



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: **PT 712837 E**

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )  
C07C225/20 A C07C211/42 B  
C07D311/58 B

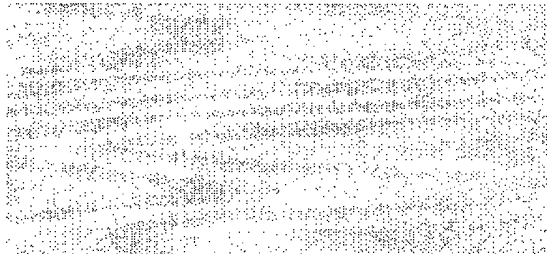
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1992.02.03</p> <p>(30) Prioridade: 1991.02.08 US 653583</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1996.05.22</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.10.25</p>	<p>(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US</p> <p>(72) Inventor(es): CRAIG STEVEN HOECHSTETTER US JOHN MEHNERT SCHAUS US DIANE L. HUSER US ROBERT D. TITUS US</p> <p>(74) Mandatário(s): ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT</p>
--	--

(54) Epígrafe: 2-AMINO-1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTALENOS DE 3-AMINOCROMANOS DE ANEL SUBSTITUIDO

(57) Resumo:

2-AMINO-1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTALENOS E 3-AMINOCROMANOS DE ANEL  
SUBSTITUIDO



**DESCRIÇÃO****"2-AMINO-1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTALENOS E 3-AMINOCROMANOS DE ANEL SUBSTITUÍDO"**

Durante os últimos anos tem-se tornado notório que o neurotransmissor serotonina (5-hidroxi-triptamina – 5-HT) está directa ou indirectamente associado a um número de fenómenos fisiológicos, incluindo apetite, memória, termorregulação, sono, comportamento sexual, ansiedade, depressão e comportamento alucinogénico [Glennon, R. A., *J. Med. Chem.* 30, 1 (1987)].

Tem-se reconhecido a existência de múltiplos tipos de receptores de 5-HT. Estes receptores têm sido classificados como receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, sendo o primeiro ainda dividido nas subclasses 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>.

2-Amino-1,2,3,4-tetra-hidronaftalenos (2-aminotetralinas) e 3-aminocromanos seleccionados têm mostrado possuir afinidade de ligação ao receptor 5-HT<sub>1A</sub>. O Pedido de Patente Europeia No. 385.658 publicado a 9 de Setembro de 1990 descreve 2-aminotetralinas substituídas na posição 8 e 3-aminocromanos substituídos na posição 5 por sulfuretos, sulfóxidos e sulfonas. Estes compostos são também descritos como tendo afinidade de ligação ao receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Outra classe de 2-aminotetralinas é descrita no Pedido de Patente Europeia No. 343.830, publicado a 29 de Novembro de 1989. Estes compostos têm uma metade piperazinilo ou homopiperazinilo na posição 2 e, contrariamente às tetralinas anteriores, exibem uma inibição da re-captção de serotonina oposta à afinidade de ligação ao receptor de serotonina. O Pedido de Patente Europeia No. 399.982

publicado a 28 de Novembro de 1990 descreve 2-aminotetralinas que têm na posição 8, entre outros, um anel com 5 ou 6 membros que pode conter 1 ou 2 heteroátomos seleccionados de N, O ou S. O Pedido PCT WO90/15047 publicado a 13 de Dezembro de 1990 descreve 2-aminotetralinas substituídas em qualquer uma das posições 5, 6, 7, ou 8 por, entre outros, "het". Het é descrito como um anel heterocíclico de cinco átomos contendo azoto, carbono, e em alguns casos oxigénio.

Descobrimos agora uma classe de compostos que, devido à sua excepcional actividade 5-HT<sub>1A</sub>, são muito úteis no tratamento, por exemplo, de disfunção sexual, ansiedade, depressão e alterações alimentares, tal como anorexia.

Os compostos são novos 2-amino-1,2,3,4-tetra-hidronaftalenos de anel substituído tendo na posição 8 do tetra-hidronaftaleno um substituinte isoxazol-3-ilo ou isoxazol-5-ilo definido. Os compostos têm actividade agonista e antagonista parcial no receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Mais especificamente eles são seleccionados do grupo consistindo de:

2-di-n-propilamino-8-(isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

2-di-n-propilamino-8-(4-metilisoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

2-di-n-propilamino-8-(3-metilisoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

2-di-n-propilamino-8-(isoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

2-di-n-propilamino-8-(3-metilisoxazol)-5-il-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

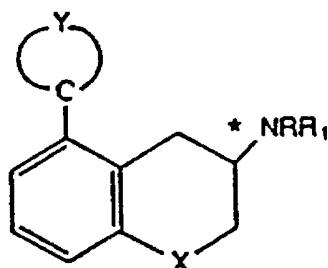
2-di-n-propilamino-8-(4-metoxi-isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno,

e sais de adição de ácido e solvatos dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis.

O composto preferido é:

2-di-n-propilamino-8-(isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Estes compostos possuem um carbono assimétrico representado pelo átomo de carbono marcado com um asterisco na fórmula seguinte:



Como tal, cada um dos compostos existe como os seus estereoisómeros individuais d e l e também como a mistura racémica de tais isómeros. Por consequência, os compostos incluem não só os racematos dl mas também os seus respectivos isómeros opticamente activos d e l.

Existem sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos definidos pela fórmula anterior. Uma vez que os compostos são aminas, eles são de natureza básica e por consequência reagem com qualquer um de uma série de ácidos inorgânicos e orgânicos para formarem sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Uma vez que as aminas livres dos compostos

desta invenção são tipicamente óleos à temperatura ambiente, é preferível converter as aminas livres nos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis correspondentes para facilidade de manuseamento e administração, uma vez que os últimos são geralmente sólidos à temperatura ambiente. Os ácidos geralmente empregues para formarem tais sais são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e semelhantes, e ácidos orgânicos tais como *p*-toluenossulfónico, ácido metanossulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido acético e semelhantes. Exemplos de tais sais farmacêuticamente aceitáveis são assim o sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, glicolato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e semelhantes. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis preferidos são os formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e os formados com ácidos orgânicos tal como ácido maleico.

