minutos, depois do que se adicionou 3,3 g (0,026 M) de 2-fluoroanisol e aqueceu-se a mistura à temperatura de  $90^{\circ}C$ , durante 21 horas. Arrefeceu-se a mistura, depois do que se verteu sobre água e extraiu com acetato de etilo. Uma evaporação forneceu um óleo que se cromatografou depois sobre gel de sílica. Uma eluição com acetato de etilo forneceu o isômero TRANS que se converteu em 0,72 g de oxalato com o auxílio de éter. P.F.  $172^{\circ}-173^{\circ}$ .

Análise elementar para  $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C 64,33; H 6,21; N 3,75

Encontrado: C 64,23; H 6,29; N 3,72

Eluiu-se o isômero CIS com uma mistura de acetato de etilo/metanol (9:1) e converteu-se em oxalato no seio de éter, obtendo-se 0,92 g. P.F.  $149^{\circ}-150^{\circ} C$ .

Encontrado: C 64,16; H 6,27; N 3,80.

Os compostos iniciais utilizados no esquema reaccional citado antes, isto é, as amino-cetonas de fórmula geral (2) apropriadamente substituídas e os fluoretos de arilo/álcoois, obtêm-se facilmente utilizando reagentes disponíveis, eventualmente modificados, utilizando esquemas de sintese convencionais, técnicas bem conhecidas e facilmente dominadas pelos entendidos na matéria.

Por exemplo os aminoálcoois intermédios apropriados para preparar compostos de fórmula geral (1) na qual n representa zero podem preparar-se utilizando técnicas semelhantes às descritas por Huebner, et al., em J. Org. Chem. 35, 1149 (1970).

As aminocetonas apropriadas utilizadas como compostos iniciais para preparar os compostos de fórmula geral (1) na qual n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2 podem preparar-se utilizando técnicas semelhantes às descritas na patente de invenção norte-americana nº 2.947.756.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método próprio para tratar doentes exibindo sintomas de depressão, que consiste em administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz como antidepressivo de um ou mais compostos de fórmula geral (1). Adicionalmente, a presente invenção fornece métodos capazes de inibir a libertação da norepinefrina da sinapse ou de inibir a libertação da serotonina também da sinapse ou de inibir a libertação quer da serotonina quer da norepinefrina da sinapse em um doente que consistem em administrar uma quantidade inibidora eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um ou mais compostos de fórmula geral (1).

Os entendidos na matéria aceitam na generalidade que compostos tais como desipramina, que inibem a libertação da norepinefrina na sinapse e compostos tais como a fluoxetina, que inibem a serotonina também na sinapse (5-hidroxitriptamina ou 5 HT) exibem acção antedepressiva quando administrados a doentes em situação de depressão.

Utilizado na presente invenção o termo "doente" diz respeito a um animal de sangue quente tal como um mamífero que se encontra em situação de depressão. Deve entender-se que cães, gatos, ratos, murganhos, cavalos, gado bovino, gado ovino e o homem são exemplos de animais incluídos no âmbito do significado do termo citado antes.

O termo "depressão" diz respeito a uma doença ou a um estado ou situação anormal, caracterizado clinicamente por um síndrome psiquiátrico que consiste, por exemplo, em um humor triste, em uma redução de actividade psicomotora, em insónia, em perda de peso e em outras situações similares. A depressão é facilmente diagnosticada por um clínico utilizando práticas e processos convencionais e facilmente interpretada pelos entendidos na matéria.

Acredita-se que existe uma correlação geral entre compostos que exibem a acção biológica de inibir a libertação da seratonina ou da norepinefrina na sinapse e a acção médica que os torna úteis no tratamento da depressão. Utilizado tal como se faz na presente invenção o termo "tratamento da depressão", diz respeito à obtenção de um efeito antidepressivo por melhoria de um ou mais sinais clínicos e sintomas de depressão em um doente.

A presente invenção proporciona compostos que inibem quer a libertação da serotonina, quer a libertação da norepinefrina das sinapses e pensa-se por isso que são úteis no tratamento da depressão mediante administração a um doente. Embora os compostos de fórmula geral (1) inibam quer a libertação da serotonina, quer a libertação da norepinefrina nas sinapses, em cada um dos compostos individualmente estes efeitos inibitórios podem manifestar-se com as mesmas ou com doses ou concentrações muito diferentes. Daqui resulta que, alguns compostos de fórmula geral (1) são úteis no tratamento da depressão quando administrados em doses que permitam inibir substancialmente a libertação da norepinefrina da sinapse, mas que não permitem inibir substancialmente a libertação da serotonina também libertada da sinapse. E, inversamente, alguns compostos de fórmula geral (1) são úteis no tratamento da depressão em doses que permitem inibir substancialmente a libertação da serotonina na sinapse, mas que não permitem inibir substancialmente a libertação da norepinefrina na sinapse. Outros compostos de fórmula geral (1) são úteis no tratamento da depressão em doses que permitem inibir substancialmente tanto a libertação da serotonina como a da norepinefrina na sinapse.

