

(11) *Número de Publicação:* **PT 87781 B**

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

C07D457/12 A

A61K031/48 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1988.06.21

(30) *Prioridade:* 1987.06.23 DE 3720656

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.05.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
04/92 1992.04.14

(73) *Titular(es):*

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA SUIÇA
CH

(72) *Inventor(es):*

WALTER HAFLIGER

CH

(74) *Mandatário(s):*

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO

RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 8 ALFA-ACILAMINOERGOLINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 781

REQUERENTE: SANDOZ, S.A., suíça, com sede em Basileia ,
Suíça.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 8X-ACILAMINOER
GOLINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE A
CONTEM".

INVENTORES: Walter Häfliger.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. República Federal da Alemanha, em 23
de Junho de 1987, sob o nº. P 37 20 656.7.

Wifama

P.I. Nº. 87.781

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

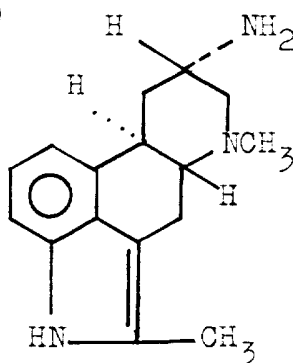
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 8 α -ACI-
LAMINOERGOLINA E DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM"

que apresenta

SANDOZ, S. A., suíça, industrial,
com sede em Basileia, Suíça

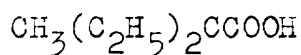
RESUMO:

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de 8 α -acilaminoergolina que se destina ao tratamento de perturbações psíquicas e da doença de Parkinson, caracterizado por se fazer reagir 8 α -amino-2,6-dimetilergolina da fórmula (II)



(II)

com o composto da fórmula (III)



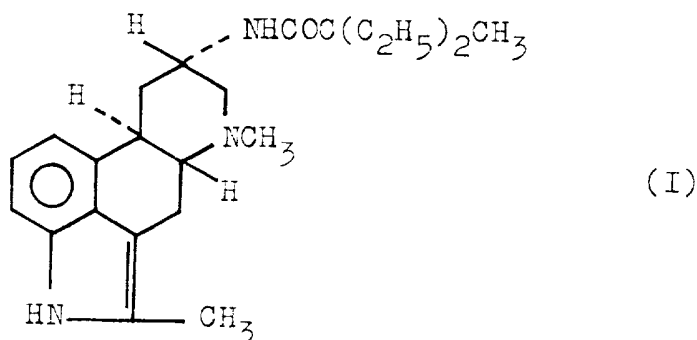
(III)

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de 8 α -acilaminoergolina, de composições farmacêuticas que contêm o referido composto e à sua utilização como composição farmacêutica.

O Pedido de Patente do Reino Unido Nº. 2 152 507 descreve uma ampla classe de 8 α -acilaminoergolinas substituídas que possuem actividade inibidora da secreção da prolactina, actividade inibidora da secreção da hormona luteinizante e actividade antagonista da apomorfina.

Descobriu-se agora, surpreendentemente, que um composto da referida classe, composto esse que não foi até agora descrito especificamente, possui propriedades farmacológicas particularmente valiosas. O referido composto tem, em particular, uma actividade neuroléptica surpreendentemente potente e de larga duração e com boa tolerabilidade, uma vez que é, por exemplo, surpreendentemente pouco susceptível de provocar efeitos secundários extrapiramidais e endocrínicos, como o demonstram os ensaios farmacológicos descritos mais adiante.

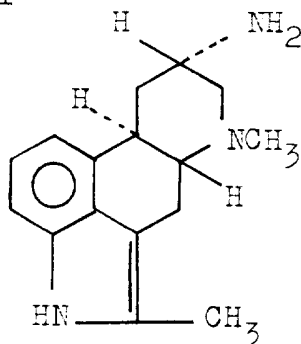
A presente invenção proporciona, por isso, N-[(5R, 8S, 10R)-2,6-dimetil-ergolin-8-il]-2-etil-2-metil-butanamida de fórmula I,



na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

Flam - 3 -

A presente invenção oferece também, um processo para a preparação do composto de fórmula I, que se caracteriza pelo facto de se fazer reagir 8 -amino-2,6-dimetilergolina de fórmula II



(II)

com o composto de fórmula III



ou com um derivado reactivo do mesmo e se recuperar o composto de fórmula I resultante na forma de base livre ou na forma dos seus sais de adição de ácido.