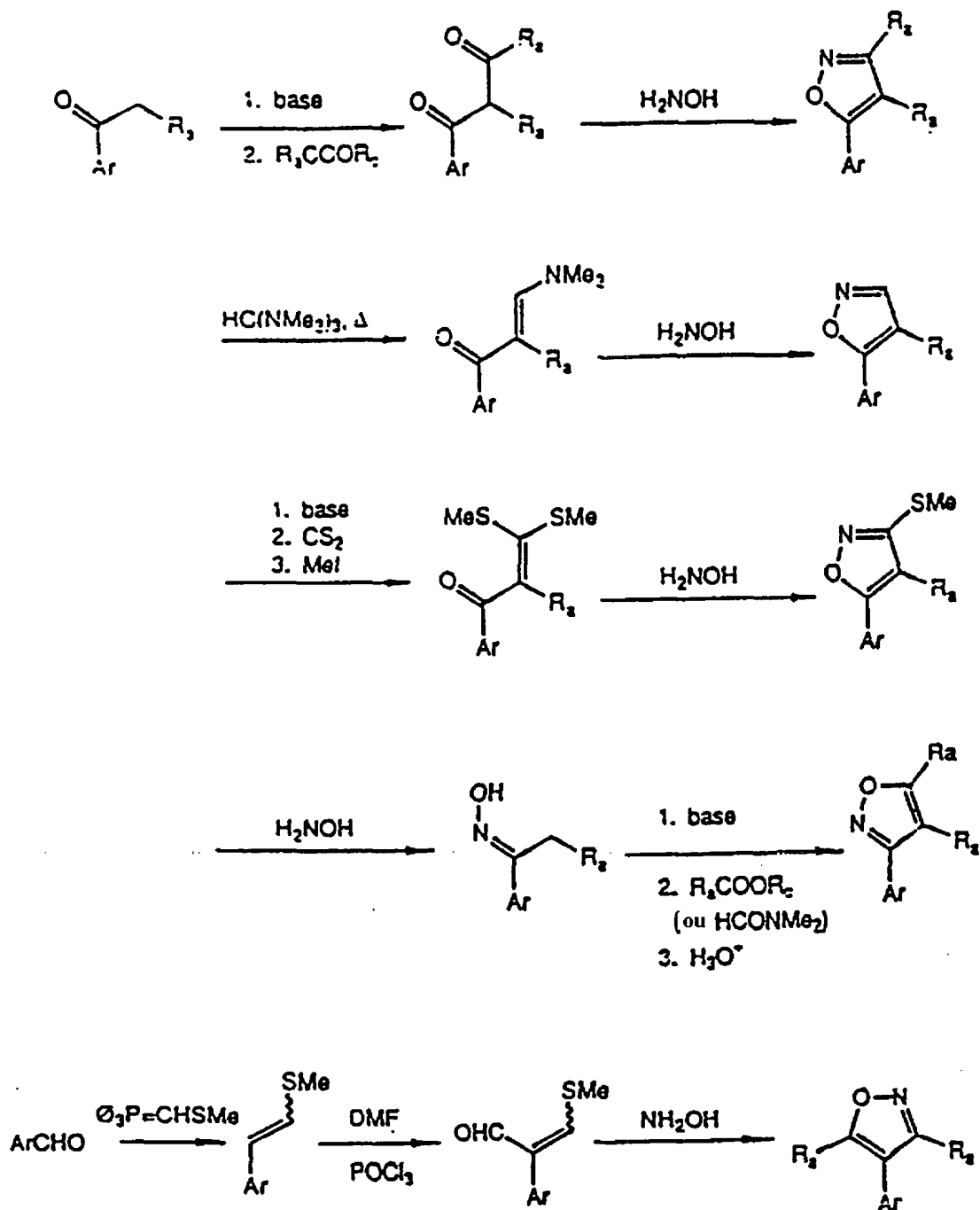
Além disso, alguns destes sais podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos como o etanol.

Os compostos podem ser obtidos por uma série de reacções gerais. Seguidamente são fornecidos esquemas gerais; em cada um, os grupos  $R_a$  e  $R_c$  são como se segue:

$R_a$  - hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , O(alquilo  $C_1-C_4$ ), ou S(alquilo  $C_1-C_4$ );

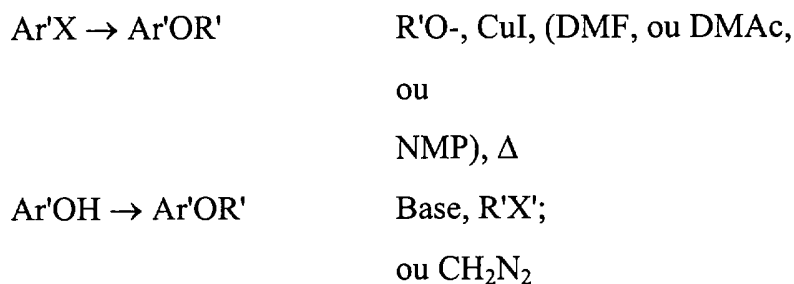
$R_c$  - hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_3$ .

Isoxazole

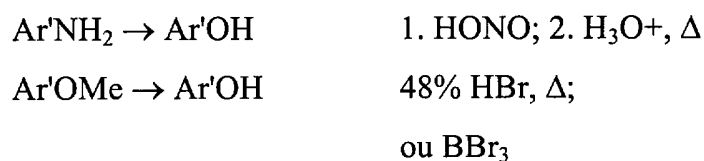


Os métodos de síntese supramencionados proporcionam compostos nos quais o anel heteroaromático pode ou não suportar um substituinte. As seguintes reacções gerais proporcionam uma metodologia para incorporação, interconversão e remoção de substituintes no anel heteroaromático. Métodos adicionais para se realizarem estas transformações são citados em Comprehensive Organic Transformations por Richard C. Larocke, VCH Publishers, Inc., New York (1989). No que se segue, Ar' refere-se ao sistema heteroaromático ligado ao sistema de anel da 2-aminotetralina no C-8 ou ao sistema de anel do 3-aminocromano no C-5.