As concentrações ou doses que permitem a um composto inibir a libertação da serotonina e da norepinefrina na sinapse, determinam-se facilmente utilizando técnicas convencionais bem conhecidas e interpretadas pelos entendidos na matéria. Por exemplo, o grau de inibição provocado por uma determinada dose em ratos, pode determinar-se pelo método de Dudley, et al., em J. Pharmacol. Exp. Ther. 217, 834-840 (1981).

L.

A dose inibitória eficaz sob o ponto de vista terapêutico é aquela que é capaz de inibir substancialmente a libertação da norepinefrina na sinapse ou a libertação da serotonina na sinapse ou a libertação de ambos os compostos também na sinapse. A dose inibitória eficaz sob o ponto de vista terapêutico pode ser facilmente determinada pelos entendidos na matéria utilizando técnicas convencionais cujo âmbito é a pesquisa e resultados análogos obtidos nos sistemas de ensaio descritos antes. Na generalidade, a dose inibidora eficaz sob o ponto de vista terapêutico será a mesma que a dose antidepressiva eficaz sob o ponto de vista terapêutico.

Uma dose inibidora ou antidepressiva eficaz sob o ponto de vista terapêutico pode ser facilmente determinada pelo médico utilizando técnicas convencionais e observando os resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação da dose eficaz sob o ponto de vista farmacêutico, o médico considera um certo número de factores entre os quais se incluem a espécie do mamífero, o seu tamanho e idade e o seu estado geral, as doenças específicas implicadas, o grau ou a implicação da gravidade da doença, a resposta do doente, o composto administrado, a via de administração, as características de biodisponibilidade da preparação administrada, a dosagem escolhida, a utilização simultânea de outros medicamentos e outras circunstâncias relevantes, que no entanto não limitam a sua decisão.

No tratamento da depressão ou na inibição da libertação da serotonina e/ou da norepinefrina da sinapse pode administrar-se um composto de fórmula geral (1) de qualquer modo que permita a biodisponibilidade do composto em quantidades efica



zes, incluindo as vias de administração oral e parentérica. Os compostos de fórmula geral (1) podem administrar-se, por exemplo, por via oral, subcutânea, intramuscular, endovenosa, TRANSdérmica, intranasal, rectal ou outras similares. Na generalidade, prefere-se como via de administração a oral.

Espera-se que uma quantidade inibidora ou antidepresiva eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1) varie entre cerca de 0,1 miligramas por quilograma de peso do corpo por dia (mg/Kg/dia) e cerca de 100 mg/Kg/dia. Admite-se que as quantidades preferidas variem entre cerca de 1 e cerca de 10 mg/Kg/dia.

Para conseguir os efeitos desejados podem administrar-se os compostos de acordo com a presente invenção sob diversas formas. Estes compostos, que na generalidade são aminas livres sob a forma líquida, podem administrar-se individualmente sob a forma de uma composição farmacêutica em associação com veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, cuja natureza e proporção são determinados pela solubilidade e propriedades químicas do composto escolhido, pela via de administração escolhida e pela prática farmacêutica convencional. Os compostos de acordo com a presente invenção, embora eles próprios eficazes, podem também apresentar-se e administrar-se sob a forma dos seus sais de adição de ácido por motivos de estabilidade, de conveniência de cristalização, aumento de solubilidade e por outras razões que tornem estes sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico e um composto de fórmula geral (1)



misturada ou associada com um ou mais excipientes ou veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A designação "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" diz respeito a uma quantidade inibidora ou antidepressiva eficaz sob o ponto de vista terapêutico considerada apropriada.