O processo pode ser levado a cabo de maneira convencional. Como derivados reactivos apropriados do composto de fórmula III entram em consideração, por exemplo, halogenetos de acilo, em especial, o cloreto de acilo, ou a imidazolidina. A reacção com halogenetos de acilo pode ser efectuada vantajosamente na presença de uma base, tal como trietilamina ou a base de Hünig, num dissolvente inerte, tal como cloreto de metileno. A reacção com a imidazolidina (obtida, por exemplo, por reacção do composto de fórmula III com N,N-carbonildiimidazol), pode ser realizada vantajosamente num dissolvente inerte, tal como tetrahydrofurano ou etanol, por exemplo à temperatura de refluxo. Ao ser utilizado o composto de fórmula III tal qual, torna-se vantajoso realizar a reacção na presença de anidrido do ácido propanofosfónico.

O composto de partida de fórmula II está descrito

no Pedido de Patente do Reino Unido Nº. 2 152 507.

O composto de fórmula I pode ser obtido na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, por exemplo, na forma dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. A forma de base livre do composto de fórmula I pode ser convertida nas formas de sal de adição de ácido e vice-versa. Como sais de adição de ácido adequados, farmacêuticamente aceitáveis, entram em consideração tanto os sais com ácidos inorgânicos, por exemplo, o cloridrato, como os sais com ácidos orgânicos, por exemplo, o oxalato ou o hidrogenomaleato. O sal preferido é o hidrogenomaleato.

O composto de fórmula I exibe actividade farmacológica e, por conseguinte, está indicado para ser utilizado como composição farmacêutica, por exemplo, em terapia. O composto de fórmula I possui, em particular, uma potente actividade neuroléptica de larga duração, como o demonstram os ensaios seguintes.

O composto de fórmula I inibe o roer do rato induzido pela apomorfina num método baseado no método de P. A. Janssen et al., em *Arzneim.-Forsch (Drug Res.)* 10, 1003-1005 (1960):

Tratam-se grupos de cada vez de 3 a 6 ratos (machos e fêmeas, com um peso de 90 a 160 g, espécie Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, RFA) com a substância do ensaio, administrada por via oral, e, depois de certo tempo previamente determinado, injectam-se-lhe ulteriormente, por via intravenosa, 2,0 mg/Kg de cloridrato de apomorfina em solução aquosa; metem-se imediatamente os animais em jaulas individuais forradas com papel plissado. Aos 10, 20 e 30 minutos depois da administração da apomorfina, observa-se cada rato durante 1 minuto. Se durante este tempo de observação

ocorrer algum roer, regista-se tal observação como valor positivo. Deste modo, obtêm-se de cada rato três valores registados. A dose acima do máximo de apomorfina produz, invariavelmente, um roer em todos os animais testados, em todos os tempos de observação. A partir do número total das observações por cada grupo ensaiado, calcula-se o número dos valores positivos. A dose de substância activa que causa uma inibição de 100% de roer produzido pela apomorfina é considerada como dose limiar. Depois de um tempo de pré-tratamento de três horas, a dose limiar para o composto de fórmula I é de 0,2 mg/Kg per os; depois de um tempo de pré-tratamento de 6 horas, a referida dose limiar é igualmente de 0,2 mg/Kg por via oral.

Em adição, o composto de fórmula I liga aos receptores de dopamina, como fica caracterizado pela deslocação dos ligantes ^3H dos seus sítios respectivos de ligação nos homogeneizados de tecido cerebral.

Para determinar a afinidade para os sítios dos receptores D-1 [veja-se W. Billard et al., Life Sci. 35, 1885-1893 (1984)], utilizando, como ligante, ^3H -(R)-8-cloro-7-hidróxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (^3H -SCH 23390), procede-se da seguinte forma:

Homogenizam-se secções de tecido cerebral fresca do bezerro num volume 20 vezes maior de tampão Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 a 25°C) utilizando um homogenizador de tecido Polytron. Submete-se em seguida o homogeneizado a centrifugação, durante 10 minutos a 50'000 g (4°C) e retira-se o sobrenadante. Suspendem-se os "peletes" novamente no mesmo tampão Tris-HCl tal como se descreveu anteriormente. Incuba-se a suspensão durante 20 minutos a 37°C e em seguida centrifuga-se novamente tal como se descreveu acima; armazenam-se os peletes resultantes em estado congelado, a -20°C, até serem necessárias para o ensaio de ligação. Para o referido