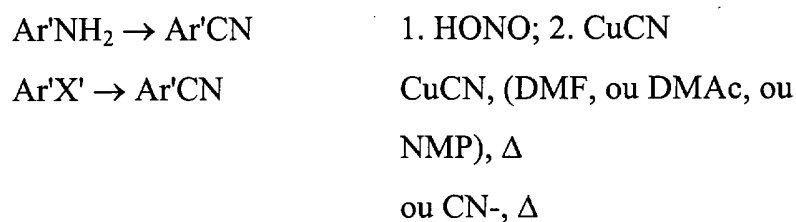
A. O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>):

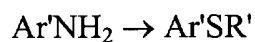


B. Substituinte hidroxil:

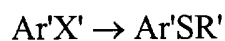


C. Substituinte ciano:



D. S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>):

1. HONO; 2. R'SH, base

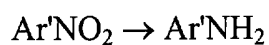


R'S-, CuI, (DMF, ou DMAc,

ou

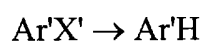
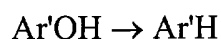
NMP),  $\Delta$ 

## E. Substituinte amino:

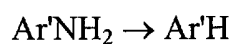
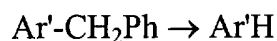
H<sub>2</sub>, catalisador (i.e. Pt ou

Pd)

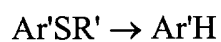
## F. Substituinte hidrogénio:

H<sub>2</sub>, catalisador; ou R'<sub>3</sub>SnH,2,2'-azobis(2-metil-propionitrilo)  $\Delta$ 

1. 5-cloro-1-feniltetrazol,

2. H<sub>2</sub>, catalisador1. HONO, 2. H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, catalisador (i.e. Pd)

(Isto aplica-se se o grupo benzilo estiver ligado a um azoto no anel heterocíclico.)



Ni de Raney

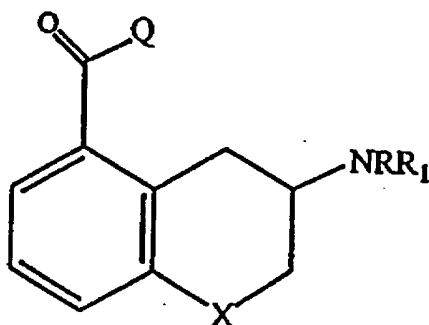
Isómeros opticamente activos podem ser preparados a partir dos seus precursores respectivos opticamente activos através dos procedimentos anteriormente descritos, ou por resolução das misturas racémicas. Esta resolução pode ser realizada na presença de um agente de resolução, por cromatografia ou por cristalização repetida. Agentes de resolução particularmente úteis são os ácidos tartáricos d e l, os ácidos ditoluil-tartáricos d e l, e semelhantes.

Um método particularmente útil para a produção de isómeros opticamente activos dos compostos desta invenção é por via de uma 2-tetralona substituída na posição 8 ou de uma 3-cromanona substituída na posição 5. Qualquer um destes intermediários pode ser alquilado redutivamente com uma  $\alpha$ -fenetilamina opticamente activa sendo a mistura resultante de diastereómeros posteriormente separada através de metodologia reconhecida, tal como cromatografia. Clivagem da metade  $\alpha$ -fenetilo produz um 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno ou 3-aminocromano opticamente activo substituído em conformidade.

As condições necessárias para remoção da metade fenetilo são relativamente severas e podem ter tendência para desfazer a integridade do núcleo da molécula de tetralina ou de cromano. Descobriu-se que a clivagem pode ser realizada de uma forma muito mais fácil e eficiente exigindo apenas condições de clivagem suaves quando a  $\alpha$ -fenetilamina particular que é utilizada é *p*-nitro- $\alpha$ -fenetilamina.

A clivagem da metade *p*-nitro- $\alpha$ -fenetilo é conseguida por redução do grupo *p*-nitro seguida de solvólise catalisada por ácido da metade *p*-amino- $\alpha$ -fenetilo resultante. A redução do grupo nitro pode ser realizada por uma vasta gama de agentes de redução incluindo, por exemplo, tricloreto de titânio, hidreto de lítio e alumínio, ou zinco/ácido acético, ou por hidrogenação catalítica. A clivagem solvolítica ocorre quando o monocloridrato (ou outro sal monobásico) do produto de redução é tratado com água ou um álcool à temperatura ambiente ou, em alguns casos, a temperaturas elevadas. Uma condição particularmente conveniente para a remoção da metade *p*-nitro- $\alpha$ -fenetilo é a hidrogenação da amina do monocloridrato em metanol sobre um catalisador de platina.

A invenção proporciona particularmente um novo composto intermediário empregue nos processos anteriores, de fórmula

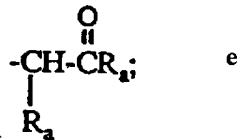
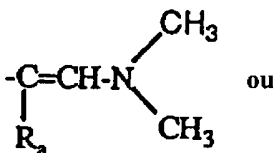


na qual R é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo ou ciclopropilmetilo;

R<sub>1</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, ciclopropilmetilo ou aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

X é -CH<sub>2</sub>-;

Q é



cada R<sub>a</sub> é independentemente hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Os compostos empregues como materiais de partida iniciais na síntese dos compostos desta invenção são bem conhecidos e facilmente

sintetizados através de procedimentos padrão geralmente empregues por aqueles que têm uma perícia normal na técnica.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis desta invenção são tipicamente formados por reacção de um 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno desta invenção com uma quantidade equimolar ou em excesso de ácido. Os reagentes são geralmente combinados num solvente mútuo tal como éter dietílico ou benzeno, e o sal normalmente precipita para fora da solução dentro de cerca de uma hora até 10 dias, e pode ser isolado por filtração.

Os seguintes Exemplos de 1 a 5 ilustram a utilização dos novos intermediários anteriores.

#### Preparação 1

2-Di-n-propilamino-8-(1-metilpirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal maleato

e

2-Di-n-propilamino-8-(1-metilpirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromidrato.