Prepararam-se as composições farmacêuticas de um modo convencional. O veículo ou excipiente pode ser um produto sólido, semi-sólido ou líquido que sirva como veículo ou meio para o ingrediente activo. Consideram-se excipientes ou veículos apropriados os convencionais. Pode adaptar-se uma composição farmacêutica para administrar por via oral ou parentérica e pode administrar-se a um doente sob a forma de comprimidos, cápsulas, supositórios, solução, suspensões ou outra similar.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem administrar-se por via oral, por exemplo misturados com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem acondicionar-se em cápsulas de gelatina ou comprimir-se sob a forma de comprimidos. Quando a via de administração terapêutica escolhida é a oral, estes compostos podem incorporar-se em excipientes utilizados sob a forma de comprimidos, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias, pastilhas elásticas ou outras similares. Estas composições deverão conter pelo menos 4% de um composto de acordo com a presente invenção, como ingrediente activo, embora esta percentagem possa variar em função da forma de apresentação e pode convenientemente estar compreendida entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade do composto presente nas composições é tal que se obterá uma dose apropriada. Composições preferidas de acordo com a presen



te invenção preparam-se de tal modo que uma forma unitária para administrar por via oral contenha entre 5,0 e 300 miligramas de um composto de acordo com a presente invenção.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas ou outras formas similares podem também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: aglutinantes tais como, celulose microcristalina, goma de tragacanta ou gelatina; excipientes tais como amido lactose; agentes de desagregação tais como, ácido algínico Primogel, amido de milho ou outras similares; lubrificantes tais como, estearato de magnésio ou Sterotex; agentes deslizantes tais como, dióxido de silicone coloidal e agentes edulcorantes tais como sacarose ou sacarina, agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a dose unitária se apresenta sob a forma de uma cápsula, esta pode conter, para além dos materiais citados antes, um veículo líquido tal como polietilenoglicol ou um óleo gordo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter outros materiais muito diversos que modificam a sua forma física como, por exemplo, os revestimentos. Assim os comprimidos ou pílulas podem revestir-se com açúcar, Shellac, ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter simultaneamente com os compostos de acordo com a presente invenção sacarose como agente edulcorante e alguns agentes conservantes, corantes e aromatizantes. Os materiais utilizados na preparação destas diversas composições devem ser puros e não tóxicos sob o ponto de vista farmacêutico, nas quantidades utilizadas.

Quando se pretende uma administração por via parentérica os compostos de acordo com a presente invenção podem incorpo-

rar-se em uma solução ou suspensão. Essas composições devem conter pelo menos 0,1% de um composto de acordo com a presente invenção, mas esta percentagem pode variar entre 0,1 e cerca de 50% do seu peso. A quantidade do composto de acordo com a presente invenção que essas composições podem conter deve ser tal que se obtenha uma dosagem apropriada. As composições preferidas de acordo com a presente invenção preparam-se de tal modo que a unidade de dosagem para administrar por via parentérica contenha entre 5,0 e 100 miligramas do composto de acordo com a presente invenção.

Estas suspensões ou composições também podem incluir um ou mais das seguintes adjuvantes: diluentes estéreis tais como água para injectáveis, solução de cloreto de sódio, óleos duros, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros dissolventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como, álcool benzílico ou metilparabeno; agentes antioxidantes tais como, ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes de que-  
lação tais como, ácido etilenodiaminotetraacético; agentes tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes que permitem ajustar a tonicidade, tais como cloreto de sódio ou dextrose. Essas composições parentéricas podem ser acondicionadas em ampolas, seringas ou frascos-ampolas contendo doses múltiplas fabricadas em vidro ou plástico. Tal como acontece com qualquer grupo de compostos estruturalmente relacionados que possuem uma utilidade genérica particular preferem-se certos grupos e configurações relativamente aos compostos de fórmula geral (1) quando se utilizam na prática.

Na generalidade, preferem-se os compostos de fórmula

geral (1) que essencialmente apresentam igual capacidade como inibidores da libertação da serotonina e da norepinefrina na sinapse. Compostos inibidores que exibem essencialmente a mesma potência são aqueles que inibem a libertação da serotonina e da norepinefrina na sinapse quando administrados substancialmente nas mesmas concentrações ou substancialmente nas mesmas doses, isto é, a dose inibitória eficaz sob o ponto de vista farmacêutico relativamente à libertação da norepinefrina na sinapse e à dose eficaz relativamente à libertação da serotonina na sinapse são substancialmente equivalentes.