W. F. ...

- 6 -

ensaio de ligação suspendem-se novamente os peletes em tampão Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 a 37°C, contendo 120 mM de NaCl) efectuando-se a suspensão de modo tal que o volume final de 2 ml contenha uma concentração de membrana que corresponda a aproximadamente 5 mg do peso do tecido original. Adiciona-se ^3H -SCH 23390 para obter uma concentração final de 0,1 nM. As amostras para a determinação da ligação não específica contêm adicionalmente 1 μM de SCH 23390 não marcado. Adiciona-se o composto a ensaiar de modo a obter de 5 a 9 concentrações diferentes. Incubam-se as amostras durante 50 minutos, a 37°C e, em seguida, filtram-se sob pressão reduzida, através de filtros Whatman GF/B. Enxaguam-se os filtros duas vezes, de cada vez com 5 ml de tampão Tris-HCl frio como gelo. Determina-se a radioactividade dos filtros mediante cintilómetro líquido. O valor CI_{50} (ou seja, a concentração da substância activa que inibe em 50% a ligação específica de ^3H -SCH 23390) é determinado por análise de regressão linear a partir dos gráficos de Hill (Hill plots). O valor CI_{50} de composto de fórmula I é de, aproximadamente, 50 nM.

A alta afinidade do composto para os sítios de ligação dos receptores D-2 pode ser determinada pelo ensaio da ligação utilizando como ligante, ^3H -espiperona (veja-se S. Urwyler e D. Coward, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 115-122 (1987) . Preparam-se secções de membranas de bezerro tal como se descreveu anteriormente para as experiências da ligação do ^3H -SCH 23390. Suspendem-se novamente os peletes em 50 mM de tampão Tris-HCl (pH 7,7) contendo 120 mM de NaCl, a fim de obter uma concentração de membrana que corresponde a 4 mg do peso do tecido original para um volume da amostra de 4 ml. Para evitar a ligação da ^3H -espiperona aos receptores 5HT_2 , adiciona-se 0,5 μM de Cinanserina. A concentração de ^3H -espiperona é de 0,1 nM; As amostras destinadas para a medição da ligação não-específica recebem

adicionalmente 5 μ M de haloperidol. Incubam-se as amostras durante 40 minutos, à temperatura ambiente, filtram-se em seguida e efectua-se o cálculo por cintilómetro líquido. O composto de fórmula I tem um valor CI_{50} de 20 nM aproximadamente.

O composto de fórmula I administrado por via oral a ratos é bem tolerado de até 100 mg/Kg.. No cão o nível de dose não tóxica, depois de um tratamento de 4 semanas, é de 3 mg/Kg/dia, administrados por via oral.

Como efeito secundário indesejável, típico da maioria dos neurolépticos sobre as funções endocrínicas, considera-se uma libertação aumentada da prolactina.

O composto de fórmula I exerce influência sobre os níveis da prolactina do soro no rato unicamente em doses elevadas (≥ 10 mg/Kg) como o demonstra o seguinte método de ensaio depois da administração sub-cutânea [veja-se E. Flückiger et al., Experiência 34, 1330-1331 (1978)]:

24 horas antes de se efectuar a experiência, metem-se ratos machos, espécie OFA, com um peso de aproximadamente 250 mg, em jaulas apropriadas, 10 animais por jaula, e guardam-se as jaulas na sala de experiências. Depois do tratamento experimental, isolam-se os animais, mantendo cada um numa jaula separada. Os animais recebem água e alimento ad libitum. Administram-se, por via sub-cutânea, várias doses do composto cu veículo a grupos de 5 ratos de cada vez. Na experiência de controlo, decapitam-se os animais 4 horas depois do tratamento. Os soros dos animais individuais são mantidos em estado altamente congelado até se efectuar a experiência. Mede-se em seguida a prolactina em aliquotas por ensaio radio-imunológico. Os níveis de prolactina no soro são expressos em ng/ml em termos do padrão da prolactina NIAMD-RPrl-RPl. Depois da administração por via sub-cutânea

de 10 mg/Kg do composto de fórmula I, observa-se, nas quatro horas a seguir à administração, um aumento somente moderado dos níveis de prolactina no soro dos ratos machos.