Adicionou-se uma solução de n-butil-lítio (1,6 M em hexano, 15,1 ml, 24,2 mmol) a uma solução de 8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,0 g, 16,1 mmol) em THF (50 ml) a -78°C e agitou-se a reacção a -78°C durante uma hora. Borbulhou-se dióxido de carbono gasoso através da reacção a -78°C até se dissipar a cor violeta intensa que se forma. Adicionou-se metil-lítio (1,4 M em éter, 23 ml). Agitou-se a reacção a -78°C durante 30 minutos e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Agitou-se a reacção durante mais dez minutos à temperatura ambiente altura em que desapareceu a cor rosa. Adicionaram-se mais 10 ml de solução de metil-lítio e a reacção tornou-se

novamente rosa. Após 15 minutos, a cor rosa desapareceu e adicionaram-se 10 ml adicionais da solução de metil-lítio. O meio reaccional foi vazado para gelo, acidificado com ácido clorídrico e extraído com éter. A camada aquosa foi alcalinizada e extraída com cloreto de metileno. Os extractos básicos foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados para darem 3,8 g do produto bruto. Purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica utilizando-se hexano:éter 2:1 contendo vestígios de hidróxido de amónio proporcionou 2-di-n-propilamino-8-acetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno como um óleo amarelo (2,7 g, 61%).

Dissolveu-se 2-di-n-propilamino-8-acetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (3,0 g; 11,0 mmol) em 125 ml de tolueno, adicionando-se depois 4,6 ml (27,5 mmol) de tris(dimetilamino)metano. Aqueceu-se a mistura até 80°C durante a noite, em seguida evaporou-se e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de metanol. Adicionou-se metilhidrazina (2,9 ml; 54,9 mmol). A mistura foi posta sob refluxo durante seis horas e em seguida agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida vazou-se a mistura para dentro de água e extraiu-se a mistura aquosa com cloreto de metileno. Secou-se o extracto de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e evaporou-se para dar 3,7 g de um resíduo que continha ambos os compostos do título.

O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura de 2% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 2,1 g do isómero principal, 2-di-n-propilamino-8-(1-metilpirazol-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno ( $R_f=0,31$  em 2% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio). Este material foi convertido no sal maleato e o sal recristalizado a partir de uma mistura de etanol e éter para dar 2,3 g de cristais brancos, p.f. 139,5-140,5°C.

EM (DC): 311(100)

Análise:

Teoria: C, 67,42; H, 7,78; N, 9,83;

Encontrado: C, 67,62; H, 7,81; N, 9,80.

As fracções apropriadas foram combinadas para darem 165 mg do isómero em menoridade, 2-di-n-propilamina-8-(1-metilpirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno ( $R_f=0,27$  em 2% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio). O sal de HBr deste material foi formado e recristalizado a partir de uma mistura de metanol e acetato de etilo para dar 30 mg de um sólido, p.f. 203-204°C.

EM (DC): 311(100)

Análise:

Teoria: C, 50,76; H, 6,60; N, 8,88;

Encontrado: C, 50,09; H, 6,61; N, 8,65.

Preparação 2

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(5-hidroxipirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

A uma solução de 8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g, 3,22 mmol) em THF (50 ml) a -78°C, adicionou-se uma solução de n-butil-lítio em hexano (1,1 M, 4,4 ml, 1,5 eq). Deixou-se a mistura reaccional a agitar a -78°C durante uma hora e borbulhou-se dióxido de carbono gasoso através da reacção. Aqueceu-se a mistura resultante até à temperatura ambiente. Após remoção dos voláteis da reacção, vazou-se o óleo castanho para H<sub>2</sub>O e lavou-se com éter. A fase orgânica foi posta de parte e a camada aquosa

foi concentrada e colocada em metanol. Borbulhou-se HCl gasoso através da solução e aqueceu-se a reacção até ao refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento, verteu-se a mistura reaccional em H<sub>2</sub>O (50 ml), tornou-se básica usando-se NaHCO<sub>3</sub> (aquoso) e extraiu-se com éter. O extracto de éter foi seco sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrado para dar 1 g de um óleo preto. Purificação por cromatografia em coluna "flash" eluindo-se com Hex:EtOAc 4:1 originou 440 mg de 2-di-n-propilamino-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Formou-se uma solução de LDA a partir de 17 mmol de 2,42 ml de di-isopropilamina e 17 mmol (17 ml, 1 M) de nBuLi a -78°C. Aqueceu-se a solução de LDA até -20°C durante 30 minutos e arrefeceu-se novamente para -78°C antes de se adicionar 2,83 ml (20,96 mmol) de acetato de t-butilo. Após 10 minutos, adicionou-se 440 mg (1,47 mmol) de 2-di-n-propilamino-8-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno em 20 ml de THF seco. Aqueceu-se esta reacção até à temperatura ambiente e deixou-se a agitar durante 3 dias.

Vazou-se a mistura resultante para H<sub>2</sub>O (50 ml) e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). O extracto foi seco (MgSO<sub>4</sub>) e concentrado para dar 1,8 g de um óleo. Purificação por cromatografia em coluna "flash", eluindo-se com 10% de metanol em diclorometano, deu 160 mg de 2-di-n-propilamino-8-(t-butoxicarbonilacetil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno como um óleo amarelo.

### Exemplo 1

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, sal do ácido maleico.

Aqueceu-se até ao refluxo durante 5 horas, e a 60°C durante 18 horas, uma solução de 2-di-n-propilamino-8-acetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (0,3 g, 1,1 mmol), preparada como no Exemplo 5, e tris(dimetilamino)-metano

(0,32 g, 2,2 mmol) em tolueno. Adicionou-se uma parte alíquota adicional de tris(dimetilamino)metano (0,16 g, 1,1 mmol) e agitou-se a reacção a 60°C durante mais 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada para dar 2-di-n-propilamino-8-(1-oxo-3-(dimetilamino)-prop-2-enil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (0,39 g) como um óleo viscoso, cor de laranja.

Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (0,32 g, 4,6 mmol) a uma solução de 2-di-n-propilamino-8-(1-oxo-3-(dimetilamino)-prop-2-enil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (0,75 g, 2,29 mmol) em ácido acético (5 ml) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo dissolvido em água. Esta solução foi tornada básica por adição de solução concentrada de hidróxido de amónio e extraída com éter. O extracto foi lavado com salmoura, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado para dar um óleo viscoso, cor de laranja claro. Formou-se o sal maleato. Cristalização a partir de etanol/éter deu o composto do título como cristais quase brancos (0,24 g). P.f. 136-138°C. Recristalização deste sal a partir de etanol originou cristais incolores (155 mg). P.f. 139-141°C.

Análise:

Teoria: C, 66,65; H, 7,29; N, 6,76;

Encontrado: C, 66,86; H, 7,33; N, 6,79.