Além do mais preferem-se os compostos de fórmula geral (1) na qual  $R_2$  representa um grupo metilo e  $R_3$  representa um grupo hidroxil e aqueles em que  $R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, um grupo metilo. ~~Na generalidade preferem-se os compostos de fórmula~~ geral (1) na qual  $n$  representa o número inteiro 1. São também preferidos os compostos de fórmula geral (1) na qual  $R_1$  representa um grupo  $-CH_2-$  ou  $-CH_2CH_2-$ . São também geralmente preferidos os compostos de fórmula geral (1) na qual  $p$  e  $q$  representam cada um zero. Relativamente aos compostos em que  $p$  representa 1,  $Y$  representa de preferência um átomo de cloro. Relativamente aos compostos em que  $q$  representa 1,  $X$  representa de preferência um átomo de cloro ou um grupo metoxil.

Os compostos seguintes constituem aspectos particularmente preferidos da presente invenção:

2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxil)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metanamina; cloridrato de 2,3-dihidro-N-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenoxil]-1H-indeno-2-metanamina.

Um outro aspecto da presente invenção consiste em pro-



porcionar um aperfeiçoamento no método de tratamento da depressão. Este aperfeiçoamento consiste em inibir tanto a libertação da norepinefrina na sinapse, como a libertação da serotonina também na sinapse no doente que exhibe depressão. Esse tratamento melhorado pode realizar-se administrando uma quantidade inibidora eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto que actua quer como inibidor da libertação da serotonina, quer como inibidor da libertação da norepinefrina na sinapse ou por terapêutica conjunta com quantidades inibidoras eficazes sob o ponto de vista terapêutico de (a) um composto que actua como inibidor da libertação da norepinefrina na sinapse e (b) um composto que actua como inibidor da libertação da serotonina na sinapse.

Como se afirmou antes, na generalidade pensa-se que existe uma correlação entre os compostos que têm a acção biológica de inibirem a libertação da norepinefrina na sinapse, tal como a desipramina, ou a libertação da serotonina também na sinapse, tal como a fluoxetina, e a acção médica de serem úteis no tratamento da depressão em doentes nesta situação. Pensa-se que a inibição da libertação da serotonina ou da norepinefrina na fenda sináptica produz uma diminuição da regulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos que está bem correlacionada com o início da eficácia clínica dos compostos úteis no tratamento da depressão. Surpreendentemente, a requerente observou recentemente que a inibição da libertação quer da serotonina, quer da norepinefrina sinápticas, em um doente sofrendo de depressão tem um efeito benéfico e sinérgico na obtenção de uma diminuição da regulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e, consequen-

temente, pensa-se que este tratamento proporcionará uma melhoria significativa no tratamento da depressão.

Avaliou-se o número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos nas membranas corticais do cérebro do rato no 4º e 14º dias depois do início de um dos seguintes tratamentos:

- a) solução de cloreto de sódio usado como testemunha (injecção intraperitoneal - i.p.)
- b) desipramina (5 mg/Kg/dia, i.p.)
- c) fluoxetina (10 mg/Kg/dia, i.p.) ou (10 mg/Kg bid, i.p.)
- d) desipramina (5 mg/Kg/dia, i.p.) e fluoxetina (10 mg/Kg/dia, i.p.) ou (10 mg/Kg bid, i.p.)

Dividiram-se ao acaso ratos Male Sprague-Dawley machos pesando entre 175 e 200 g que se incorporaram em cada um dos quatro grupos de tratamento citados antes e se trataram de acordo com as indicações quer no 4º, quer no 14º dias. Vinte e quatro horas depois do seu último tratamento, sacrificaram-se os animais e isolaram-se as membranas corticais do cérebro.

Utilizando o método de Bylund e Snyder descrito em Mol.

Pharmacol . 12 568 (1976), determinou-se o número de receptores

$\beta$  -adrenérgicos nestas membranas, medindo a quantidade de ligação [ $^3$ H]-dihidroalprenolol ([ $^3$ H]-DHA). Estes resultados que se podem observar no Quadro 1 indicam que o tratamento associado com desipramina e fluoxetina dá origem a uma diminuição da regulação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos substancialmente maior do que o tratamento com desipramina ou com fluoxetina isoladamente. Além disso, o tratamento em associação dá origem a



uma acção sinérgica que proporciona uma diminuição da regulação substancialmente maior do que aquela que seria esperada se a desipramina e a fluoxetina produzissem ~~meramente~~ acções aditivas sobre a diminuição da regulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