Também a administração por via oral do composto produz somente efeitos débeis sobre os níveis da prolactina. O ensaio é efectuado da seguinte forma:

Ratos machos, com um peso de 120-140 g (espécie Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, RFA) são mantidos num ciclo de luz/escuridão 12:12 horas (sob luz, durante 06,00, sem luz 18,00 horas). Na noite anterior à experiência, marcam-se os animais, por razões de identificação e metem-se imediatamente em jaulas de makrolon (tipo 3) em grupos de cada vez de 4 animais por jaula. Na manhã seguinte, os ratos de cada grupo recebem, por via oral, 10 mg/Kg da substância activa do ensaio ou placebo (solução normal de cloreto de sódio+2 gotas de HCl) nas 2, 4, 8, 16 ou 24 horas antes de serem mortos por decapitação. Retiram-se amostras de sangue em tubos de plástico e centrifuga-se o sangue para se obter o soro que é armazenado a -20°C , até se efectuar o ensaio para a determinação da prolactina. A determinação da prolactina no soro é efectuada por experiência radio-imunológica, de acordo com A. Häusler et al., em J. Ultrastruct. Res. 64, 74 (1978). O composto de fórmula I diminui de forma significativa os níveis de prolactina no soro durante as 4 a 8 horas a seguir à administração por via oral de 10 mg/Kg. Ao fim de 16 horas, observa-se um aumento significativo o qual diminui mais tarde (24 horas) até ao normal.

O débil efeito sobre os níveis da prolactina no soro diminui a probabilidade de efeitos secundários endócrínicos não desejáveis, por exemplo a galactorreia ou a ginecomastia.

Além disso, o composto de fórmula I exibe propriedades farmacológicas que sugerem uma propensão mínima para uma indução de efeitos secundários extra-piramidais. Assim, por exemplo, num ensaio baseado no ensaio de G. Stille et al., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 21, 252-255 (1971), o composto tem apenas uma débil actividade cataleptógena. No referido ensaio, administra-se a substância activa por via oral a grupos de cada vez de 4 a 8 ratos, machos e fêmeas (120-170 g, espécie Sprague-Dawley, Süddeutsch Tierfarm, Tuttlingen, RFA). Depois do tratamento, avalia-se, a determinados intervalos, a catalepsia de cada rato colocando as patas dianteiras de cada animal sobre uma barra de 7 cm de altura. Mede-se o tempo durante o qual o animal se aguenta em tal posição não natural até um máximo de 45 segundos. A dose limiar é a dose final que ainda causa um meio de catalepsia de >10 segundos. O composto de fórmula I tem uma dose limiar de 5 mg/Kg p.o., determinada durante um período de medição de 8 horas. A referida dose é, pelo menos, 25 vezes superior à dose necessária para antagonizar o roer induzido pela apomorfina.

O composto de fórmula I exibe, além disso, propriedades semelhantes às propriedades agonistas da dopamina, como o demonstra a acção estimulante sobre o sistema nervoso motor nos animais com uma neurotransmissão dopaminérgica prejudicada. Assim, por exemplo, o composto de fórmula I induz, em ratos com uma lesão unilateral da "substância nigra" induzida por 6-OHDA (6-hidróxi-dopamina), [quer dizer rato Ungerstedt, veja-se J. M. Vigouret et al., *Pharmacol.* 16 (Suppl. 1) 156-173 (1978)] um comportamento de estação contralateral à lesão de larga duração, em doses relativamente baixas (0,5 mg/Kg, administradas por via oral: 950 rotações dentro de 7 horas).

Graças à sua elevada afinidade pelos sítios de li-

gação dos receptores D-1 e D-2 da dopamina e à sua acção de inibição sobre o roer provocado pela apomorfina e os demais ensaios anteriormente mencionados, o composto de fórmula I está indicado para ser utilizado como neuroléptico bem tolerado, por exemplo, para o tratamento de transtornos psicóticos, tais como a esquizofrenia, a psicose induzida por uma medicação anti-perkinson ou para o tratamento de perturbações psiquiátricas relacionadas com a senilidade, associadas frequentemente com demência (paranoia). Em adição, graças aos resultados obtidos no rato Ungerstedt, o composto de fórmula I tem igualmente utilidade no tratamento da esquizofrenia exibindo sintomas negativos. Devida à sua actividade semelhante à actividade agonista da dopamina demonstrada no ensaio com o rato Unterstedt, o composto tem também utilidade no tratamento da doença de Parkinson.

Para as indicações acima citadas, a dosagem apropriada variará, desde logo, dependendo, por exemplo, de modo de administração e da natureza e gravidade do estado a tratar. No entanto, uma dosagem diária adequada está compreendida entre aproximadamente 1 e aproximadamente 50 mg, de preferência, de 5 a 40 mg do composto, administrada convenientemente em doses divididas, de até quatro vezes ao dia, na forma de dosagem unitária ou então na forma de libertação retardada.

O composto de fórmula I pode ser administrado na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e exibem a mesma ordem de actividade que a base livre.

A presente invenção oferece, assim, composições farmacêuticas que compreendem o composto de fórmula I na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, em associação com, pelo menos, um

W. F. L.

- 11 -

agente veicular ou diluente farmacêutico.

O composto de fórmula I pode ser administrado por qualquer via clássica, em particular por via entérica, de preferência oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parentérica, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injectáveis. Por exemplo, para a administração por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, o composto de fórmula I ou um sal de adição de ácido do mesmo farmacêuticamente aceitável, pode ser misturado com os excipientes usuais, farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, com diluentes inertes, tais como a lactose, o manitol, o sulfato de cálcio, a celulose microcristalina; com agentes de desintegração, por exemplo, o amido, a carboximetilcelulose de sódio, o carboximetil-amido de sódio, o ácido alginico, o crospovidone; com agentes de ligação, tais como derivados de celulose (metil, hidroximetil-, hidroxipropilmetil-celulose) o povidone, a gelatina; com agentes lubrificantes, por exemplo, dióxido de silício, ácido esteárico, magnésio ou estearato de cálcio; com óleos hidrogenados, tais como o óleo de rícino, ésteres glicéricos, por exemplo, palmito-estearato e/ou agentes aromatizantes, colorantes e edulcorantes. Os comprimidos podem não ser revestidos ou ser revestidos por técnicas conhecidas, a fim de retardar a desintegração e a absorção no trato gastro-intestinal, proporcionando com ele uma acção retardada sobre um período de tempo prolongado. Para a administração por via parentérica, podem empregar-se soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas, estéreis, apropriadas.

As formas de dosagem unitária contêm, por exemplo, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 25 mg do composto de fórmula I ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável do referido composto.

As composições farmacêuticas podem ser preparadas

Alcorno

de acordo com técnicas convencionais.

Para a preparação dos comprimidos, pode-se misturar o composto de fórmula I com lactose e granulá-lo com água, com uma solução a 0,5% de alginato de sódio ou com uma solução de 5% de hidroxipropilmetilcelulose. Cumprime-se o granulado seco em comprimidos, na presença de aproximadamente 20% de amido de milho e de 1% de estearato de magnésio. Desse modo, obtêm-se comprimidos tendo por exemplo, a composição seguinte:

<u>INGREDIENTES</u>	<u>PESO DO COMPRIMIDO</u>
	<u>mg</u>
Composto de fórmula I hidrogeno-	
-maleato	10
Lactose	100
Amido de milho	30
Hidroxipropilmetilcelulose	7,5
Estearato de magnésio	1,5
Dióxido de silício	<u>1</u>
	150

Estes comprimidos, providos de uma ranhura, podem ser administrados por via oral, numa dosagem de meio comprimido até um comprimido, 1 a 4 vezes ao dia.

As cápsulas podem conter a substância activa somente ou então em associação com um excipiente sólido inerte, por exemplo, tal como se mencionou mais acima.

As cápsulas contendo os ingredientes segundo indicado em seguida, podem ser preparadas de acordo com técnicas habituais e são administradas numa dosagem de uma cápsula, 1 a 4 vezes ao dia.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>PESO DA CÁPSULA</u>
	<u>mg</u>
Composto de fórmula I hidrogeno-maleato	10

W. F. A. M.

- 13 -

PESO DA CÁPSULA

INGREDIENTES

mg

Excipiente sólido, inerte (amido,
talco, lactose, aerosil, estearato
de magnésio)

190

Podem preparar-se de maneira semelhante comprimidos e cápsulas que contêm 20 mg do composto de fórmula I.

A solução injectável seguinte é formulada com a quantidade de substância activa indicada, empregando técnicas habituais. A solução injectável é destinada para ser administrada uma vez ao dia.

SOLUÇÃO INJECTÁVEL

ESTÉRIL

INGREDIENTES

peso (mg/Kg)

Composto de fórmula I hidrogeno-maleato	5,0
Cloreto de sódio	9,0
Alcool etílico	150,0
Hidrogeno-carbonato de sódio a pH 7	q.s.
Água para injeção	1 ml

As soluções podem ser filtradas por um filtro 0,2 m ésteril e introduzidas assepticamente em ampolas. As ampolas gaseificadas com dióxido de carbono.

A presente invenção oferece assim, o composto de fórmula I na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, destinado a ser utilizado como medicamento, por exemplo, para o uso como neuroléptico e para o uso como medicamento antiparkinson e, em especial, para ser utilizado em qualquer das indicações específicas citadas anteriormente em relação a tais usos.

A presente invenção proporciona, por conseguinte,

um método para o tratamento de perturbações psicóticas ou da doença de Parkinson, em especial para o tratamento de qualquer dos estados específicos citados anteriormente em relação a tal tratamento de um paciente, método esse que compreende a administração a um paciente que necessite de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção oferece, além disso, o composto de fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável para a utilização na preparação de uma composição farmacêuticamente destinada a ser utilizada no tratamento de perturbações psicóticas ou da doença de Parkinson.

A presente invenção compreende, igualmente, um processo de preparação de uma composição farmacêutica, processo esse segundo a qual se mistura entre 0,1% e 99,9% do composto de fórmula I ou um sal do mesmo farmacêuticamente aceitável com um agente veicular ou diluente farmacêuticamente aceitável.

No Exemplo seguinte, todas as temperaturas estão indicadas em graus Celsius e não estão corrigidas. O valor $[\alpha]_D^{20}$ também não está corrigido.

EXEMPLO: N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetil-ergolin-8-il]-2-etil-2-metil-butanamida

Arrefece-se, a 4°, uma suspensão de 68 g de 2,6-dimetil-8 α -aminoergolina em 1,5 litros de diclorometano e trata-se a mesma com 78 ml de trietilamina. Adicionam-se logo, gota a gota, durante 25 minutos e sob agitação, 40,5 g de cloreto de 2-metil-2-etil-butirilo. Continua-se a agitar a mistura durante 30 minutos, e imediatamente se vaza sobre 3 litros de água, e seca-se a fase orgânica sobre (Na₂SO₄)

W. F. Anna

- 15 -

e concentra-se por evaporação. Cromatografa-se o resíduo sobre 800 g de gel de sílica com diclorometano-metanol (98:2), com o qual se obtém o composto de título que, depois de cristalização em éter dietílico, tem um ponto de fusão de 191-192°C.

Para a preparação de hidrogeno-maleato dissolvem-se 57,3 g da base em 500 ml de etanol e imediatamente se tratam com uma solução de 18,09 g de ácido maleico em 250 ml de etanol. A cristalização iniciada é completada por arrefecimento a 4°. Filtram-se os cristais e secam-se, com o que se obtém o hidrogeno-maleato do composto do título, com um ponto de fusão de 232-233°.

$[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$ (c = 1,0 em dimetilformamida).

CN1C(=C2C(=C1)C(=C3C(=C2)C(=C(C=C3)N)C)C)C(C(C(C4CCN(C4C)C)C)C)CCN1CCC2C(C1)C(=C)C3=CC=CC=C3N2
$$\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CCOOH} \quad (\text{III})$$

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de se transformar o composto da fór-

de J. J. J. J. J.

mula I resultante na forma de base livre ou na forma de um sal de adição de ácido.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se transformar o composto da fórmula (I) num sal de adição de ácido.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o sal de adição de ácido ser um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o sal farmacêuticamente aceitável ser hidrogenomaleato.

5a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula I na forma livre ou, quando apropriado, na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, para o tratamento de perturbações psíquicas e da doença de Parkinson, caracterizado pelo facto de se misturarem entre 0,1% e 99,9% em peso do referido composto preparado de acordo com a reivindicação 1, com um agente veicular ou um diluente farmacêuticamente aceitável.

6a. - Método para o tratamento de perturbações psíquicas ou da doença de Parkinson, em seres humanos, caracterizado pelo facto de se administrar aos pacientes uma composição farmacêutica contendo o composto de fórmula I preparado de acordo com a reivindicação 1, e contendo de preferência entre cerca de 1 e cerca de 50 mg de substância activa, convenientemente administrado até 4 doses individuais por dia, cada uma delas com cerca de 0,25 mg a cerca de 25 mg de substância activa ou sob a forma de acção retardada, de modo que ao paciente seja administrada uma quantidade de substância activa de preferência, compreendida entre cerca

de 5 a 40 mg por dia.

Lisboa, 21 de Junho de 1988

/O Agente Oficial da Propriedade Industrial

António Carneiro

António Carneiro
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-B. E-1000 LISBOA
Telefs. 65 13 39 - 65 46 13