### Preparação 3

2-Di-n-propilamino-8-(5-hidroxi-isoxazolo-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Colocou-se 2-Di-n-propilamino-8-(t-butoxicarbonilacetil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (preparado como no Exemplo 6) (1,0 g, 3,3 mmol) em 25 ml

de metanol. Adicionaram-se dez equivalentes de cloridrato de hidroxilamina (8,3 g, 33 mmol) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtrou-se a solução para se remover o cloridrato de hidroxilamina não utilizado. A mistura foi então concentrada e realizaram-se três cristalizações a partir de metanol/acetato de etilo. Recuperou-se o composto do título (30 mg).

Espectroscopia de massa de DC mostra a massa correcta de 314.

### Exemplo 2

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(4-metil-isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, sal maleato.

Dissolveu-se 2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (8,5 g; 27,4 mmol) em 80 ml de THF e arrefeceu-se até  $-78^{\circ}\text{C}$  após o que se adicionou 25,7 ml de n-butil-lítio (1,6 M em hexano). Agitou-se a mistura a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante uma hora, adicionando-se em seguida 2,4 ml (32,9 mmol) de propionaldeído. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e em seguida vertida para dentro de água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 9,1 g de um óleo amarelo.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura de 3% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 6,5 g (82,0%) de 2-di-n-propilamino-8-(1'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno como um óleo claro.

O produto anterior foi dissolvido em 250 ml de cloreto de metileno e adicionaram-se 17,0 g (78,7 mmol) de clorocromato de piridínio (PCC)

juntamente com 30 g de peneiros moleculares 4A. A mistura foi agitada durante três horas à temperatura ambiente após as quais se adicionaram 250 ml de éter e Celite. A mistura foi vazada para uma pequena coluna de gel de sílica e eluída com éter. Adicionou-se metanol para dissolver a lama castanha que tenha precipitado após adição do éter à reacção. Este material foi adicionado à coluna e eluído com 10% de metanol em cloreto de metileno. O eluente foi concentrado para dar um óleo castanho que foi ainda purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexanos:éter 2:1 seguido de éter puro como solvente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas para darem 4,7 g de 2-di-n-propilamino-8-propionil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Dissolveu-se 2-di-n-propilamino-8-propionil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1,5 g; 5,2 mmol) em 50 ml de tolueno e adicionaram-se 2,2 ml de tris(dimetilamino)metano. Aqueceu-se a mistura até 80°C durante a noite. A mistura foi então evaporada e o resíduo colocado em 15 ml de ácido acético. Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (730 mg; 10,4 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Vazou-se a mistura para água, ajustou-se o pH para 11 com hidróxido de amónio e extraiu-se a mistura resultante com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 1,5 g de um óleo cor de laranja.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e eluído com uma mistura de hexano e éter 2:1 contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 1,0 g (61,3%) da base livre do composto do título.

Cinquenta mg da base livre foram convertidas no sal maleato e recristalizadas a partir de uma mistura de etanol e éter para darem 55 mg de cristais brancos, p.f. 118°C.

Análise, para  $C_{24}H_{32}N_2O_5$ :

Teoria: C, 67,27; H, 7,53; N, 6,54;

Encontrado: C, 66,99; H, 7,60; N, 6,35.

### Exemplo 3

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(4-etil-isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Dissolveu-se 2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (5,0 g; 16,1 mmol) em 50 ml de THF e arrefeceu-se a mistura até  $-78^{\circ}\text{C}$  após o que se adicionou 21,0 ml de n-butil-lítio (0,92 M em hexano). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e adicionou-se 1,85 ml (21,0 mmol) de butiraldeído. Deixou-se que a mistura aquecesse até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite, depois verteu-se para dentro de água e extraiu-se com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 6,4 g de um resíduo. O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e eluído com uma mistura de 2% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 4,8 g de 2-di-n-propilamino-8-(1'-hidroxibutil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno como um óleo espesso.

Dissolveu-se o óleo (4,0 g; 13,2 mmol) em 200 ml de cloreto de metileno e adicionaram-se peneiros moleculares 4A (30 g). Agitou-se a mistura e adicionaram-se 10,0 g (46,2 mmol) de PCC. A agitação continuou durante três horas à temperatura ambiente após as quais a mistura foi vazada para um enchimento de gel de sílica e eluída sequencialmente com éter e 3% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio para se recuperar o produto como um óleo castanho.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura de 3% de metanol e cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para se obter um óleo que, quando dissolvido em éter, originou a formação de um precipitado castanho. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado evaporado para dar 3,0 g de 2-di-n-propilamino-8-butil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno como um óleo castanho claro.

Suspendeu-se t-butóxido de potássio (0,82 g; 7,3 mmol) em 100 ml de tetra-hidrofurano (THF). Adicionou-se à mistura formato de etilo (1,0 g; 13,3 mmol) e 2-di-n-propilamino-8-butil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1,0 g; 3,3 mmol) em THF. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se hidroxilamina (1,2 g; 16,6 mmol) seguida de água suficiente para dissolver o sólido. A mistura resultante, com pH 6, foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas após as quais foi vazada para água e o pH ajustado para 12 com hidróxido de amónio. A mistura foi então extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado. O resíduo foi dissolvido em 100 de tolueno e adicionaram-se 100 mg de ácido p-toluenossulfónico. A mistura foi depois posta sob refluxo durante 1,5 horas após as quais foi vertida em água e extraída com cloreto de metileno. O extracto de cloreto de metileno foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado.

O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura de hexano e éter 2:1 contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 0,9 g do composto do título. EM (DC): 327 (100).

Exemplo 4

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(3-metil-isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, sal maleato.