## QUADRO 1

Acção do tratamento associado com desipramina e Fluoxetina sobre os receptores  $\beta$  corticais do rato

| Tratamento               | [ 3H ]-DHA<br>Ligação específica (fmole/<br>/mg proteína) | Testemunha(%) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|
| A) Soro fisiológico      | 41,8 <sup>±</sup> 1,4                                     | --            |
| Desipramina              | 35,9 <sup>±</sup> 1,2 *                                   | 86            |
| Fluoxetina               | 37,9 <sup>±</sup> 1,8                                     | 91            |
| Desipramina + Fluoxetina | 26,5 <sup>±</sup> 1,2 * +                                 | 64            |
| B) Soro fisiológico      | 54,6 <sup>±</sup> 3,1                                     | --            |
| Desipramina              | 49,2 <sup>±</sup> 2,4                                     | 90            |
| Fluoxetina               | 51,8 <sup>±</sup> 1,7                                     | 95            |
| Desipramina + Fluoxetina | 40,0 <sup>±</sup> 0,9 *                                   | 73            |

- A) A desipramina (5 mg/Kg, i.p.) e a fluoxetina (10 mg/Kg, i.p.) administraram-se durante 14 dias de acordo com as instruções. Seis animais por grupo. Os valores são médios <sup>±</sup> desvio-padrão
- B) A desipramina (5 mg/Kg, i.p.) e a fluoxetina (10 mg/Kg bid, i.p.), administraram-se de acordo com as instruções durante

4 dias. Seis animais por grupo. Os valores são médios  
+ desvio-padrão.

\* p < 0,05 vs soro fisiológico

+ p < 0,05 vs desipramina

Os compostos que actuam como inibidores da libertação da norepinefrina na sinapse e/ou inibidores da libertação da serotonina na sinapse identificam-se facilmente por técnicas e procedimentos convencionais bem conhecidos e interpretados pelos entendidos na matéria, tal como, por exemplo, o método descrito por Dudley, et. al., em J. Pharmacol Exp. Ther. 217, 834 (1981). Utilizando técnicas descritas antes pode determinar-se as quantidades inibidoras terapeuticamente eficazes destes compostos. Utilizada na presente invenção, a expressão "terapêutica conjunta" diz respeito à coadministração de um composto que actua como inibidor da libertação da norepinefrina na sinapse com um composto que actua como inibidor da serotonina na sinapse essencialmente ao mesmo tempo.

Seguem-se exemplos dos compostos que inibem a libertação da serotonina na sinapse e que se podem utilizar de acordo com a presente invenção em terapêutica conjunta como inibidor da libertação da norepinefrina na sinapse: fluoxetina, tomoxetina, citalopram, zimelidina, piroxitina, trazodona e outras similares. Os compostos seguintes são exemplos de inibidores da libertação da norepinefrina nas sinapses e podem utilizar-se de acordo com a presente invenção em uma terapêutica associada com um inibidor da libertação da serotonina na sina-



pse: desipramina, nortriptalina ou outro similar.

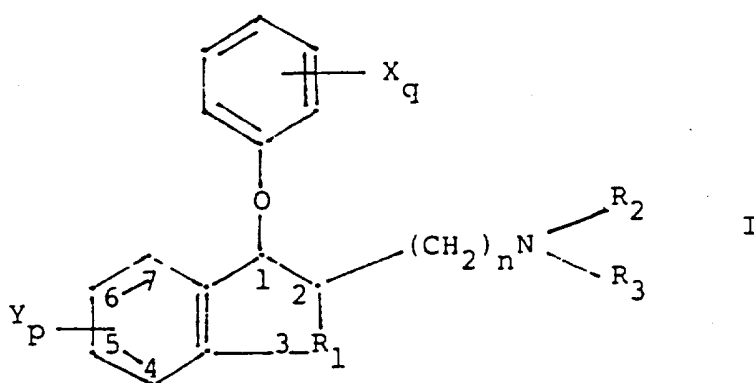
É evidente que alguns compostos, tal como os de acordo com a presente invenção, actuam quer como inibidores da libertação da norepinefrina na sinapse, quer como inibidores da libertação da serotonina na sinapse. A administração destes compostos, isto é, compostos que actuam como inibidores quer da libertação da serotonina na sinapse quer da libertação da norepinefrina na sinapse também está incluindo no âmbito da presente invenção. Prefere-se a administração de compostos que actuam como inibidores essencialmente equipotentes da libertação da serotonina e da norepinefrina na sinapse.

Para se conseguir este aperfeiçoamento no tratamento da depressão pode administrar-se a um doente um ou mais compostos que actuam como inibidores da libertação da serotonina na sinapse, ou da norepinefrina também na sinapse, utilizando o método descrito antes para os compostos de acordo com a presente invenção.

# Reivindicações

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula

geral



na qual

R<sub>1</sub> representa um grupo alquilenos C<sub>1-3</sub>;

n, p e q representam, cada um, independentemente zero ou um número inteiro 1 ou 2;

Y e X representam, cada um, independentemente, um átomo

de halogênio ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí ou  $\text{CF}_3$  com a condição de qualquer dos átomos ou dos grupos representados pelos símbolos X ou Y, considerados conjuntamente, formarem um grupo metilenodioxí quando cada um dos símbolos p ou q representa o número inteiro 2 e cada um dos símbolos Y e X se encontra posicionado nos átomos de carbono adjacentes do núcleo arílico;

$\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior ou aralquilo ou  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$ , considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um grupo pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino ou 4-metilpiperazino,

ou dos seus sais de adição de ácido, caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um derivado de sódio do benzocicloalcanamina-1-ol apropriadamente substituído com um fluoreto de arilo apropriadamente substituído;

ou

(b) de se fazer reagir um derivado de sódio do benzocicloalcanamina-1-ol apropriadamente substituído com um álcool arílico apropriadamente substituído na presença de trifenilfosfina e dietoxiazodicarboxilato.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $\text{R}_2$  representa

um grupo metilo e  $R_3$  representa um grupo hidroxil, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, um grupo metilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo  $-CH_2-$  ou  $-CH_2CH_2-$ , caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $n$  representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $p$  representa zero, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a



preparação de compostos de fórmula geral I na qual Y representa um átomo de cloro e p representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo  $\text{CF}_3$  e q representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo metoxi e q representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual q representa zero, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de cloro e q representa o número inteiro 1, caracteriza-



do pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar como benzocicloalcanamina-1-ol o 2,3-dihidro-2-(N,N-dimetilaminometil)-indeno-1-ol e como fluoreto de arilo o 2-fluoroanisol.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar como benzocicloalcanamina-1-ol o 2,3-dihidro-2-(N-metilaminometil)-indeno-1-ol e como fluoreto de arilo o 4-fluoro-trifluorometilbenzeno.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 2,3-dihidro-1-(2-metoxifenoxi)-N,N-dimetil-1H-indeno-2-metanamina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do cloridrato de 2,3-dihidro-N-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenoxi]-1H-indeno-2-metanamina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento da depressão, caracteri-

4.

zado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz, de um ou mais composto(s) de fórmula geral I, preparado(s) pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresenta(m) uma acção inibidora da libertação da serotonina e/ou da norepinefrina, com um ou mais veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico

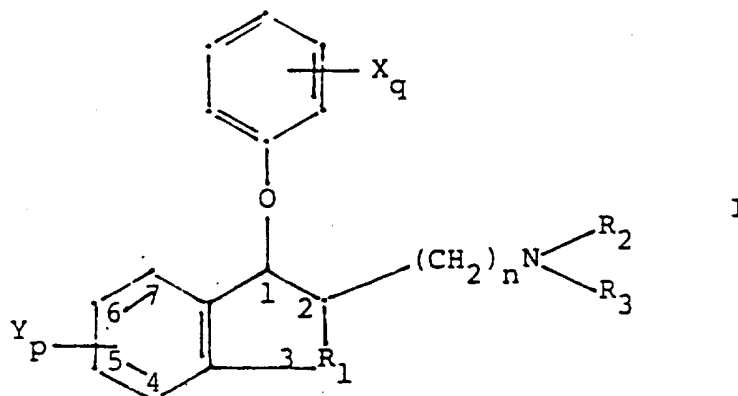
Lisboa, 18 de Agosto de 1988  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



# R E S U M O

"Processo para a preparação de novos derivados de ariloxi-indenamina com actividade antidepressiva e de composições farmacêuticas que os contêm"

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



ou dos seus sais de adição de ácido que consiste

- (a) em fazer reagir um derivado de sódio do benzocicloalcanamina-1-ol apropriadamente substituído com um fluoreto de arilo apropriadamente substituído; ou
- (b) em fazer reagir um derivado de sódio do benzocicloalcanamina-1-ol apropriadamente substituído com um álcool arílico apropriadamente substituído na presença de trifenilfosfina e dietoxiazodicarboxilato.

Estes compostos que exibem uma acção inibidora da libertação da serotonina e da norepinefrina, utilizam-se no tratamento da depressão.

Lisboa, 18 de Agosto de 1988  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

*[Handwritten signature]*