Suspendeu-se t-butóxido de potássio (450 mg; 4,0 mmol) em THF e adicionou-se 0,7 ml (7,3 mmol) de acetato de etilo e 0,5 g (1,8 mmol) de 2-di-n-propilamino-8-acetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (preparado como no Exemplo 5) em THF. A quantidade total de THF que foi utilizado foi 30 ml. A mistura foi então agitada durante a noite à temperatura ambiente, adicionando-se em seguida 640 mg (9,2 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. A mistura reaccional foi então agitada à temperatura ambiente durante 64 horas. A mistura foi vazada para água e o pH ajustado de 6 para 12 com hidróxido de amónio. A mistura foi depois extraída com uma mistura 3:1 de clorofórmio e álcool isopropílico. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 450 mg de um sólido. O sólido foi dissolvido em tolueno, adicionou-se uma pequena quantidade de ácido p-toluenossulfónico e a mistura foi posta sob refluxo durante duas horas. Em seguida a mistura foi vazada para água, o pH ajustado para 12 com hidróxido de amónio e a mistura extraída com cloreto de metileno. O extracto de cloreto de metileno foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 390 mg de um óleo castanho.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e eluído com uma mistura de 2% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 210 mg (35%) da base livre do composto do título.

O composto foi convertido no sal maleato que foi recristalizado a partir de uma mistura de etanol e éter para dar 200 mg do composto do título, p.f. 125,5-127,5°C. EM (DC): 313(100).

Análise, para  $C_{24}H_{31}N_2O_5$ :

Teoria: C, 67,27; H, 7,53; N, 6,54;

Encontrado: C, 67,52; H, 7,29; N, 6,48.

### Exemplo 5

Preparação de bromidrato de 2-Di-n-propilamino-8-(4-metoxi-isoxazol-5-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Dissolveu-se 2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (5,0 g; 16,1 mmol) em 25 ml de THF e arrefeceu-se até  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionando-se em seguida 3,22 ml de n-butil-lítio (1 M em hexano). Manteve-se a mistura a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Transferiu-se esta solução através de uma cânula para uma solução de metoxiacetato de metilo (7,5 ml, 160 mmol) em THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, vazada para solução de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extracto foi seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado para dar 6,8 g de produto bruto.

O material foi depois colocado numa coluna cromatográfica e o produto eluído utilizando-se 4% de metanol em cloreto de metileno contendo vestígios de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para darem 1,4 g de 2-di-n-propilamino-8-metoxiacetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Aqueceu-se uma solução de 2-di-n-propilamino-8-metoxiacetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1,0 g) e tris(dimetilamino)metano (1,5 ml) em tolueno (25 ml) até ao refluxo durante 1,5 horas. A reacção foi concentrada para dar 2-di-n-propilamino-8-(1-oxo-2-metoxi-3-(dimetilamino)-prop-2-enil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno bruto (1,2 g).

Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (1,2 g) a uma solução de 2-di-n-propilamino-8-(1-oxo-2-metoxi-3-(dimetilamino)-prop-2-enil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1,1,g) em metanol e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi concentrada e o resíduo dissolvido em tolueno. Adicionou-se ácido p-toluenossulfónico (660 mg) à solução e aqueceu-se a reacção até ao refluxo durante 2 horas. A reacção foi concentrada e o resíduo dissolvido numa mistura de água e cloreto de metileno. Esta mistura foi vazada para uma solução de bicarbonato de sódio e a mistura resultante extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco com  $MgSO_4$  e concentrado para dar um óleo (600 mg). Purificação por cromatografia "flash" utilizando-se éter:hexanos 1:1 como solvente proporcionou 160 mg da base livre do composto do título. Formou-se o sal bromidrato. Duas recristalizações a partir de metanol/éter deram o composto do título como cristais brancos (86 mg). P.f. 178°C.

Análise:

Teoria: C, 58,68; H, 7,14; N, 6,84;

Encontrado: C, 58,88; H, 7,23; N, 6,60.

Conforme se notou anteriormente, os compostos desta invenção têm uma afinidade de ligação para o receptor  $5-HT_{1A}$ . Por isso, outra concretização da presente invenção é um método de modulação da actividade dos receptores  $5-HT_{1A}$  que compreende a administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da invenção a um mamífero necessitado do mesmo.

O termo "quantidade farmacologicamente eficaz", da forma como é aqui utilizado, representa uma quantidade de um composto da invenção que é capaz de se ligar a receptores de serotonina  $1a$ . A dose específica de composto

administrada de acordo com esta invenção será, obviamente, determinada pelas circunstâncias particulares circundantes do caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração e a condição a ser tratada. Uma dose diária típica irá geralmente conter desde cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 20 mg/kg do composto activo desta invenção. Doses diárias preferidas serão geralmente desde cerca de 0,05 até cerca de 10 mg/kg e idealmente desde cerca de 0,1 até cerca de 5 mg/kg.

Os compostos podem ser administrados por uma variedade de vias incluindo oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal.

Uma grande variedade de funções fisiológicas tem demonstrado ser objecto de influência por sistemas neuronais serotoninérgicos cerebrais. Como tal, crê-se que os compostos desta invenção tenham capacidade para tratarem em mamíferos uma variedade de estados e alterações mediados por 5-HT tais como alterações sexuais, alterações alimentares, depressão, alcoolismo, dor, demência senil, ansiedade, alterações gastrointestinais, hipertensão e tabagismo. Assim, a presente invenção proporciona também métodos de tratamento das alterações anteriores a taxas anteriormente referidas para acção em mamíferos nos receptores 5-HT.

A experiência que se segue foi conduzida para demonstrar a capacidade de compostos da presente invenção para se ligarem a receptores de serotonina 1a. Centros especificamente marcados por 8-hidroxi-2-dipropil-amino-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno tritiado ( $^3\text{H}$ -8-OH-DPTA) têm sido identificados como receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Este procedimento geral é exposto em Wong *et al.*, J. Neural Transm. 71:207-218 (1988).

Alimentara-se ratas machos Sprague-Dawley (110-150 g) da Harlan Industries (Cumberland, IN) com Purina Chow *ad libitum* durante pelo menos 3 dias antes de serem utilizadas nos estudos. As ratas foram mortas por decapitação. Os cérebros foram rapidamente removidos e os córtexes cerebrais foram dissecados a 4°C.

Os tecidos do cérebro foram homogeneizados em sacarose 0,32 M. Após a centrifugação a 1000 x g durante 10 min seguida de a 17000 x g durante 20 min, sedimentou uma fracção sinaptosomal bruta. A pastilha foi suspensa em 100 vol de Tris-Hcl 50 mM, pH 7,4, incubada a 37°C durante 10 min e centrifugada a 50000 x g durante 10 min. O processo foi repetido e a pastilha final suspensa em Tris-Hcl 50 mM gelado, a pH 7,4.

A ligação de  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT foi realizada de acordo com o método previamente descrito [Wong *et al.*, *J. Neural Transm.* 64:251-269 (1985)]. Muito brevemente, as membranas sinaptosomais isoladas do córtex cerebral foram incubadas a 37°C durante 10 min em 2 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4; pargilina 10 mM; ácido ascórbico 0,6 mM;  $\text{CaCl}_2$  5 mM;  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT 2 nM e 0,1 a 1000 nm do composto de interesse. A ligação foi terminada por filtração das amostras sob pressão reduzida através de filtros de fibra de vidro (GFB). Os filtros foram lavados duas vezes com 5 ml de tampão gelado e colocados em frascos de cintilação com 10 ml de fluido de cintilação PCS (Amersham/Searle). Mediu-se a radioactividade com um espectrómetro de cintilação líquida. Incluiu-se também 8-OH-DPAT não marcado a 10  $\mu\text{M}$  em amostras separadas para se estabelecer a ligação não específica. A ligação específica de  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT é definida como a diferença de radioactividade na ausência e na presença de 8-OH-DPAT não marcado 10  $\mu\text{M}$ .

Os compostos desta invenção foram também examinados quanto aos seus efeitos *in vivo* nos níveis de 5-HIAA no cérebro e corticosterona no soro. Ratazanas macho Sprague-Dawley pesando 150-200 g foram administradas subcutaneamente ou oralmente com soluções aquosas do composto de ensaio. Uma hora após o tratamento, as ratazanas foram decapitadas e recuperou-se o sangue do tronco. Deixou-se o sangue coagular e em seguida centrifugou-se para se separar o soro. A concentração de corticosterona no soro foi determinada pelo método espectrofluorométrico de Solem, J.H.; Brinck-Jonhsen, T., Scand. J. Clin. Invest. [Suppl. 80], 17, 1 (1965). Os cérebros inteiros das ratazanas decapitadas foram rapidamente removidos, congelados em gelo seco e armazenados a -15°C. Mediram-se as concentrações de 5-HIAA por cromatografia líquida com detecção electroquímica conforme descrito por Fuller, R.W.; Snoddy, H.D.; Perry, K.W., Life Sci. 40, 1921 (1987).

Os resultados da avaliação de vários compostos da presente invenção são expostos abaixo na Tabela I. Na Tabela I, a primeira coluna proporciona o Número do Exemplo do composto avaliado; a segunda coluna proporciona a quantidade do composto testado expressa em concentração nanomolar requerida para inibir a ligação de <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT em 50%, indicada como IC<sub>50</sub>; a terceira coluna proporciona a dose efectiva mínima (DEM) do composto testado administrado subcutaneamente para baixar os níveis de 5-HIAA no cérebro; a quarta coluna proporciona a DEM do composto do ensaio administrado subcutaneamente para elevar os níveis de corticosterona no soro; e a quinta coluna proporciona informação idêntica à terceira coluna à excepção de que o composto testado é administrado oralmente. Os resultados fornecidos nas colunas 3-5 são indicativos da actividade agonista de 5-HT<sub>1A</sub>.

TABELA I

LIGAÇÃO IN VITRO E ACTIVIDADE AGONISTA IN VIVO EM RECEPTORES 5-HT<sub>1A</sub>

No. do Exemplo	Ligação <i>in vitro</i>		DEM (mg/kg, sc)		DEM (mg/kg, po)	
	5-HT <sub>1a</sub>	(IC <sub>50</sub> , nM)	5-HIAA	Corticoesterona	5-HIAA	5-HIAA
2		36				
5 (5-il)		7,2				
5 (3-il)		5	>1,0	1,0		
6		62				
8		0,44	0,1	0,3		3
9		12	>1,0	>1,0		
10		19				
11		4,9	>1,0	>1,0		
12		87				
13		16				
14		7,2	>1,0	>1,0		
15		33				
16		9,8	>1,0	>1,0		

Alberto Coules

Tabela I (continuação)

No. do Exemplo	Ligação <i>in vitro</i>		DEM (mg/kg, sc)		DEM (mg/kg, po)	
	5-HT <sub>1a</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)	5-HT <sub>1a</sub> (IC <sub>50</sub> , nM)	5-HIAA	Corticosterona	5-HIAA	5-HIAA
17	5		>1,0	>1,0		
20	2,5		>1,0	>1,0		
21	1,9		0,3	1,0		>10
23	1,3		1,0	>1,0		
24	72					
25	1,4		0,3	0,3		10
26	6,4		1,0	>1,0		
28	3,8		>1,0	>1,0		
30	1,2		>1,0	>1,0		
31	1,7		1,0	>1,0		
32	67					
33	4,9		>1,0	>1,0		
34	11					
35	16					

Alberto C. Mendes

Os compostos desta invenção são preferencialmente formulados antes da administração. Assim, outra concretização da presente invenção é uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para esse fim.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por procedimentos conhecidos utilizando-se ingredientes bem conhecidos e facilmente disponíveis. No fabrico das composições da presente invenção, o ingrediente activo será usualmente misturado com um transportador, ou diluído por um transportador, ou enclausurado no interior de um transportador que pode estar na forma de uma cápsula, carteira, papel ou outro contentor. Quando o transportador serve como um diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, carteiras, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aersossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina macias e rijas, supositórios, soluções injectáveis estéreis, pós empacotados estéreis, e semelhantes.

Exemplos de transportadores, excipientes e diluentes apropriados são lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope aquoso, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo, hidroxibenzoatos de propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes humedecedores, agentes emulsionadores, agentes de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes e semelhantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar libertação rápida, sustida ou retardada do ingrediente activo após administração ao paciente através do emprego de procedimentos bem conhecidos na técnica.

As composições são preferencialmente formuladas numa forma de dosagem unitária, cada dosagem geralmente contendo desde cerca de 0,1 até cerca de 500 mg, e preferencialmente desde cerca de 1 até cerca de 250 mg, do ingrediente activo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um transportador farmacologicamente adequado.

Os seguintes exemplos de formulação são meramente ilustrativos e não se tenciona que limitem de forma alguma o âmbito da invenção.

Formulação 1

Cápsulas de gelatina rijas são preparadas utilizando-se os seguintes ingredientes:

	<u>Quantidade</u> <u>(mg/cápsula)</u>
cloridrato de 2-di-n-propilamino-8-(isoxazol-3-il) 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	250
amido, seco	200
estearato de magnésio	<u>10</u>
Total	460 mg

Os ingredientes anteriores são misturados e colocados dentro de cápsulas de gelatina rijas em quantidades de 460 mg.

Formulação 2

Um comprimido é preparado utilizando-se os ingredientes abaixo:

	<u>Quantidade</u> <u>(mg/comprimido)</u>
cloridrato de 2-di-n-propilamino-8-(4-metil- isoxazol-3-il)1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	250
celulose, microcristalina	400
dióxido de silício, micronizado	10
ácido esteárico	<u>5</u>
Total	665 mg

Os componentes são misturados e submetidos a compressão para formarem comprimidos, cada um pesando 665 mg.

Formulação 3

Uma solução de aerossol é preparada contendo os seguintes componentes:

	<u>Peso %</u>
cloridrato de 2-di-isopropilamino-8-(4-metoxi-isoxazol- 3-il)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	0,25
etanol	29,75
Propelante 22 (clorodifluorometano)	<u>70,00</u>
Total	100,00

O composto activo é misturado com etanol e a mistura adicionada a

uma porção do propelante 22, arrefecida para -30°C e transferida para um dispositivo de enchimento. A quantidade requerida é então alimentada a um contentor de aço inoxidável e é diluída com o restante propelante. As válvulas são em seguida ligadas ao contentor.

Formulação 4

Comprimidos, cada um contendo 60 mg de ingrediente activo, são feitos da forma que se segue:

maleato de 2-metiletilamino-8-(3-metiltioisoxazol-5-il)- 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	60 mg
amido	45 mg
celulose microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4 mg
carboximetilamido de sódio	4,5 mg
estearato de magnésio	0,5 mg
talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

O ingrediente activo, amido e celulose são passados através de um crivo de malha dos E.U.A. Nº. 45 e completamente misturados. A solução aquosa contendo polivinilpirrolidona é misturada com o pó resultante e a mistura é depois passada através de um crivo de malha dos E.U.A. Nº. 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50°C e passados através de um crivo de malha dos E.U.A. Nº. 18. O carboximetilamido de sódio, o estearato de magnésio e o talco, previamente passados através de um crivo de malha dos E.U.A. Nº. 60, são então adicionados aos grânulos que, após mistura, são comprimidos numa máquina de compressão para se produzirem comprimidos cada um pesando 150 mg.

Formulação 5

Cápsulas, cada uma contendo 80 mg de ingrediente activo, são feitas como se segue:

cloridrato de 2-propilamino-8-(4-etilisoxazol-3-il)-

1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	80 mg
amido	59 mg
celulose microcristalina	59 mg
estearato de magnésio	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

O ingrediente activo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, passados através de um crivo de malha dos E.U.A. Nº. 45, e colocados dentro de cápsulas de gelatina rijas em quantidades de 200 mg.

Formulação 6

Supositórios, cada um contendo 225 mg de ingrediente activo, são feitos como se segue:

cloridrato de 2-di-n-propilamino-8-(5-hidroxi-isoxazol-3-il)-

1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	255 mg
glicéridos de ácido gordo saturado	<u>2000 mg</u>
Total	2225 mg

O ingrediente activo é passado através de um crivo de malha dos

E.U.A. Nº. 60 e é suspenso nos glicéridos de ácido gordo saturado previamente fundidos utilizando-se o mínimo de calor necessário. A mistura é em seguida vazada para um molde de supositório com uma capacidade nominal de 2 g e é deixada arrefecer.

#### Formulação 7

Suspensões, cada uma contendo 50 mg de ingrediente activo por dose de 5 ml, são feitas como se segue:

cloridrato de 2-dialilamino-8-(3-fenilisoxazol-5-il)- 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	50 mg
carboximetil celulose de sódio	50 mg
xarope	1,25 ml
solução de ácido benzóico	0,10 ml
aromatizante	q.b.
corante	q.b.
água purificada para o total	5 ml

O ingrediente activo é passado através de um peneiro No. 45 mesh E.U. e misturado com a carboximetil celulose de sódio e o xarope para formar uma pasta macia. A solução de ácido benzóico, o aromatizante e o corante são diluídos com uma porção da água e adicionados com agitação. Em seguida é adicionada água suficiente para se produzir o volume requerido.

#### Formulação 8

Uma formulação intravenosa pode ser preparada como se segue:

cloridrato de 2-dietilamino-8-(isoxazol-5-il)- 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno	100 mg
salina isotónica	1000 ml

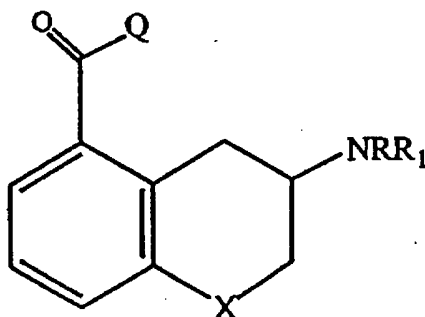
A solução dos ingredientes anteriores é geralmente administrada intravenosamente a uma velocidade de 1 ml por minuto a um indivíduo sofrendo de depressão.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2000

**ALBERTO CANELAS**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
**RUA VICTOR CORDON, 14**  
**1200 LISBOA**

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula

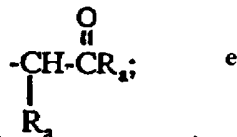
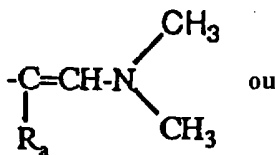


na qual R é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo ou ciclopropilmetilo;

R<sub>1</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, ciclopropilmetilo ou aril(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

X é -CH<sub>2</sub>-;

Q é



cada R<sub>a</sub> é independentemente hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. O composto da Reivindicação 1, no qual R e R<sub>1</sub> são ambos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

3. O composto da Reivindicação 1 ou da Reivindicação 2 no qual  $R_a$  é hidrogénio.

4. O composto da Reivindicação 3, o qual é 2-di-n-propilamino-8-[1-oxo-3-(dimetilamino)-prop-2-enil]-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2000

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA