

**DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 99.029**

**REQUERENTE:** SCHERING CORPORATION, norte-americana,  
industrial, com sede em 2000 Galloping  
Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033,  
Estados Unidos da América do Norte

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
BENZAZEPINA"

**INVENTORES:** Joel G. Berger, Wei K. Chang e John W.  
Clader

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

Estados Unidos da América do Norte, 25 de Setembro 1990  
No. 587,894

500 023



SCHERING CORPORATION

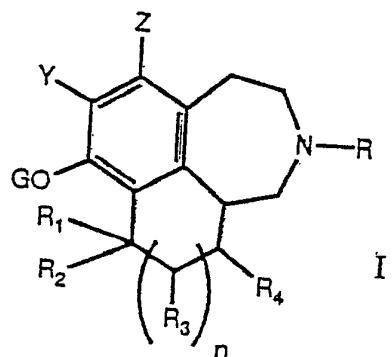
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZAZEPINA"

---

MEMÓRIA DESCRIPTIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos da fórmula

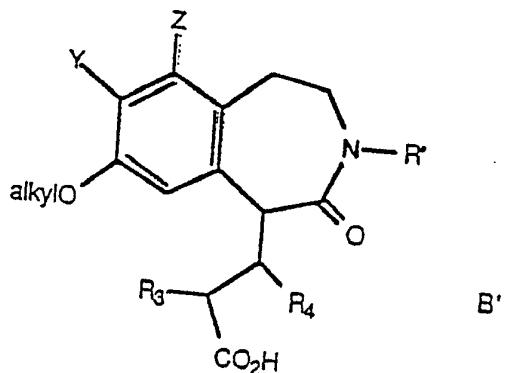


ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R representa H, alquilo, alilo ou ciclopropilmetilo; n representa 0 ou 1; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo ou Ar; R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; G representa H, (R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>)NCO- ou ArNHCO-; R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles

independentemente representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, ou Ar; Ar representa fenilo ou fenilo substituído; Y e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo.

Os compostos da fórmula I são úteis como agentes no tratamento de psicoses e da dependência de drogas. Os compostos da fórmula I também proporcionam um efeito analgésico num mamífero.

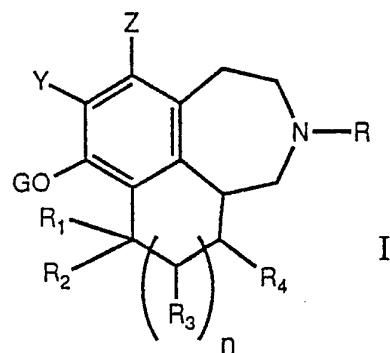
O referido processo consiste, por exemplo, na ciclização de um composto da fórmula



em que alkyl é uma cadeia hidrocarboneto saturado, linear ou ramificada, e redução do composto resultante.

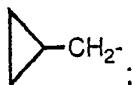
SUMÁRIO DO INVENTO

O invento relaciona-se com compostos da fórmula:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

R representa H, alquilo, alilo ou



n representa 0 ou 1;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo ou Ar, com a condição de que R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> não podem ser ambos OH, e ainda com outra condição de que quando n é 0, R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo ou Ar, R<sub>2</sub> é CH<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> é H; R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

G representa H, (R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>)NCO- ou ArNHCO-;

R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, ou Ar;

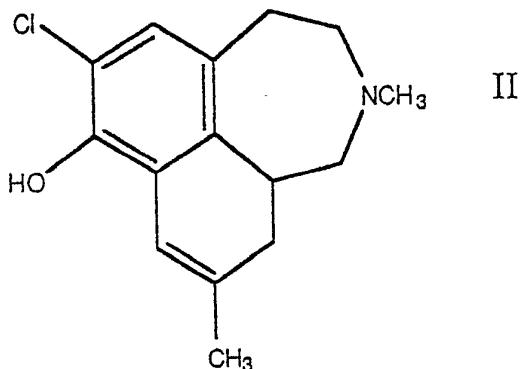
Ar representa fenilo ou fenilo substituído;

Y e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo,  
com a condição de que:

A. Pelo menos um de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> não deve ser hidrogénio; e/ou

B. G deve representar ArNHCO-, ou (R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>)NCO- onde pelo menos um de entre R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> representa Ar.

Este invento também inclui o composto da fórmula



Preferidos são compostos da fórmula I em que n é 1.

Compostos da fórmula I em que n é alquilo tal como metilo são especialmente preferidos.

Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo e Z é H ou cloro são também especialmente preferidos.

Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo e Y é H ou cloro são também especialmente preferidos.

Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo, Z é cloro e Y é cloro são também especialmente preferidos.

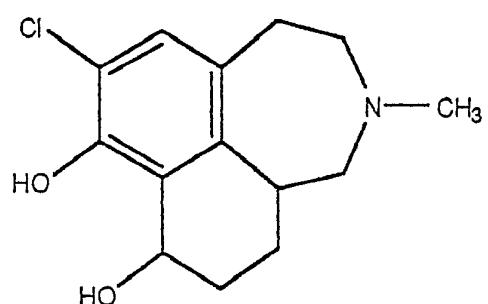
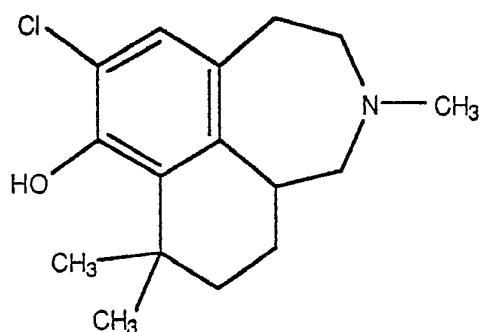
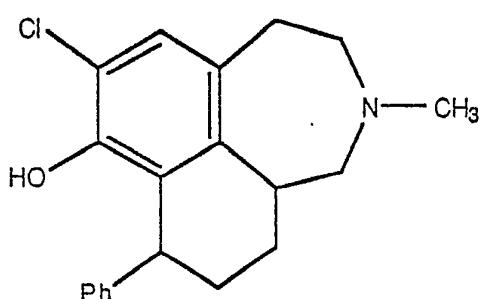
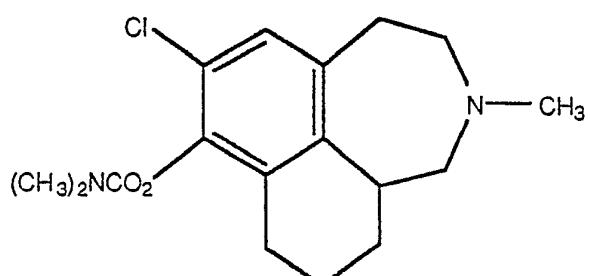
Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo, Y é  $\text{CH}_3\text{O}^-$ , HO-,  $\text{CH}_3^-$ , ou H- são também preferidos.

Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo e G é H são ainda também especialmente preferidos.

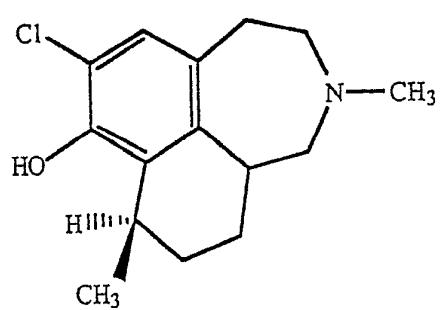
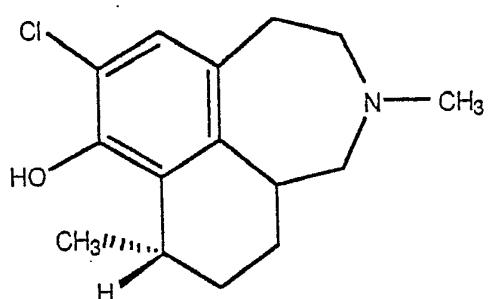
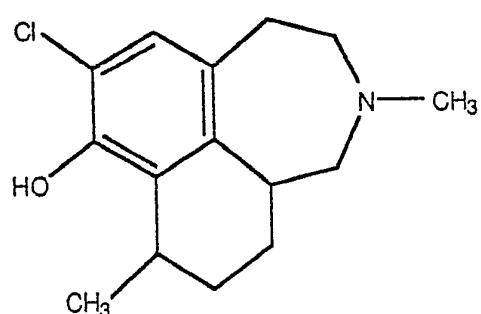
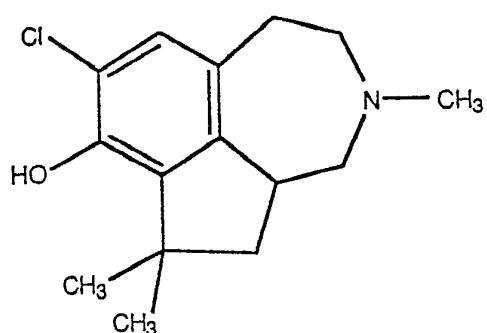
Compostos da fórmula I em que n é 1, R é metilo e G é ArNHCO- em que Ar é fenilo substituído são também especialmente preferidos.

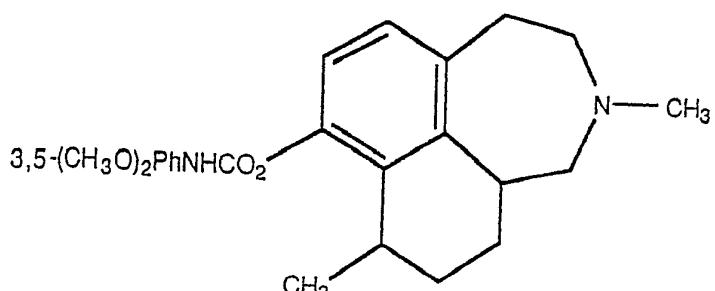
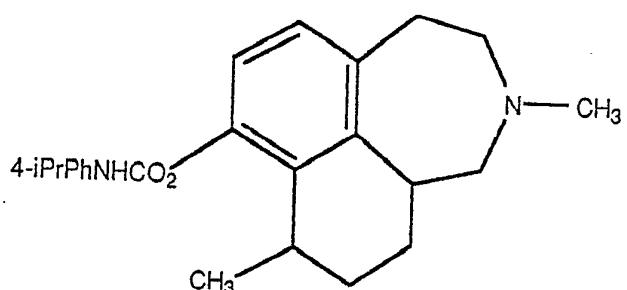
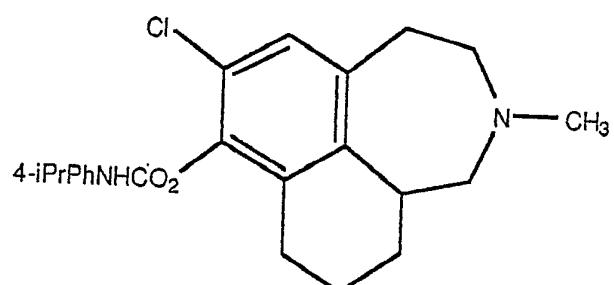
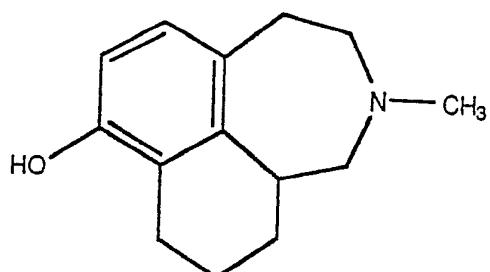
Tal como é aqui usado Ph indica fenilo e i-Pr indica isopropilo. Também tal como é aqui usada, uma linha intermitente (.....) indica uma ligação química abaixo do plano da página, enquanto uma linha inteira (—) indica uma ligação química acima do plano da página. Também como usada aqui, uma linha sinuosa (~~~~) indica uma ligação química cuja estereoquímica não é conhecida, ou indica uma mistura de compostos em que um composto tem ligação química de uma estereoquímica, e o outro composto tem a ligação química da outra estereoquímica.

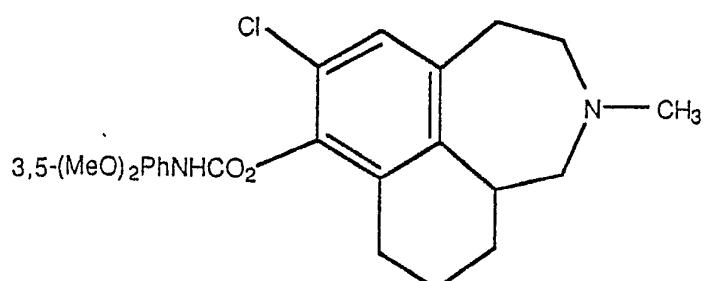
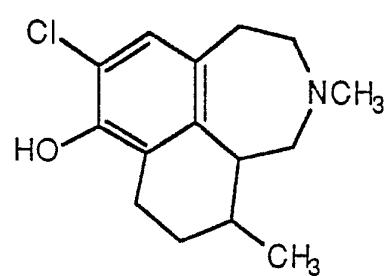
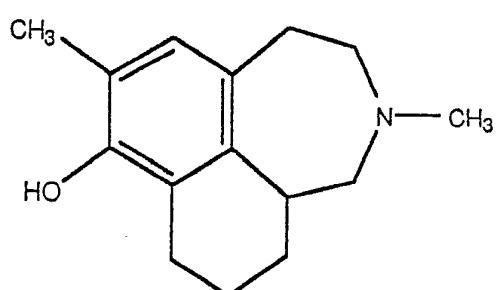
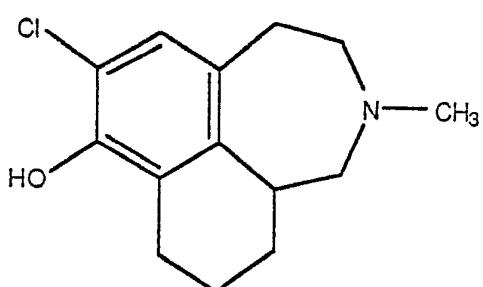
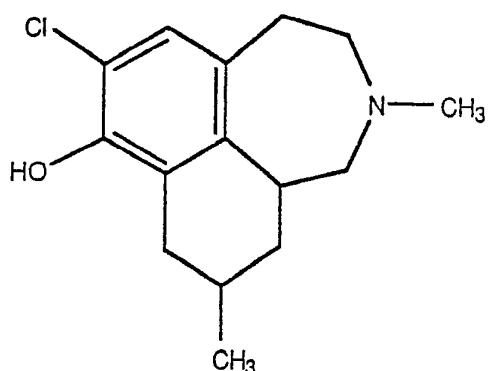
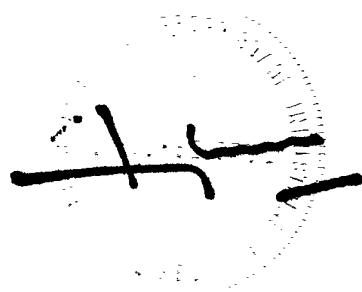
Exemplos de compostos do invento incluem:



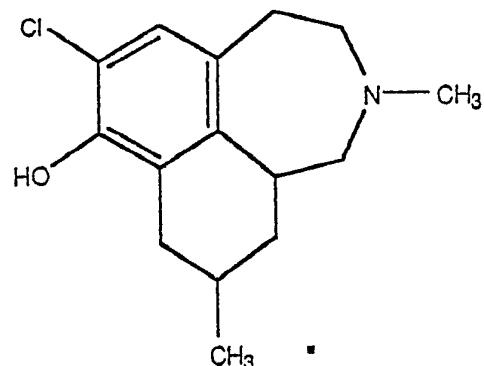
-7-



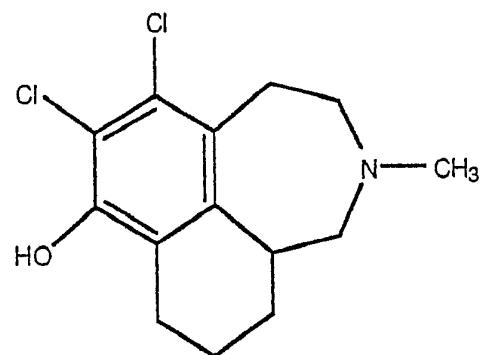




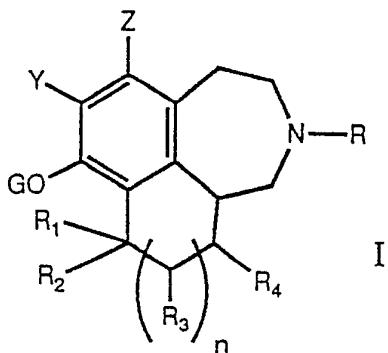
e



O composto mais preferido do invento é

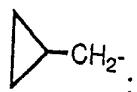


O invento também envolve composições farmacêuticas para o tratamento de psicoses compreendendo um composto da fórmula



ou um seu sal faramacêuticamente aceitável, em que

R representa H, alquilo, alilo ou



n representa 0 ou 1;

$R_1$  e  $R_2$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, OH,  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar, com a condição de que  $R_1$  e  $R_2$  não podem ser ambos OH, e ainda com outra condição de que quando n é 0,  $R_1$  é  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar,  $R_2$  é  $CH_3$  e  $R_4$  é H;  $R_3$  e  $R_4$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H ou  $C_1-C_4$  alquilo;

G representa H,  $(R_5, R_6)NCO^-$  ou  $ArNHCO^-$ ;

$R_5$  e  $R_6$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H,  $C_1-C_4$  alquilo, ou Ar;

Ar representa fenilo ou fenilo substituído;

Y e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, halo,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi, ou  $C_1-C_4$

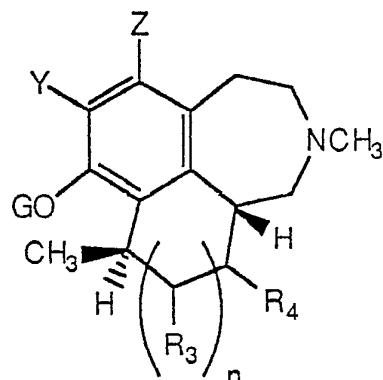
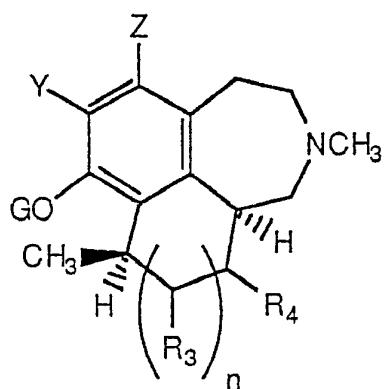
haloalquilo em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável;

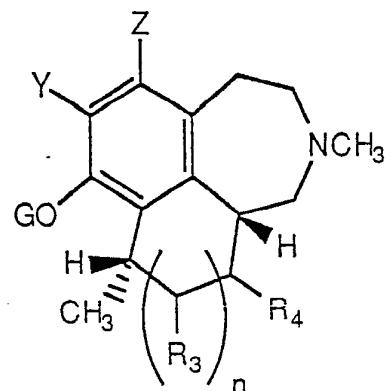
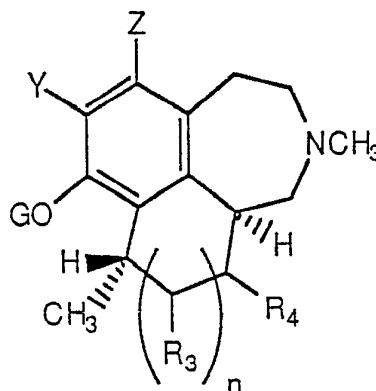
e uma composição farmacêutica para o tratamento de psicoses compreendendo um composto da fórmula II em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável;

O invento também envolve uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I ou II em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e métodos para o tratamento da dependência da droga, para o tratamento de um mamífero sofrendo de uma perturbação neurológica dependente de D<sub>1</sub>, e para proporcionar analgesia num mamífero, que compreende administração ao mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou II para essas finalidades.

#### DESCRÍÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Verifica-se que, quando R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> no mesmo átomo de carbono são diferentes, por exemplo H e CH<sub>3</sub>, respectivamente, existem estereoisômeros com as fórmulas que se seguem:





Todas essas formas isoméricas e suas misturas se situam no âmbito do presente invento. A não ser que indicado diferentemente, os métodos de preparação aqui apresentados podem resultar em distribuições do produto que incluam todos os isómeros estruturais possíveis, embora seja inferido que a resposta fisiológica pode variar de acordo com a estrutura estereoquímica. Os isómeros podem ser separados por meios convencionais tais como cristalização fraccionada ou HPLC (cromatografia líquida de elevada performance).

Os compostos das fórmulas I ou II podem existir em formas não solubilizadas ou em formas solubilizadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solubilizadas, com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol, etc. são equivalentes às formas não solubilizadas para as finalidades deste invento. Todas essas formas se situam no âmbito deste invento.

Os compostos das fórmulas I ou II podem formar sais farmacêuticamente aceitáveis com ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos de ácidos apropriados para formação de sal são ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malônico,

salicílico, málico, fumárico, succínico, ascorbico, maleico, metanessulfónico e outros ácidos minerais e carboxílicos bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica. Os sais são preparados por contacto da forma base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir um sal do modo convencional. As formas base livre podem ser regeneradas por tratamento do sal com uma solução de base aquosa diluída apropriada tal como hidróxido de sódio aquoso diluído, carbonato de potássio, amónia e bicarbonato de sódio. As formas bases livres diferem das suas formas sais respectivas em relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas os sais são por outro lado equivalentes às suas respectivas formas base livre e situam-se no âmbito deste invento.

Quando aqui utilizadas e também nas reivindicações apensas, as expressões que se seguem, a não ser que especificado diferentemente, têm os significados que se seguem:

alquilo (incluindo as porções alquilo de alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, etc.) - representa uma cadeia hidrocarboneto saturado, linear ou ramificada tendo 1 a 8, de preferência 1 a 6, átomos de carbono (o número de átomos de carbono pode ser designado. Por exemplo, " $C_1-C_4$  alquilo" representa um hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono);

alcoxi - representa um grupo alquilo ligado a uma molécula através de um átomo de oxigénio (alquil-O-);

alilo - representa os grupos  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ , ou  $-C(CH_3)_2=CH_2$ ;

halo - representa fluoro, cloro, bromo ou iodo;

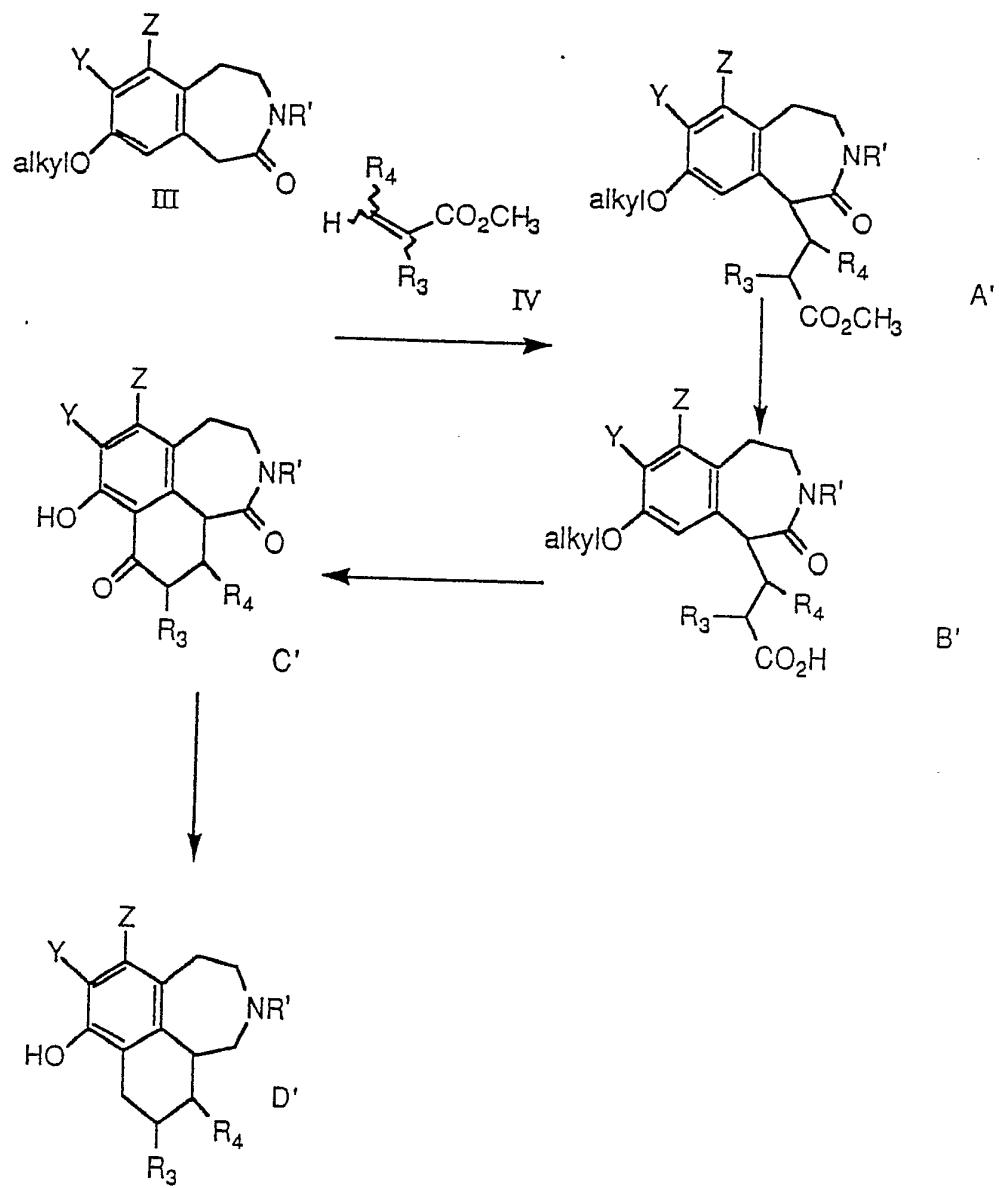
haloalquilo - representa um grupo alquilo tal como foi definido anteriormente em que 1 a 3 seus hidrogénios foram substituídos com uma porção halo, por exemplo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, etc.; e

fenilo substituído - representa um grupo fenilo em que 1 a 3 seus átomos de hidrogénio são substituídos por substituintes iguais ou diferentes escolhidos independentemente de entre hidroxi, alquilo, halo, nitro, alcoxi, haloalquilo incluindo trifluorometilo, ciano, cicloalquilo, SH, ou  $S(O)_{p}R^a$  [em que p é 0, 1 ou 2 e  $R^a$  é alquilo].

Tal como é aqui usado graus ou "°" refere-se a graus Celsius a não ser que indicado diferentemente.

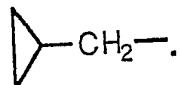
Os compostos da fórmula I anteriormente referidos podem ser preparados pelos métodos descritos mais abaixo tendo como referência os esquemas 1, 2, 3 e 4 em que G, Y, Z e R,  $R_1$  e  $R_2$  são tal como foram definidos anteriormente, a não ser que indicados diferentemente:

ESQUEMA 1

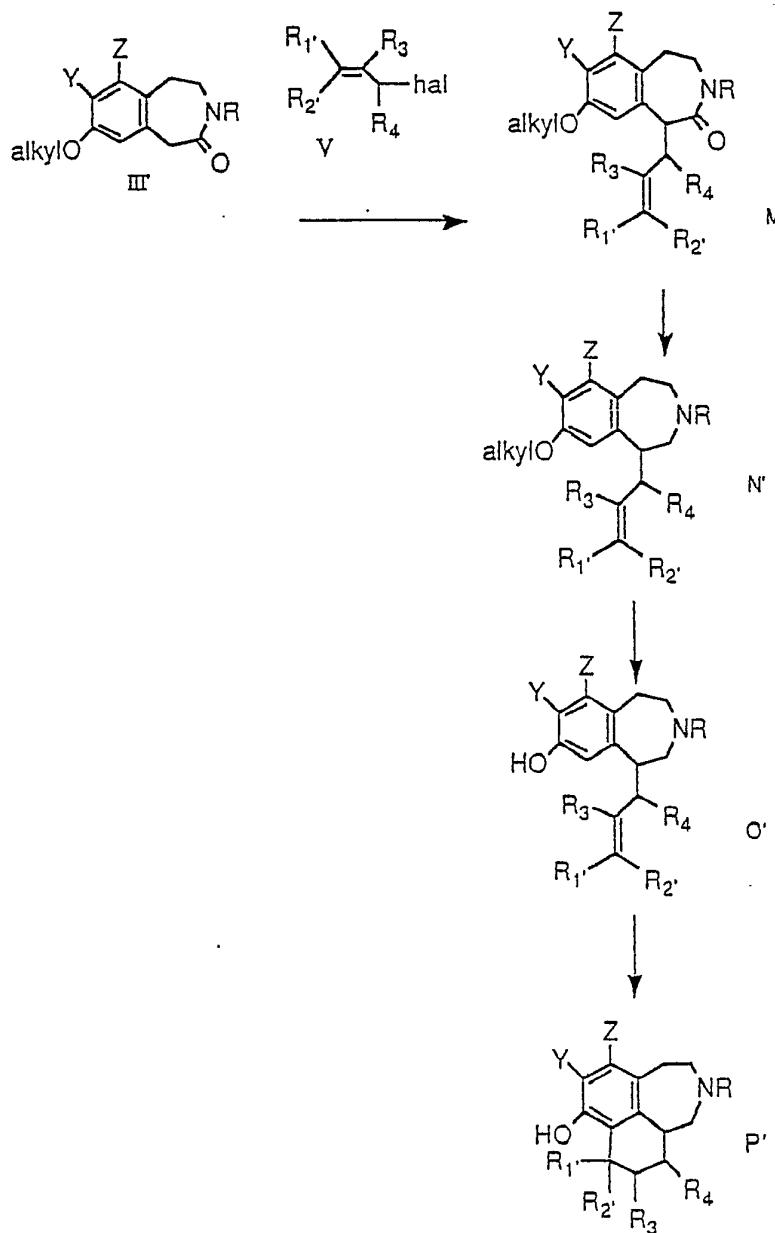


em que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Y e Z são tal como foram descritos anteriormente e

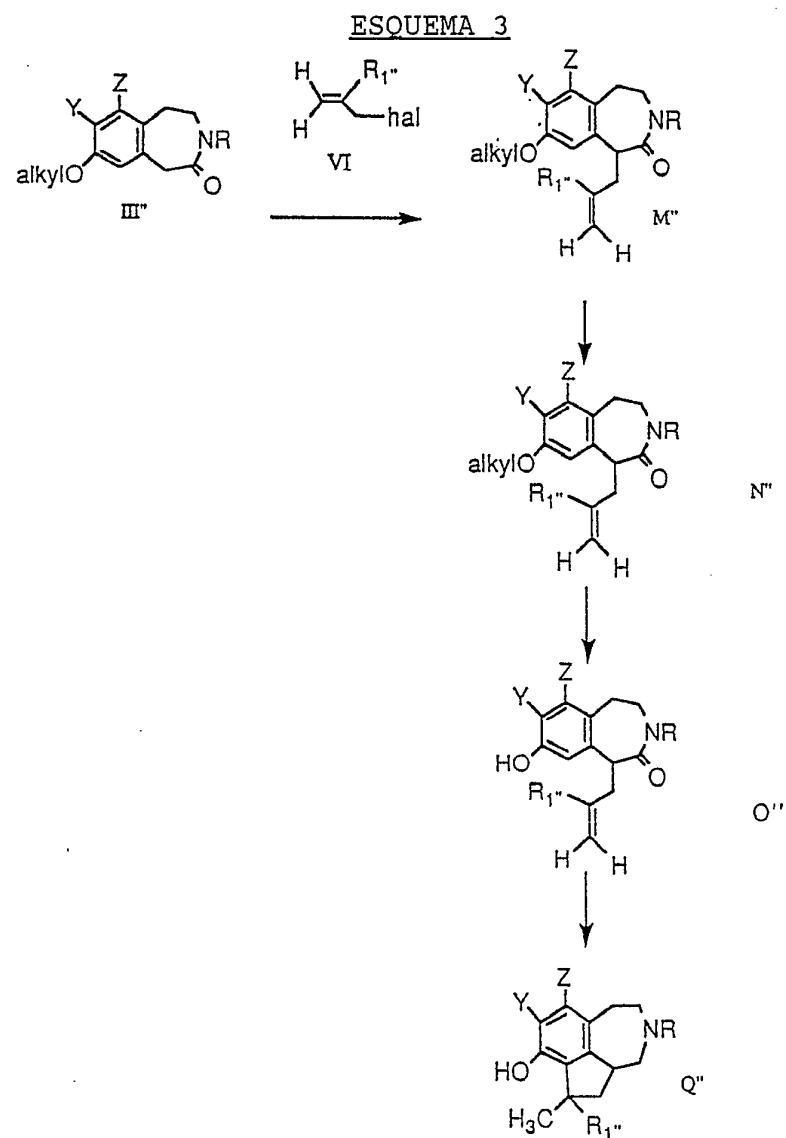
R' é H, alquilo ou



ESQUEMA 2

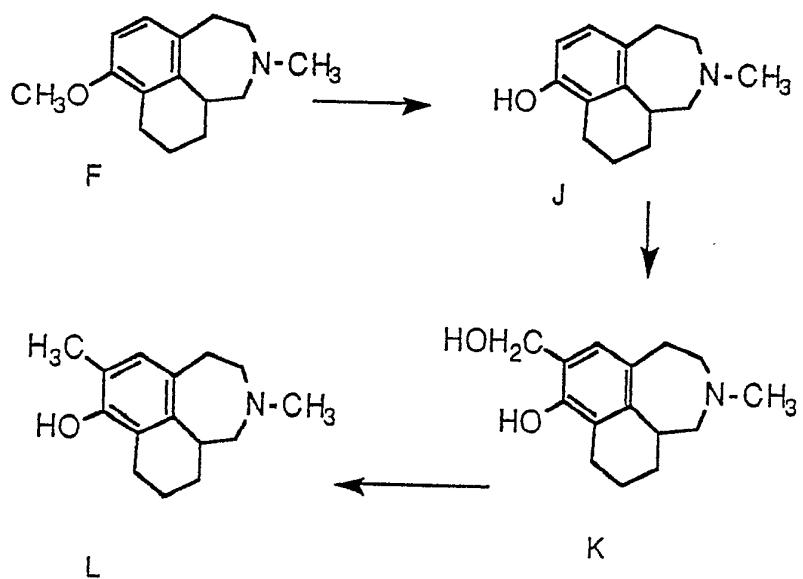


em que R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Y e Z são tal como foram descritos anteriormente, e R<sub>1</sub>, e R<sub>2</sub>, são iguais a R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> respectivamente tal como foi definido préviamente, mas com a condição de que R<sub>1</sub>, e R<sub>2</sub>, não possam ser ambos H. Hal é halogénio.

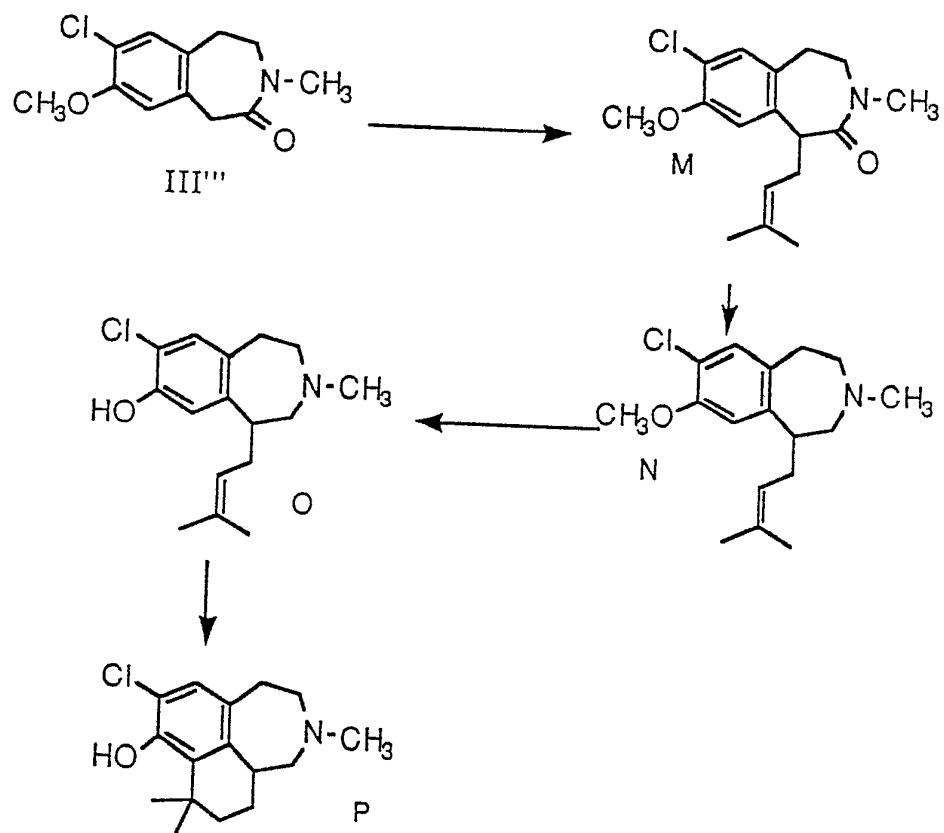


em que R, hal, Z e Y são tal como foram descritos anteriormente, e  $R_1''$  é  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar.

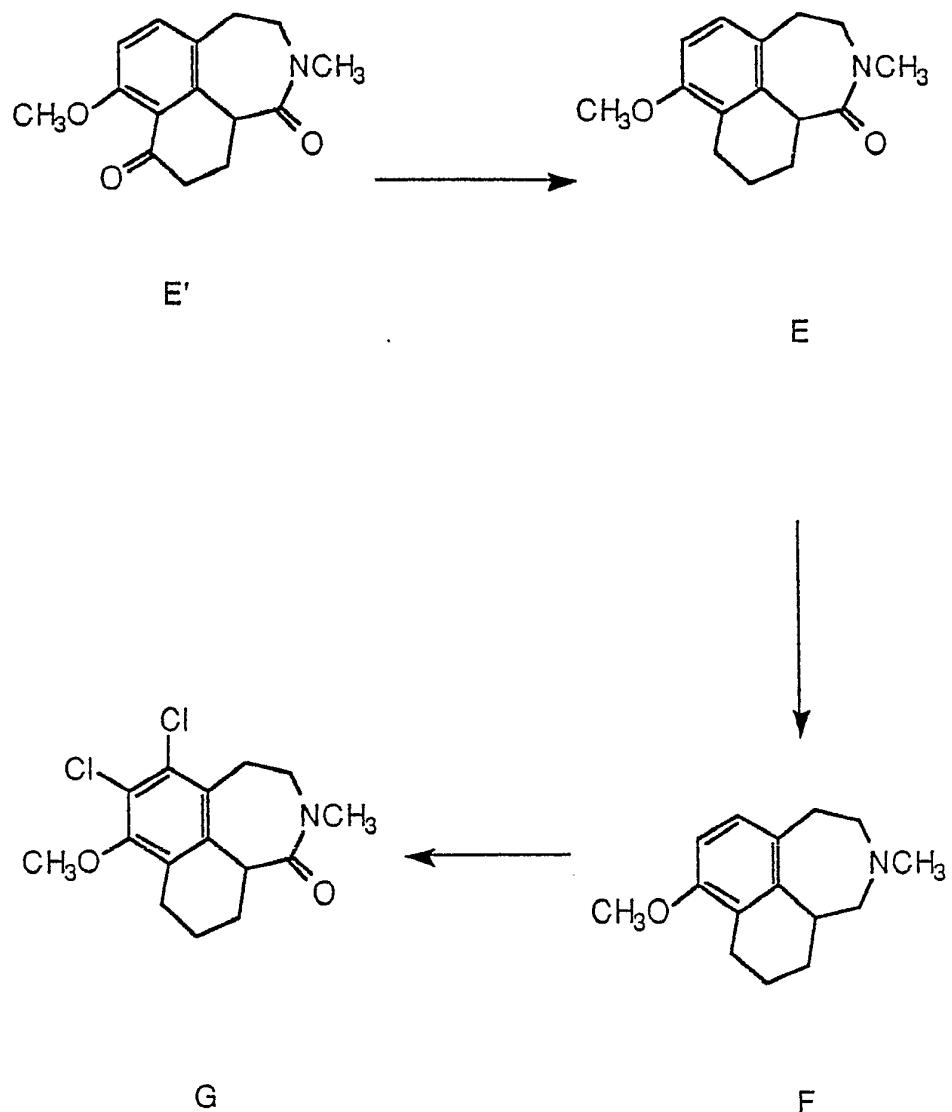
ESQUEMA 4



ESQUEMA 5



### ESQUEMA 6



Os materiais de partida das fórmulas III, III', III" ou III''', são conhecidos, ou podem ser preparados tal como é indicado em EPA 0285.919 ou por métodos análogos aos ali apresentados. EPA 0285.919 é aqui incorporado como referência.

Os compostos das fórmulas IV, V e VI são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos.

No Esquema 1, um composto da fórmula III pode ser feito reagir com um composto da fórmula IV tal como acrilato de metilo numa base muito forte, de preferência, hidreto de sódio. A reacção é realizada num solvente orgânico, aprótico, polar, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), ou com maior preferência uma mistura 9:1 de THF e DMF. A temperatura da reacção não é de importância crítica. A reacção pode ser realizada mais ou menos à temperatura ambiente. O produto, um composto da fórmula A', pode ser isolado por técnicas padronizadas tais como ajustamento do pH com um ácido, tal como ácido acético, e extração.

Um composto da fórmula A' pode ser hidrolisado para se obter um composto da fórmula B', por reacção com uma base suave tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , ou com maior preferência carbonato de potássio, num solvente orgânico, prótico, polar, tal como etanol, isopropanol ou com maior preferência uma mistura de água e de metanol, a mais ou menos a temperatura de banho de vapor. O ácido carboxílico resultante da fórmula B' pode ser isolado por meios convencionais tais como cristalização.

O ácido carboxílico resultante pode ser isolado e em seguida ciclizado para se obter um composto da fórmula C' por tratamento com ácido polifosfórico (PPA) a uma temperatura de cerca de 72-80°C, de preferência cerca de 80°C, durante cerca de 1/2 a cerca de 3 horas. O solvente utilizado para a reacção pode ser o PPA.

Um composto da fórmula C' pode ser reduzido, por reacção com um agente redutor tal como hidreto de alumínio e

lítio (LAH), ou com maior preferência  $\text{BH}_3$  num solvente orgânico tal como éter, diglima ou com maior preferência THF. A reacção pode ser realizada à temperatura de refluxo do solvente utilizado. A reacção pode ser realizada durante um período de cerca de 1/2 a cerca de 4 horas. O isolamento de um composto da fórmula D' pode ser feito por meios convencionais.

No Esquema 2, um composto da fórmula M' pode ser preparado por reacção de um composto da fórmula III' com uma olefina halogenada da fórmula V na presença de uma base forte tal como diisopropilamida de lítio (LDA), ou com maior preferência NaH, num solvente orgânico, polar tal como DMSO, ou com maior preferência uma mistura de DME e DMF. A reacção é realizada a uma temperatura variando entre cerca de  $-78^\circ\text{C}$  e cerca de  $30^\circ\text{C}$ , de preferência a mais ou menos a temperatura ambiente. O composto resultante da fórmula M' pode ser isolado por técnicas convencionais tais como cristalização.

Um composto da fórmula M' pode ser reduzido para se obter um composto da fórmula N', por tratamento com um agente redutor tal como LAH, num solvente orgânico, polar, tal como éter dietílico, ou com maior preferência THF, a uma temperatura começando a cerca de  $50^\circ$  com arrefecimento gradual até cerca de  $40^\circ$ . O composto reduzido resultante da fórmula N' pode ser isolado por meios convencionais tais como cromatografia de coluna.

Um composto da fórmula N' pode ser convertido no correspondente composto hidroxi da fórmula O' por tratamento com uma base forte tal como KH, ou com maior preferência NaH, e um mercaptano, tal como butil-SH, ou com maior preferência etanetiol num solvente orgânico aprotico, polar tal como DMSO, ou com maior preferência DMF, sob uma atmosfera inerte tal como argão ou com

maior preferência azoto, a uma temperatura que vai de cerca de 100° a cerca de 150°C durante cerca de 2 horas a cerca de 5 horas. O composto resultante da fórmula O' pode ser isolado por meios convencionais.

Um composto da fórmula O' pode ser ciclizado para se obter um composto da fórmula P' por tratamento com um ácido orgânico, tal como  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , ácido paratoluene sulfônico, ou com maior preferência  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  a uma temperatura variando entre cerca de 0 e 50° durante cerca de 2 horas. O composto ciclizado resultante da fórmula P' pode ser isolado por técnicas convencionais tais como neutralização da mistura de reacção resultante seguindo-se recristalização.

De um modo análogo, no Esquema 3, um composto da fórmula III'', por reacção com um composto da fórmula VI, pode ser convertido sequencialmente em compostos das fórmulas M'', N'', O'' e Q''.

De acordo com o Esquema 4, o composto da fórmula F é convertido no composto hidroxi correspondente da fórmula J por tratamento com um ácido mineral tal como HI, HCl ou com maior preferência HBr, num solvente tal como etanol, ácido acético, ou com maior preferência puro, a uma temperatura entre cerca de 100 e cerca de 150°. O composto resultante da fórmula J pode ser isolado por meios convencionais.

O composto da fórmula J pode ser convertido no composto da fórmula K por tratamento com formaldeído, na presença de uma base tal como NaOH, ou com maior preferência hidróxido de potásio num solvente orgânico tal como diglima, ou dimetoxietano (DME), a uma temperatura variando entre cerca de 80° e cerca de

100°. O composto resultante da fórmula K pode ser isolado por meios convencionais.

O composto da fórmula K pode ser hidrogenado por reacção sob hidrogénio a uma pressão de cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas (atm), de preferência cerca de 3 atm, num solvente orgânico, acídico, prótico, polar, tal como ácido acético glacial, na presença de um ácido mineral tal como HCl,  $H_2SO_4$ , ou com maior preferência ácido p-toluenessulfónico monohidrato, e ainda na presença de um catalisador de hidrogenação tal como níquel de Raney, cobalto de Raney ou com maior preferência, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono. O composto resultante da fórmula L pode ser isolado por meios convencionais tais como cromatografia de coluna.

A conversão do composto da fórmula III''' no Esquema 5, em compostos M, N, O e finalmente P é descrita nos exemplos mais abaixo.

Um composto da fórmula I ou II pode ser convertido no seu sal de adição de ácido correspondente, tal como os seu sal hidrocloreto, por tratamento com HCl. Típicamente, um composto da fórmula I ou II será dissolvido num solvente orgânico polar, tal como metanol, ou com maior preferência uma mistura de  $CH_2Cl_2$  e EtoH. A esta solução será adicionado HCl etéreo, e o sal hidrocloreto resultante será recuperado por recristalização e secagem.

De acordo com o Esquema 6, o composto da fórmula E' pode ser hidrogenado por tratamento sob cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas de hidrogénio, durante de cerca de 1 a cerca de 24 horas num solvente orgânico prótico, polar, tal como metanol, isopropanol, ou com maior preferência etanol, na presença de um catalisador tal como níquel de Raney, cobalto de Raney, ou, com

maior preferência, 10% Pd sobre carbono. O composto resultante da fórmula E pode ser isolado por técnicas convencionais.

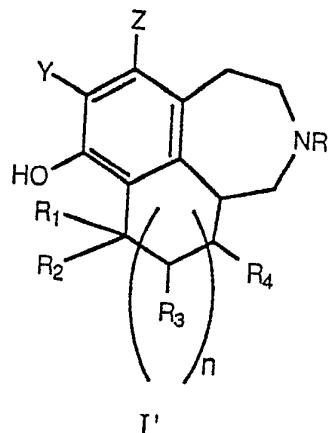
O composto da fórmula E pode ser ainda reduzido para se obter o composto da fórmula F por tratamento com um agente redutor tal como LAH, ou com maior preferência  $\text{HB}_3$ , num solvente orgânico, aprótico, tal como diglima, éter dietílico, ou com maior preferência THF. A reacção é realizada adicionando, por exemplo,  $\text{HB}_3$  em THF, com arrefecimento. Depois desta adição ficar completa, a mistura resultante é aquecida sob refluxo durante um período de cerca de 1 a cerca de 4 horas, de preferência cerca de 2 horas. O composto resultante da fórmula F pode ser isolado por meios convencionais.

O composto da fórmula F pode ser diclorinado de modo a obter-se o composto da fórmula G por tratamento com um agente de clorinação tal como  $\text{Cl}_2/\text{ácido acético}$  ou com maior preferência  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  numa quantidade molar de 3:1 ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ :substrato) e num solvente orgânico, aprótico, polar tal como  $\text{CHCl}_3$ , ou com maior preferência  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a uma temperatura variando entre cerca de 0 e cerca de  $60^\circ$ . O composto diclorinado resultante da fórmula G pode ser isolado por neutralização da mistura da reacção resultante, seguindo-se separação por técnicas convencionais tais como cromatografia de coluna.

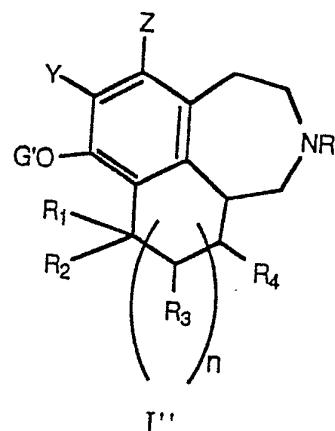
O composto metoxi da fórmula G pode ser convertido no correspondente composto hidroxi da fórmula H no exemplo 2(H) por tratamento com um ácido forte tal como HI ou HCl, ou, com maior preferência HBr num solvente orgânico, prótico tal como ácido acético, ácido propiónico, ou com maior preferência etanol a uma temperatura variando entre cerca de 100 e cerca de 150 ou com maior preferência entre cerca de  $120^\circ\text{C}$  e cerca de  $140^\circ$ . O composto resultante da fórmula H pode ser isolado por técnicas

convencionais tais como neutralização da mistura da reacção resultante seguindo-se filtração, extracção, e recristalização.

Um composto da fórmula I' mais abaixo pode ser convertido num composto da fórmula I'' mais abaixo por meios convencionais.



I'



I''

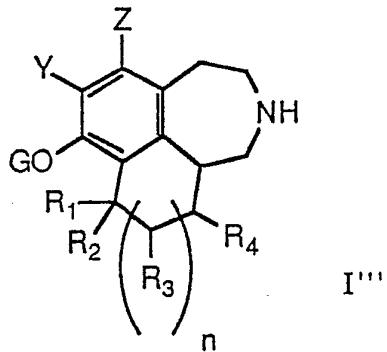
em que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$ ,  $Y$ , e  $n$  são tal como foram descritos anteriormente; e  $G'$  corresponde a  $G$  com a condição de não poder ser  $H$ .

A reacção é realizada por tratamento de um composto da fórmula  $I'$  com um isocianato apropriado de modo a conseguir-se um composto da fórmula  $I''$  com o desejado grupo  $G'$ . Isocianatos requeridos para cobrir toda a gama de valores para  $G'$  ou são conhecidos ou podem ser preparados por meios conhecidos.

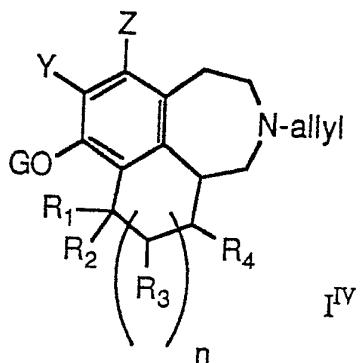
Por exemplo, o composto da fórmula D do exemplo 2(I) pode ser convertido no composto da fórmula  $D''$  do exemplo 2(I) por reacção com isocianato de 4-isopropilfenilo num solvente orgânico, aprótico tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  ou com maior preferência tolueno, à temperatura de refluxo do solvente utilizado durante um período de cerca de 1/2 a cerca de 3 horas seguindo-se arrefecimento até à temperatura ambiente. O produto resultante pode ser isolado por técnicas convencionais tais como evaporação da mistura da reacção seguindo-se trituração e secagem. Esta reacção é descrita mais especificamente no Exemplo 2(I) mais abaixo.

Os compostos da fórmula  $D'$ ,  $P'$ ,  $Q''$ , e  $P$  que são compostos da fórmula  $I'$  podem ser similarmente convertidos em compostos da fórmula  $I''$  do invento. Na realidade, tal como foi indicado anteriormente, qualquer composto da fórmula  $I'$  pode ser convertido num composto correspondente da fórmula  $I''$ . Será tomado em consideração que compostos das fórmulas  $I'$  e  $II''$  são abrangidos pela fórmula do invento.

Um composto da fórmula  $I''''$ ,



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , G, Y, Z e n são tal como foram descritos anteriormente, pode ser convertido num composto N-alilo correspondente da fórmula



por meios convencionais tais como tratamento com um brometo de alilo. Será tomado em consideração que um composto da fórmula D' anteriormente referido, em que  $R'$  é H pode ser similarmente convertido num composto N-alilo correspondente. Compostos das fórmulas  $I''''$ ,  $I^{IV}$ , D' e compostos N-alilo correspondendo a compostos da fórmula D' são abrangidos pela fórmula I do invento.

Os compostos da fórmula I ou II do invento são úteis como agentes para o tratamento de psicoses, dependencia da droga, perturbações neurológicas dependentes de D1, e para proporcionar analgesia.

A actividade antipsicótica dos compostos do invento pode ser demonstrada no protocolo que se segue.

#### SUPRESSÃO DA RETIRADA CONDICIONADA EM RATOS

É sabido que drogas antipsicóticas clínicamente activas deprimem o comportamento de retirar de ensaio descontínuo em doses que não retardam a resposta de fuga (Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 740 (1957)). Foi realizada uma série de experimentações para avaliar a capacidade do composto deste invento para suprimir a resposta de retirada condicionada (CAR) em ratos.

#### MATERIAIS E MÉTODOS

Foi requerido que ratos saltassem para uma plataforma localizada 6,75 polegadas (17,15 cm) acima do pavimento gradeado de uma câmara experimental em resposta a um tom de 5 segundos para evitar um choque na pata de 10 segundos (0,6 mA). Cada sessão experimental consistiu em 20 desses ensaios apresentados com intervalos de 30 segundos. Regista-se um CAR correcto sempre que o rato salta para a plataforma durante o tom (antes do choque na pata). Uma resposta de fuga é registada quando o rato salta para a plataforma durante o choque. Uma incapacidade de resposta é definida como a falta de uma resposta de fuga durante o período de choque de 10 segundos.

Grupos de 6-8 ratos foram treinados em dois dias consecutivos (total de 40 ensaios). Pelo dia 2, ratos que conseguiram CARs correctos em 16 ou mais dos 20 ensaios foram tratados com ou uma droga do teste ou com um veículo no dia 3. A supressão de CAR foi analisada estatisticamente usando o t-teste de Student comparando as performances entre os ratos tratados com droga e os ratos tratados com veículo. A dose eficaz mínima (MED) para cada droga é definida como a dose mais baixa testada que reduziu significativamente ( $P \leq 0,05$ ) a resposta de retirada.

#### ENSAIO DE INIBIÇÃO COMPETITIVA

Pensa-se que muitos compostos capazes de efectuar alterações fisiológicas reproduzíveis nos tecidos nervosos actuam por ligação num ou mais sítios receptores. É esperado que compostos que interactuam fortemente com estes sítios receptores em testes in vitro, usando produtos homogeizados da estrutura ou orgão alvo, apresentem propriedades similares quando administrados in vivo e sejam, assim, agentes terapêuticos e/ou diagnósticos.

A ligação de um composto a um sítio receptor, in vitro, é demonstrada pela especificidade da ligação e pela saturabilidade dos sítios disponíveis. Uma metodologia para a caracterização de ligação aos receptores D-1 e D-2 e uma interpretação dos dados são descritas por Billard et al., Life Sciences 35, 1885, (1984) em que é caracterizada a ligação da benzazepina hemimaleato de (R)-(+)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol, Composto B\* ao receptor D-1 da dopamina. Pensa-se que uma selectividade em relação à ligação ao receptor D-1 em comparação com a ligação ao receptor D-2 confere a vantagem terapêutica de evitar efeitos secundários neurológicos incômodos

e potencialmente irreversíveis associados à ocupação do receptor D-2.

#### MATERIAIS E MÉTODOS

O composto B\* tritiado e a espiperona tritiada (um ligando potente ao receptor D-2) são obtidos tal como é descrito na referência Billard et al. supra e são diluidos seriadamente em tampão Tris 0,05 M, pH 7,4, como requerido. Os compostos deste invento são sintetizados tal como foi aqui apresentado e são diluidos em tampão Tris 0,05 M, como requerido.

#### PREPARAÇÃO DO TECIDO

Ratos Sprague-Dawley machos (200 a 250 g) de Charles River Breeding Laboratories, Mass. são usados para se obter tecido cerebral. Os ratos são sacrificados humanitariamente, e os seus cérebros são removidos e colocados em gelo. O tecido estriado é excisado, reunido, e homogeneizado (Brinkman Polytron, 10 seg) em 100 volumes (p/v) de tampão Tris 50 mM arrefecido pelo gelo, pH 7,4 (a 25°C). O produto homogeneizado é centrifugado a 20.000 x g durante 10 minutos. A pílula resultante é rehomogeneizada em tampão Tris e centrifugada de novo. A pílula final é suspensa de novo em tampão Tris 50 mM pH 7,4 contendo 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, e 1 mM de MgCl<sub>2</sub>.

#### ENSAIO

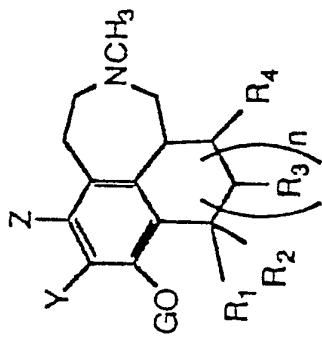
Tubos de incubação de polipropileno recebem 100 $\mu$ l dos compostos individuais do teste com várias concentrações dissolvidos ou suspensos em Tris 0,05 M, pH 7,4 contendo 4 mg/ml de metilcelulose, 100  $\mu$ l de uma solução de composto B\* tritiado em tampão Tris (concentração mistura reacção final = 0,3 nM) ou

100 $\mu$ l de uma solução de  $^3\text{H}$ -espiperona em tampão Tris (concentração final = 0,2 nM) e 800  $\mu$ l de uma suspensão de tecido (ca. 3 mg/ensaio). Os tubos são incubados a 37°C durante 15 minutos e são rapidamente filtrados sob vácuo através de filtros Whatman GF/B e lavados 4 vezes com 4 ml de tampão Tris 50 mM, pH 7,4. Os filtros são transferidos para frascos de cintilação, equilibrados com 10 ml de agente de cintilação (Scintosol, Isolab, Inc.) durante 16 horas a 25°C e a radioactividade é determinada num contador de cintilação. Os Valores  $K_i$  são determinados tal como é descrito por Billard et al. usando a relação  $K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_D))$  em que  $IC_{50}$ =concentração da droga do teste necessária para deslocar 50% do composto  $B^*$  tritiado ligado especificamente,  $[L]$ =concentração de radioligando usado no ensaio, e  $K_D$ =constante de dissociação . Valores  $K_i$  para o deslocamento do composto  $B^*$ , e valores  $K_i$  para o deslocamento de espiperona foram determinados e são indicados no Quadro I mais abaixo. A unidade para esses valores  $K_i$  é nanomolar (nM).

#### RESULTADOS

As constantes de inibição ( $K_i$ ) determinadas a partir dos ensaios para uma série de compostos do invento são tal como indicadas no Quadro 1 mais abaixo.

Quadro I - Actividade biológica do composto de fórmula I



Z	Y	R1	R2	R3	R4	Ki	Ki	Deslocamento Composto B* espiperona	Deslocamento espiperona	Car Med*	Car Med*	P.f. HCl
H	Cl	H	H	H	H	0.2	500			>30	0.3	
H	Cl	H	H	H	H	1000	8009			10	3	
H	Cl	C6H5	H	H	H	2080	42800			>30	>10	
H	Cl	CH3	H	H	H	256	218			<30	>10	
H	Cl	HO	H	H	H	110	6593				217.9 <sup>a</sup>	
H	Cl	CH3	H	H	H	65	147				153.4 <sup>a</sup>	
H	Cl	CH3	H	H	H	42	248				162.4 <sup>a</sup>	
H	Cl	CH3	H	H	H	51	389				194.6 <sup>a</sup>	
H	Cl	Cl	H	H	H	350	3350				179.81 <sup>a</sup>	
H	Cl	Cl	H	H	H	37	1300				265.70	
CH3	Cl	Cl	H	H	H	1.1	230				275.280	
Cl	Cl	Cl	H	H	H	51	680				10	
											<30	
												152.3

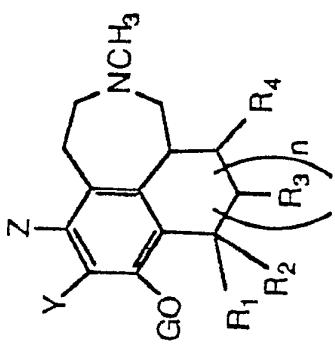
\* Deslocamento do composto Ki B\* é descrita atrás.

Deslocamento Ki espiperona é descrito atrás. nM é namolar.

Car Med Rato = dose eficaz mínima em ratos do teste de supressão da resposta da retirada condicionada à 1 hora pós-tratamento após administração oral e 0,5 hora após administração sub-cutânea (sc).

p.f. HCl significa ponto de fusão em graus Celsius do sal hidrocloreto à base livre

Quadro 1 (Continuação)



Y	Z	n	G	R1	R2	R3	R4	Ki	Ki	Car	
								Deslocação do composto B*	Deslocamento espiperona	Med	Med
Cl	H	1	3,5-(MeO) <sub>2</sub> Ph-NHCO	H	H	H	H	6.6	405	10	P.f. HCl
H	H	1	4-iPrPhNHCO	CH <sub>3</sub>	H	H	H	134	420	>30	214-6
H	H	1	3,5-(MeO) <sub>2</sub> Ph-NHCO	CH <sub>3</sub>	H	H	H	35	337	>30	175-8
Cl	H	1	H	H	—	—	CH <sub>3</sub>	32	264	>30	199-201
Cl	H	1	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4.5	250	132-7 <sup>a</sup>	154-6
						A/B	2:1				
Cl	H	1	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>				270-3

Onde R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> são ambos ----- existe uma ligação carbono-carbono

Os valores  $K_i$  comparativamente pequenos dos compostos do invento no ensaio de ligação competitiva com o composto B\* indicam que os compostos da fórmula I se ligam fortemente ao sítio do tecptor D-1. Os valores de  $K_i$  relativamente elevados para o sítio D-2, em relação ao qual a espiperona é altamente selectiva, indicam que os compostos não se ligam especificamente ao sítio receptor.

A actividade selectiva dos receptores D1 é indicativa da utilização potencial destes compostos como antagonistas de D<sub>1</sub> no tratamento de perturbações que podem ser minimizadas pelos antagonistas de D<sub>1</sub> tal como é discutido em Beaulieu, Canadian J. Neur. Sci. 14(3):402 (1987) e Washington, Gen. Pharmac. 19(1):55 (1988). Estas perturbações incluem perturbações associadas a comportamentos esterotipados e à dependencia da droga. Verificou-se que os antagonistas de D1 bloqueiam as sensações de prazer dependentes da cocaína e da morfina tornando os compostos do presente invento úteis no tratamento da dependencia da droga. Além disso, embora se desconheçam os mecanismos precisos envolvidos numa série de perturbações do movimento, é geralmente aceite que todos eles usam o corpo estriado como uma via comum final. O corpo estriado contém a mais elevada densidade de receptores D1 sugerindo que as perturbações do movimento podem ser tratadas usando antagonistas de D1. Consequentemente, os compostos do presente invento apresentam utilidade potencial no tratamento de perturbações do movimento tais como a doença de Parkinson, a coreia de Huntington e as disquinésias tardias. Adicionalmente, os antagonistas de D1 apresentam utilidade potencial como inibidores de perturbações associadas a comportamento estereotipado, repetitivo, tal como a doença de Lesch-Nyhan.

O método antidepressivo do invento pode ser demonstrado, por exemplo, por processos de teste que medem um efeito do

composto sobre a ptose induzida por tetrabenazina (TBZ) em ratinhos ou que medem um efeito do composto sobre a actividade muricida em ratos tal como é discutido mais abaixo.

#### POTENCIAL ANTIDEPRESSIVO

#### EFEITOS SOBRE A PTOSE INDUZIDA POR TETRABENAZINA (TBZ) EM RATHINHOS

É sabido que drogas antidepressivas clínicamente activas bloqueiam a ptose induzida por TBZ em ratinhos (Psychosomatic Medicine, Nodine and Moyer, Eds., Lea and Febiger, Philadelphia, 1962, pp 683-90). A actividade neste teste é usada para predizer a actividade antidepressiva no ser humano.

#### MÉTODOS E MATERIAIS

A grupos de 5 ratinhos são administradas drogas do teste seguindo-se 30 minutos mais tarde injecção intraperitoneal (ip) de tetra-benazina, 30 mg/kg. Trinta minutos mais tarde, o grau de ptose é avaliado. O bloqueio percentual de cada grupo tratado é usado para determinar  $ED_{50}$  definida como a dose que evita a ptose em 50% dos ratinhos. As  $ED_{50}$  e os limites de confiança de 95% são calculados por análise probit.

#### EFEITOS SOBRE COMPORTAMENTO MURICIDA EM RATOS

O bloqueio do comportamento muricida (morte de

ratinhos) em ratos é usado como uma medida da avaliação da actividade antidepressiva de drogas (Int. J. Neuro-pharmacol., 5, 405-11 (1966)).

#### MÉTODOS E MATERIAIS

A grupos de 5 ratos é administrada intraperitonealmente a droga do teste e os grupos são testados 30 e 60 minutos mais tarde quanto à presença de comportamento muricida. O bloqueio percentual de cada grupo tratado usando dados obtidos em ambos estes pontos do tempo é calculado e os dados dose-resposta são usados para determinar cada  $ED_{50}$ .  $ED_{50}$  é definida como a dose que bloqueia o comportamento muricida em 50% de ratos tratados e é calculada usando análise probit.

O efeito analgésico dos compostos da fórmula I e o método para proporcionar analgesia podem ser exemplificados pelo Acetic Acid Writhing Test em ratinhos descrito mais abaixo.

#### TESTE DE CONTORÇÃO POR ÁCIDO ACÉTICO EM RATINHOS

O bloqueio da contorsão induzida pela injecção intraperitoneal de ácido acético constitui um modelo animal experimental estabelecido para a avaliação das drogas antinociceptivas (drogas que evitam a apreciação ou transmissão de sensações dolorosas). Ver Hendershot et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 125:237, (1959) and Koster et al., Fed. Proc. 18:412, (1959).

### MÉTODOS E MATERIAIS

Compostos a ser testados são dissolvidos ou suspensos em veículo metilcelulose a 0,4% aquoso. Para administração oral, as dosagens são preparadas para administração do peso seleccionado de composto num volume total de 20 mg/kg de peso corporal. Para administração subcutânea ou intraperitoneal, as dosagens são preparadas para administração do peso seleccionado de composto num volume de 10 mg/kg de peso corporal.

O processo do teste é o descrito por Hendershot et al., supra, exceptuando o facto da fenilquinona ser substituída por ácido acético. A grupos de cinco ratinhos CF1 machos (20-26 g) adiministra-se oralmente a droga do teste sendo injectados 15 minutos mais tarde com 0,6 ml de ácido acético aquoso (10 mg/kg). Os ratinhos são colocados num proveta grande de observação e o número de contorsões para cada animal é contado durante um intervalo de 10 minutos começando 3 minutos após a injecção de ácido acético. Uma contorsão é definida como uma sequência de arqueamento do dorso, rotação pélvica e extensão dos membros posteriores. A avaliação inicial é realizada usando uma dosagem de 30 mg/kg. Se esta dose proporcionar uma redução de 50% ou maior no número de contorsões em comparação com o controlo, considera-se que o animal está protegido, desenvolvendo-se uma curva de dose resposta usando uma sequência logarítmica de doses mais baixas e determina-se uma ED<sub>50</sub> por interpolação.

Os compostos do invento são antagonistas selectivos do receptor D1. Verificou-se que os antagonistas de D1 bloqueiam as sensações de prazer dependentes da cocaína e da morfina tornando os compostos do presente invento úteis no tratamento da dependência da droga. A actividade dos compostos do invento no tratamento da dependência da droga pode ser demonstrada pelo protocolo

descrito por Kleven, et al., Psychopharmacology (1988) 95: pp. 427-429 ou pelo processo descrito por Koob, et al., Neuroscience Letters. 79 (1987) pp. 315-320.

Os compostos podem ser administrados oralmente, tópicamente, parentéricamente, ou por inalação oral ou intranasal. O modo preferido de administração é feito por via oral ou por via intravenosa.

Os compostos podem ser administrados sob formas de administração oral convencionais tais com cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, suspensões ou soluções preparados com excipientes e aditivos farmacêuticamente aceitáveis convencionais, usando técnicas convencionais. As preparações parentéricas, isto é, soluções ou suspensões estéreis são também produzidas por meios convencionais. A administração por inalação pode ser feita sob a forma de um spray nasal ou oral. É também contemplada a insuflação.

Para preparar composições farmacêuticas a partir de compostos descritos por este invento, veículos farmacêuticamente aceitáveis, inertes, podem ser sólidos ou líquidos. Preparações sob a forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, hóstias e supositórios. Os pós e comprimidos podem compreender de cerca de 5 a cerca de 70 por cento de ingrediente activo. Veículos sólidos apropriados são conhecidos nesta técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açucar, lactose. Comprimidos, pós, hóstias e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas para administração oral.

Preparações sob a forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo podem ser mencionadas

soluções em água ou em água-propileno glicol para injecção parentérica.

A preparação sob a forma líquida pode também incluir soluções para administração intranasal.

São também incluídas preparações sob a forma sólida que pretendem ser convertidas, pouco antes da utilização, em preparações sob a forma líquida para administração oral ou parentérica. Essas formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Estas preparações particulares sob a forma sólida são mais convenientemente proporcionadas sob a forma de unidade de dosagem e como tal são usadas para proporcionar uma unidade de dosagem líquida simples. Alternativamente, pode-se proporcionar suficiente sólido de modo a que após conversão na forma líquida, possam ser obtidas múltiplas doses líquidas individuais por medição de volumes pré-determinados da preparação sob forma líquida com uma seringa, colher de chá ou outro recipiente volumétrico. Quando são assim preparadas doses líquidas múltiplas, é preferível manter a porção não utilizada das referidas doses líquidas a uma temperatura baixa (isto é, sob refrigeração) a fim de retardar uma possível decomposição. Preparações sob a forma sólida que se pretende serem convertidas numa forma líquida podem conter para além do material activo, agentes de aromatização, corantes, estabilizadores, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, agentes de espessamento, agentes de solubilização, etc. O solvente utilizado para preparar a preparação sob forma líquida pode ser água, água isotónica, etanol, glicerina, propileno glicol, etc., assim como suas misturas. Naturalmente, o solvente utilizado será escolhido tomando em consideração a via de administração, por exemplo preparações líquidas contendo grandes quantidades de etanol não são apropriadas para utilização parentérica.

Os compostos do invento podem também ser administrados transdermicamente. As composições transdermicas podem apresentar a forma de cremes, loções, aerosóis e/ou emulsões e podem estar incluídas em pensos transdermicos do tipo matriz ou reservatório convencionais na técnica para este fim.

Para preparar supositórios, uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo ou manteiga de cacau são primeiro fundidos, e o ingrediente activo é neles disperso homogéneamente por exemplo por agitação. A mistura homogénea fundida é então vertida para modelos de tamanho apropriado, deixando-se arrefecer e desse modo solidificar.

De preferência, a preparação farmacêutica apresenta-se sob a forma de unidade de dosagem. Nessa forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente activo, por exemplo, uma quantidade eficaz para se conseguir o fim desejado.

Quando usados oralmente, os compostos do invento podem ser administrados a um mamífero necessitado desse tratamento numa quantidade variando entre cerca de 0,01 mg/kg do peso corporal e cerca de 30,0 mg/kg do peso corporal. Quando usados parenteralmente, os compostos do invento podem ser administrados numa gama de preferência de cerca de 0,001 mg/kg do peso corporal a cerca de 10,0 mg/kg do peso corporal por dia.

A determinação da dosagem apropriada de um composto do invento para uma determinada situação situa-se no âmbito desta técnica. Geralmente, o tratamento é iniciado com doses mais pequenas que são inferiores à dose óptima do composto. Em seguida, a dosagem é aumentada a pouco e pouco até se conseguir o efeito óptimo nessas circunstancias. Por razões de conveniência,

a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em várias porções durante o dia se desejado.

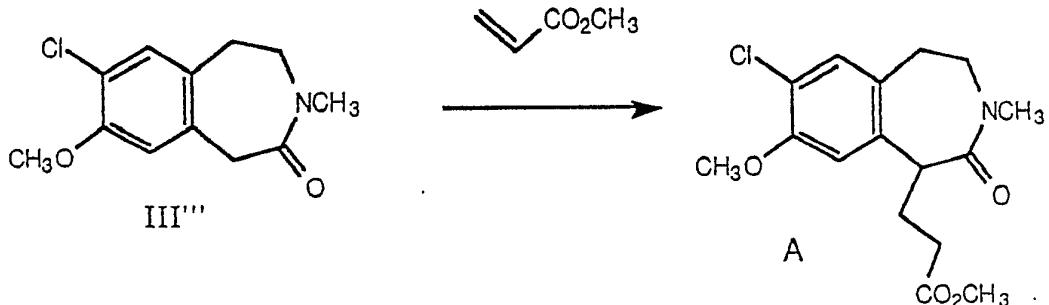
A quantidade e frequência da administração dos compostos da fórmula I e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis serão reguladas de acordo com o juizo feito pelo médico assistente considerando factores tais como a idade, condição e tamanho do paciente assim como a gravidade do sintoma a ser tratado.

O invento aqui apresentado é exemplificado pelos exemplo preparativos que se seguem, que não devem ser elaborados de modo a limitarem o âmbito da apresentação. Vias mecânicas alternativas e estruturas análogas no âmbito do invento podem tornar-se aparentes para os especialistas nesta técnica.

Exemplo 1

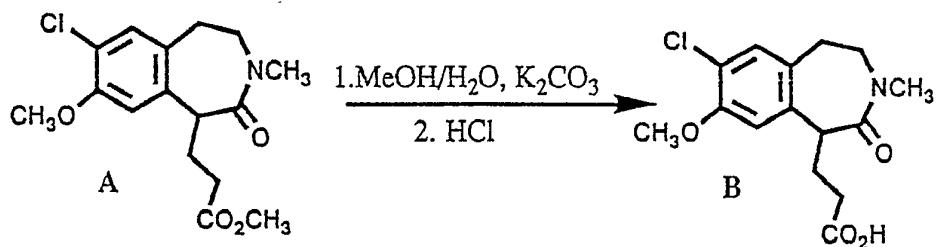
Preparação de 6-cloro-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepin-7-ol.

A. Ácido 3-(7-cloro-8-metoxi-3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1-il)propiónico, éster metílico.



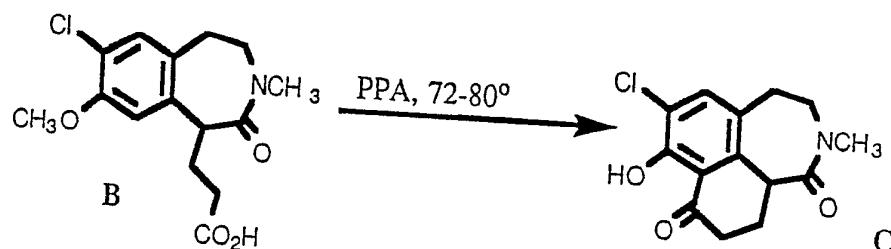
Uma suspensão a 60% de NaH em óleo mineral (0,06 mole) foi adicionada fraccionadamente com arrefecimento e agitação a uma solução do material de partida  $\text{III}'''$  (14,4 g, 0,06 mole) em 120 ml de uma mistura 9:1 de tetrahidrofurano (THF)/dimetilformamida (DMF). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, e uma solução de acrilato de metilo (0,06 mole) em 10 ml de THF foi adicionada gota a gota com agitação. Após agitação durante 2 horas adicionais, 15 ml de água foram adicionados gota a gota com arrefecimento e agitação. Depois de diminuir a formação de espuma, a mistura da reacção foi diluída com 350 ml de água, e o pH foi ajustado para ~ 5 com ácido acético. A mistura foi extraída com 200 ml de éter seguindo-se 100 ml de cloreto de metíleno. Os extractos combinados foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , e evaporados in vacuo. O resíduo foi triturado com éter frio, e o produto sólido foi filtrado e seco para dar origem a 7,95 g de produto, p.f. 95-97°.

B. Ácido 3-(7-cloro-8-metoxi-3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1-il)propiónico



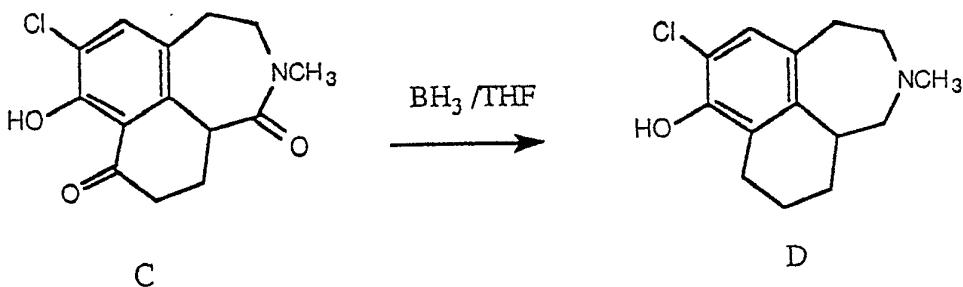
Uma mistura de 15,0 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 80 ml de água, 120 ml de metanol e 7,95 g de produto A referido anteriormente foi aquecida num banho de vapor durante 2 horas. A mistura resultante foi concentrada até cerca de 100 ml, diluída com 150 ml de água, arrefecida, e extraída com 100 ml de éter. A camada aquosa foi separada, arrefecida, e acidificada com HCl concentrado. Os sólidos precipitados foram separados por filtração, lavados com água, e deixados secar ao ar durante a noite para dar origem a 7,25 g de produto.

C. 6-Cloro-1,8-diceto-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a.octahidro-naft-[1,8-cd]azepin-7-ol.



Uma mistura de 6,75 g do produto B anteriormente referido em 70 g de ácido polifosfórico foi aquecida num banho de óleo a 72-80° com agitação durante 45 minutos. A mistura foi então vertida sobre 600 ml de gelo-água com agitação. Após 15 minutos de agitação, a mistura foi extraída com duas porções de 100 ml de cloreto de metileno. Os extractos combinados foram filtradoa através de Celite, sendo então secos sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi evaporado até à secura para dar origem a um xarope viscoso que foi cristalizado a partir de 20 ml de acetato de etilo proporcionando assim 3,9 g de produto C, p.f. 140-142°.

D. 6-Cloro-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepin-7-ol.



Uma solução de 3,9 g de produto C anteriormente referido em 20 ml de THF foi tratada com 50 ml de  $\text{BH}_3$  1M em THF. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 6,5 horas, sendo então deixada repousar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada até cerca de 20 ml, sendo então tratada gota a gota com arrefecimento com 20 ml de etanol seguindo-se 50 ml de HCl 4N. Esta mistura foi então aquecida no banho de vapor com agitação durante 30 minutos, diluída com 100 ml de água, e ajustada para pH~8 por adição gota a gota de NaOH a 50%. O material precipitado foi separado por filtração, lavado com água fria, e seco ao ar durante a noite proporcionando 2,6 g de produto.

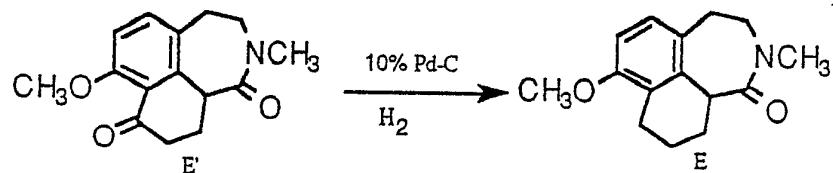
Os filtrados aquosos foram extraídos com 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e o extracto foi evaporado para dar origem a cerca de 300 mg de resíduo oleoso. O produto sólido foi recristalizado a partir de 180 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$  (1:2) para dar origem a 1,85 g de sal hidrocloreto de D, p.f. 277-280°C. Este material foi dissolvido em 120 ml de água em ebulição, a solução foi tratada com  $\text{NaHCO}_3$  sólido até pH~8, a solução foi arrefecida, e os sólidos

precipitados filtrados dando origem a 1,45 g de base livre. Este material foi cromatografado sobre 150 g de gel de sílica para cromatografia de placa delgada fazendo-se a eluição com  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH-NH}_4\text{OH}$  (50:3:1). Fracções que eram homogéneas por cromatografia de placa delgada foram combinadas e evaporadas, e o resíduo foi seco in vacuo a 90° durante 4 horas para proporcionar 1,0 g de produto D, p.f. 177-178°.

Exemplo 2

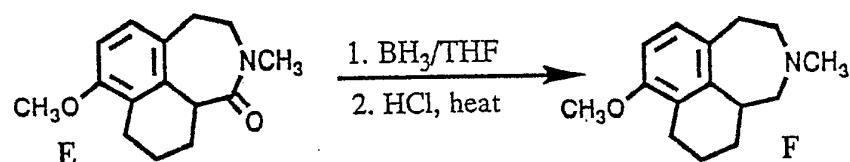
Preparação de 5,6-dicloro-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidronaft-[1,8-cd]azepin-7-ol.

E. 7-Metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepina.



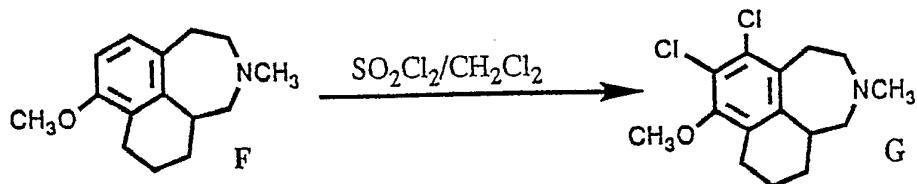
Uma suspensão de 20,0 g de E' em 350 ml de EtOH e 10 ml de HCl conc. foi hidrogenada sobre 2,2 g de Pd sobre carbono a 10% com um calibre de 20-25 libras por polegada quadrada (psig) durante 24 horas. O catalisador foi filtrado, e o solvente foi evaporado para dar origem a 18,0 g de produto sólido E. O composto E' foi preparado de um modo similar ao da preparação do Composto C no Exemplo 1(C) anteriormente referido.

F. 7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]aze-pina.



Uma solução de 18,0 g de produto E em 200 ml de THF foi tratada com 145 ml de  $\text{BH}_3$  1 M em THF gota a gota com arrefecimento e agitação. A mistura da reacção foi então aquecida sob refluxo com agitação durante a noite. A mistura resultante foi reduzida até à secura sob pressão ligeiramente reduzida, e o resíduo foi então tratado por adição gota a gota de 100 ml de etanol com arrefecimento e agitação seguindo-se 70 ml de 20% de HCl. Após aquecimento sob refluxo durante 2 horas, a maior parte do solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi diluído com 300 ml de água, e a solução foi tornada básica com 50% de NaOH. A mistura resultante foi extraída com duas porções de 200 ml de éter, os extractos combinados foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados, e o filtrado foi evaporado até à secura para dar origem a 15,3 g de produto F sob a forma de um xarope viscoso.

G. 5,6-Dicloro-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidronaft[18-cd]azepina.



Uma solução do produto F (15,0 g) em 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi tratada por adição gota a gota de 160 ml de uma solução 1 M de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com arrefecimento e agitação num banho de gelo. A agitação foi mantida durante 1 hora no banho de gelo, e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reacção foi então arrefecida em gelo e tratada por adição lenta de uma solução a 5% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  com agitação até se atingir um pH 8. A camada orgânica foi então separada, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e evaporada até à secura para dar origem a ~19 g de um xarope viscoso escuro. Este material foi misturado com 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e cromatografado sobre 600 g de cromatografia de placa delgada (tlc) em gel de sílica fazendo-se a eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100:3:1). Fracções contendo o produto desejado, tal como foi determinado por cromatografia de placa delgada, foram combinadas, e evaporadas até à secura dando origem a 2,9 g de xarope viscoso G.

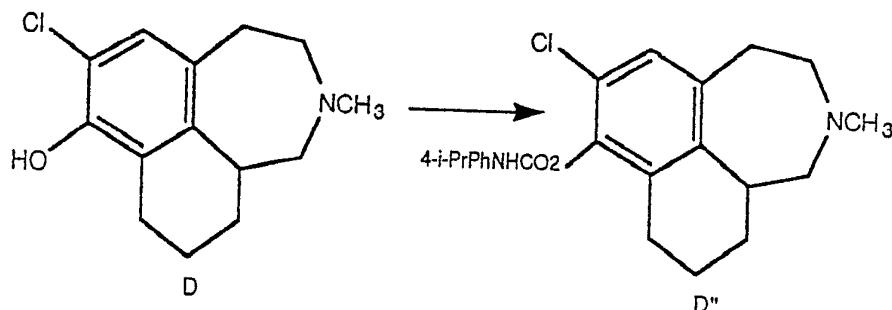
H. 5,6-Dicloro-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]-azepin-7-ol.



O produto G foi dissolvido em 50 ml de EtOH e filtrado para remover uma pequena quantidade de material insolúvel. O filtrado foi evaporado até à secura, o resíduo foi tratado com 30 ml de HBr a 48%, e a mistura foi então agitada e aquecida num banho de óleo a 130°C durante 6 horas. A mistura foi então reduzida até um volume de ~15 ml sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 600 ml de água em ebulição. A mistura quente foi tratada fraccionadamente com NaHCO<sub>3</sub> até pH ~ 8, e deixada repousar à temperatura ambiente durante a noite.

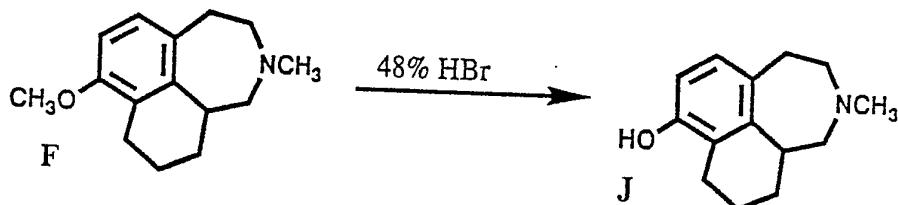
Os sólidos escuros precipitados foram filtrados e lavados com água. Os filtrados foram extraídos com 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e os extractos e sólidos foram combinados. A solução resultante foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e tratada com HCl etéreo em excesso. A mistura foi então evaporada até à secura, e o resíduo foi digerido com 60 ml de acetato de etilo/etanol (3:1) no banho de vapor. Após arrefecimento, os sólidos foram filtrados e secos a 90°C in vacuo durante 5 horas para dar origem a 2,1 g de produto H p.f. 275-278°.

I. Preparação de hidrocloreto de 6-cloro-7-[(4-isopropilfenilamino)-carboniloxi]-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,-cd]azepine.



Isocianato de 4-isopropilfenilo (0,33 g, 2,0 mmol) foi adicionado a uma suspensão de composto D (0,3 g, 1,2 mmol) em 30 ml de tolueno, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 4,5 horas. A mistura da reacção foi então arrefecida até à temperatura ambiente, e agitada durante a noite sob azoto. A evaporação do solvente in vacuo deu origem a um óleo, o qual foi dissolvido em éter e tratado com HCl etéreo. Uma pequena quantidade de etanol foi adicionada à suspensão, e a mistura foi evaporada até à secura. O sólido resultante foi triturado com acetonitrilo, filtrado, e seco in vacuo para dar origem a 0,49 g de produto p.f. 152-153°.

J. Preparação de 2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepine-7-ol.

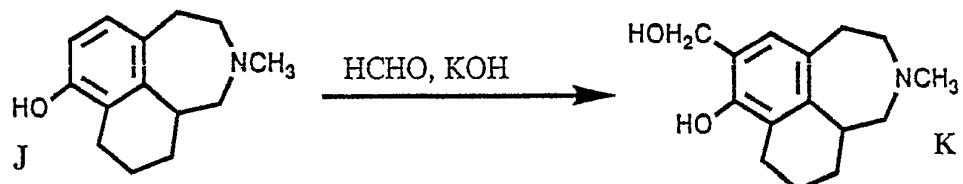


Uma solução de composto F (27 g) em 250 ml de HBr a 48% foi aquecida num banho de óleo a 125-130° com agitação durante 6,5 horas. A mistura foi então arrefecida num banho de gelo, e os sólidos precipitados foram filtrados e lavados com água fria. Os sólidos húmidos foram então dissolvidos em 75 ml de dimetilformamida (DMF) com aquecimento, e vertidos para uma solução de 30 g de NaHCO<sub>3</sub> em 800 ml de água com agitação vigorosa. A mistura foi arrefecida em gelo 1 hora, e os sólidos precipitados foram filtrados, lavados com água, e secos ao ar durante a noite para dar origem a 16,7 g de produto J, p.f. 265-270°C.

Os filtrados acídicos foram evaporados quase até à secura sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 30 ml de DMF com aquecimento. A solução resultante foi então vertida para o filtrado precedente neutralizado com NaHCO<sub>3</sub> com agitação vigorosa, e a mistura foi de novo arrefecida num banho de gelo durante uma hora. A filtração e a secagem ao ar do precipitado resultante forneceu 7,0 g adicionais de produto.

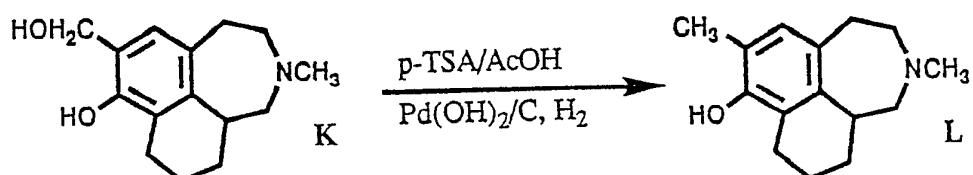
Preparação de 2,6-dimetil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepine-7-ol.

K. 6-Hidroximetil-2-metil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepine-7-ol.



A uma solução de 7,0 g de composto J em 125 ml de dimetoxietano e 125 ml de KOH a 3% foram adicionados 9,0 ml de solução de formaldeido a 38%. A mistura da reacção foi aquecida num banho de óleo a 85°C com agitação durante 40 minutos. Foi então arrefecida até à temperatura ambiente, e tratada com ácido acético glacial gota a gota para regular o pH. A mistura foi então concentrada até 150 ml, diluída com 100 ml de água, e extraída com duas porções de 75 ml de cloreto de metíleno. Os extractos foram combinados, secos, e evaporados até à secura. O resíduo foi triturado com uma mistura de etanol/acetonitrilo 1:1 e os sólidos foram filtrados para dar origem a 2,2 g de produto que foi usado directamente no passo seguinte.

L. Hidrocloreto de 2,6-dimetil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft-[1,8-cd]azepine-7-ol.

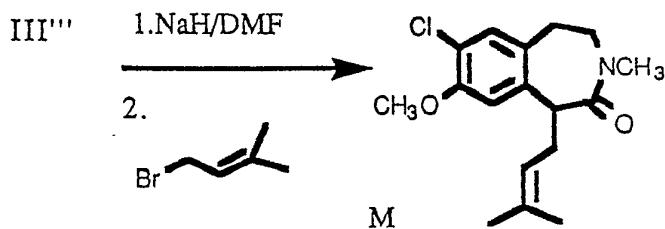


Uma solução de composto K (2,2 g) e ácido p-toluenessulfônico (p-TSA) monohidrato (6,0 g) em 85 ml de ácido acético glacial foi hidrogenada sobre 500 mg de 20% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  sobre carbono a 60 psig durante 6,5 horas. O catalisador foi então separado por filtração, o filtrado foi concentrado até 15 ml sob pressão reduzida, e adicionado em pequenas porções com agitação a 250 ml de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A mistura resultante foi então extraída com duas porções de 75 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e os extractos combinados foram evaporados até à secura para dar origem a cerca de 2 g de resíduo viscoso. Este material foi redissolvido em cerca de 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtoH (8:2), e cromatografado sobre 50 g de gel de sílica para cromatografia de placa delgada fazendo-se a eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtoH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (50:3:1). As frações contendo o componente deslocando-se com maior rapidez foram combinadas e evaporadas até à secura, e o resíduo foi digerido durante um curto período de tempo com uma pequena quantidade de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Ao arrefecer, o material cristalizou. Este material foi convertido no sal hidrocloreto por tratamento de uma solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtoH com HCl etéreo. O sal crú foi digerido com uma mistura 1:1 de EtOAc/EtoH, arrefecido, e o produto sólido foi filtrado para dar origem a 1,68 g de composto L, p.f. 275-280° após secagem in vacuo a 80° durante 3,5 horas.

Exemplo 3

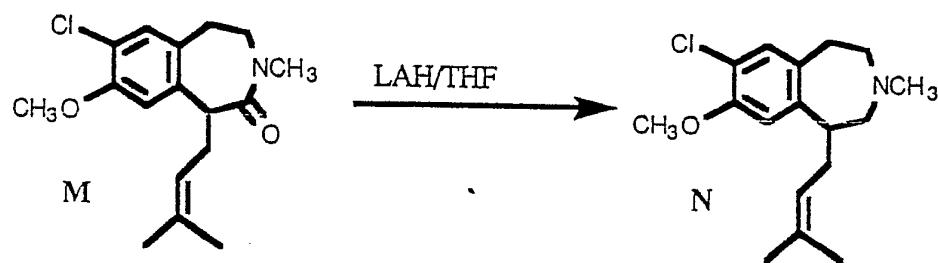
Preparação de 6-cloro-2,8,8-trimetil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft[1,8-cd]azepin-7-ol.

M. 6-Cloro-1-(3-metil-2-butenil)-2-oxo-3-metil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.



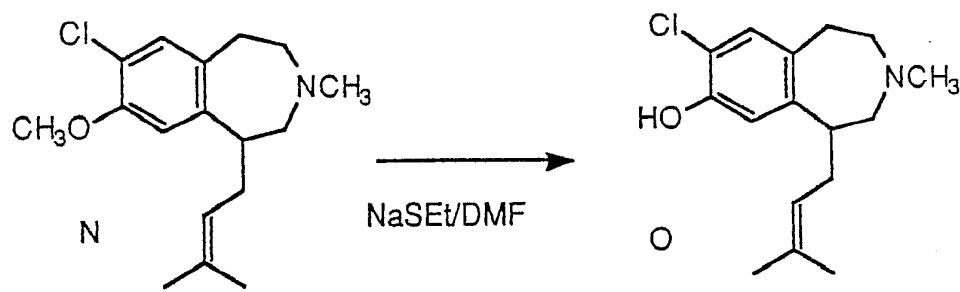
Uma suspensão de NaH (1,92 g, 60% em óleo mineral) foi adicionada em pequenas porções a uma solução de III" (4,8 g) numa mistura de 35 ml de 1,2-dimetoxietano e 15 ml de DMF. Após 30 minutos uma solução de 0,022 mole de brometo de fenilo em 10 ml de DMF foi adicionada gota a gota com agitação. A agitação foi mantida a 40° durante 1,5 horas, e a mistura da reacção foi então vertida para 250 ml de água gelada em pequenas porções com agitação vigorosa. Os sólidos precipitados foram filtrados, lavados com água fria, e cristalizados a partir de acetonitrilo para dar origem a 2,8 g de produto M p.f. 143-145°.

N. 6-Cloro-1-(3-metil-2-butenil)-3-metil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina.



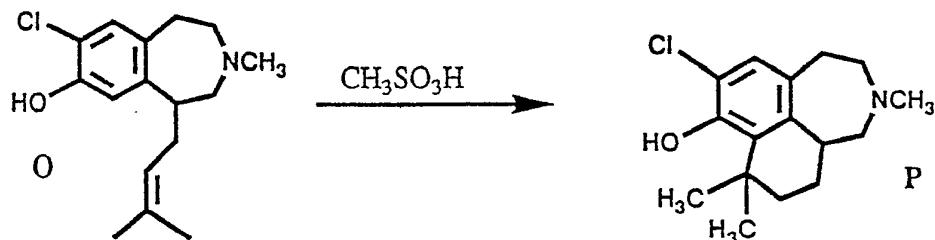
Uma solução de produto M (30,5 g) em 350 ml de THF seco foi adicionada em gota a gota rápido a uma suspensão agitada de  $\text{LAH}_4$  (10 g) em 200 ml de THF seco. A mistura foi agitada a 50°C durante 1 hora, e em seguida a 40° durante mais uma hora. A mistura da reacção arrefecida e agitada foi então tratada por adição gota a gota de 10 ml de água, 10 ml de NaOH a 15%, e finalmente com outros 30 ml de água. Os sólidos precipitados foram filtrados através de Celite, e lavados com duas porções de 100 ml de éter. Os filtrados combinados foram então secos sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro, filtrados, e evaporados até à secura para dar origem a cerca de 27 g de resíduo viscoso. Este material foi cromatografado numa coluna de 400 g de gel de sílica para cromatografia de placa delgada, fazendo-se inicialmente a eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100:3:1), e em seguida com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (50:3:1). Fracções contendo a mancha movendo-se mais lentamente em cromatografia de placa delgada foram combinadas e evaporadas in vacuo para dar origem a 19,2 g de composto N sob a forma de um xarope viscoso.

O. 6-Cloro-1-(3-metil-2-butenil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol.

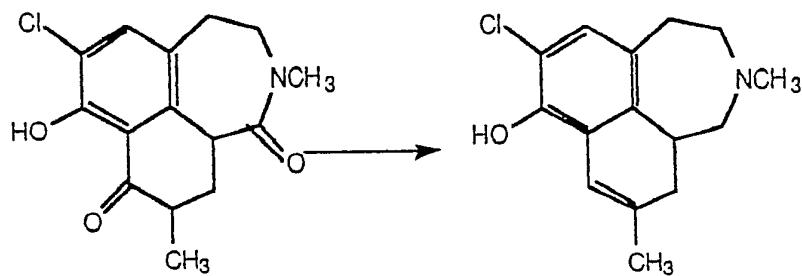


Uma solução de etanetiol (12 ml) em 150 ml de DMF foi tratada fraccionadamente com 7,5 g de dispersão de NaH a 60% em óleo mineral com agitação. Uma solução de 19,0 g de produto N em 30 ml de DMF foi adicionada à mistura gota a gota com agitação contínua. A mistura foi colocada sob azoto, agitada e aquecida a 115° durante 3 horas. Após arrefecimento da mistura da reacção até 50°, ela foi vertida para 1.400 ml de água gelada, e o pH foi ajustado para ~8 pela adição de AcOH. A mistura foi extraída com duas porções de 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e os extractos combinados foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados até à secura para dar origem a 18,1 g de xarope viscoso. Este material foi redissolvido em 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e lavado com três porções de 400 ml de água. A camada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi seca de novo sobre  $\text{MgSO}_4$ , e evaporada para dar origem a 15,0 g de composto O sob a forma de um xarope viscoso.

P. 6-Cloro-2,8,8-trimetil-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-naft-[1,8-cd]azepin-7-ol.



Uma solução de 400 mg de composto O em 8 ml de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, sendo então vertida para 100 ml de água e ajustada para pH 8 pela adição de NaOH e finalmente AcOH. Depois de repousar à temperatura ambiente durante a noite, os sólido precipitados foram filtrados, lavados com água, e recristalizados a partir de acetonitrilo-etanol (1:1). O produto sólido foi filtrado e seco a 80° in vacuo durante 6 horas para dar origem a 260 mg de produto P p.f. 217-219°.



II

Q. Uma solução de 9,5 g de lactam em 125 ml de tetrahidrofurano seco foi adicionada gota a gota com arrefecimento e agitação a 100 ml de borano/THF 1M. A mistura foi então aquecida até à temperatura ambiente, e aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura da reacção foi evaporada até à secura a 70 graus sob pressão reduzida. Foram adicionados 40 ml de etanol ao resíduo, o qual foi então tratado com 40 ml de HCl a 20%. A mistura foi aquecida num banho de vapor durante 90 minutos, arrefecida, os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com 150 ml de água gelada. A mistura foi filtrada e tratada com pequenas porções de bicarbonato de sódio até pH 8. Foi extraída com cloreto de metileno, os extractos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até à secura para dar origem a 6,5 g de produto.

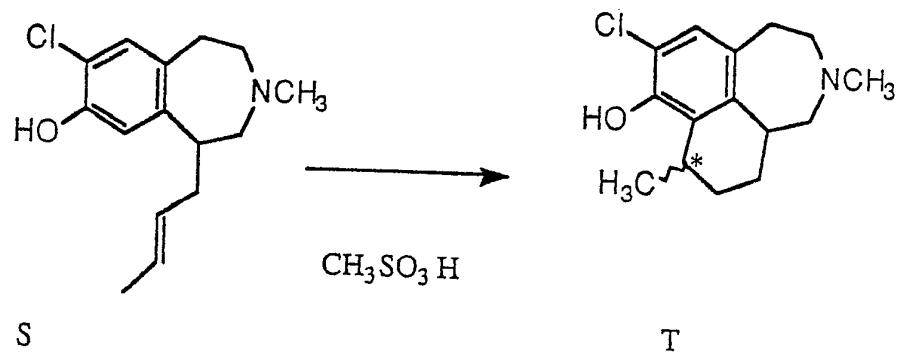
Este material foi cromatografado sobre 300 g de gel de sílica fazendo-se a eluição com uma mistura de cloreto de metileno/etanol/água numa relação de 100:3:1. As fracções que por cromatografia de placa delgada revelaram conter produto foram combinadas, e evaporadas até à secura. A trituração do resíduo com acetonitrilo resultou na formação de sólidos, que foram

recristalizados a partir de acetonitrilo para dar origem a 2,2 g de sólidos que foram de novo cristalizados a partir de acetato de etilo para dar origem a 1,15 g de material que foi recromatografado sobre 90 g de gel de sílica fazendo-se a eluição com cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amónio 50:3:1. Dois produtos foram eluidos após evaporação dos solventes a partir de fracções apropriadas. Tratamento do produto eluindo mais lentamente com acetonitrilo quente deu origem ao composto da fórmula II, p.f.

O lactam de partida foi obtido por processos análogos aos do exemplo 1(C) referido anteriormente.

### Exemplo 4

## Preparação de ambos os isómeros de 6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4,8,-9,10,10a-octahidro-naft[1,8-c,d]azepin-7-ol



R. 2,5 g de composto S foram arrefecidos num banho de gelo e foram adicionados gota a gota 50 ml de ácido metanessulfônico. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2

horas, sendo então vertida para uma solução arrefecida pelo gelo de 30 g de NaOH em 300 ml de água. O pH da solução foi então ajustado para cerca de 6 com 50% de NaOH, e em seguida para cerca de 8 com  $\text{NaHCO}_3$ . Os sólidos precipitados foram filtrados e lavados com 200 ml de água, sendo então agitados com 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 300 ml de água para dissolver completamente os sólidos. A camada aquosa foi separada, e extraída com duas porções de 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , que foram combinadas com o extracto original e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . A mistura foi então filtrada, e o filtrado foi evaporado para dar origem a um resíduo sólido. Este foi dissolvido em acetato de etilo quente contendo uma pequena porção de etanol, e foi arrefecido num frigorífico durante a noite.

Um produto cristalino foi filtrado a partir da mistura para dar origem a um estereoisómero de composto T, p.f. 194-196°. O filtrado foi evaporado até à secura, e o resíduo sólido foi recolhido e lavado com uma pequena porção de acetato de etilo. Este material foi então recristalizado a partir de acetato de etilo contendo uma pequena quantidade de etanol para dar origem a um produto cristalino p.f. 179-181°, que era o outro estereoisómero do composto T. Estes compostos são estereoisómeros com relação à posição marcada com um \*. A configuração estereoquímica absoluta não foi indicada para os dois estereoisómeros que foram separados.

O material de partida S foi preparado de acordo com o Esquema 2 de um modo análogo ao descrito para o composto O.

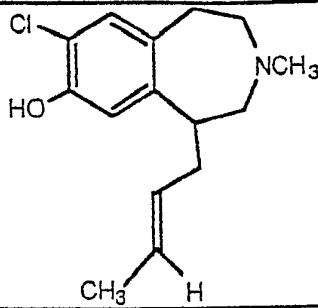
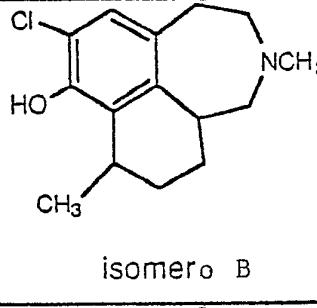
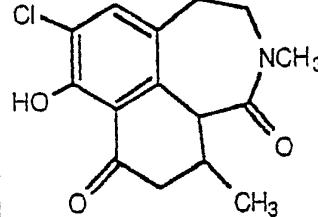
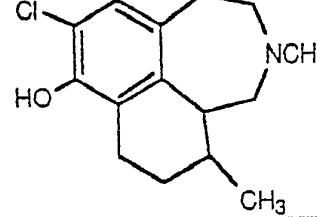
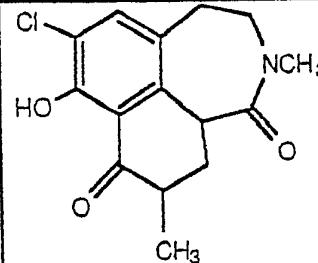
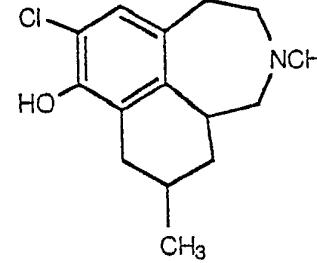
A coluna à esquerda do Quadro 2 indicado a seguir indica um processo preparativo tal como foi descrito num exemplo particular. A coluna do meio indica um material de partida. A coluna da direita indica um produto. O processo preparativo, o material de partida, e o produto em cada linha do Quadro 2 a

seguir são relacionados. Especificamente, ao submeter o material de partida indicado numa dada linha a basicamente os mesmos processos preparativos que são indicados no exemplo apresentado nessa linha, obteve-se o produto dessa linha.

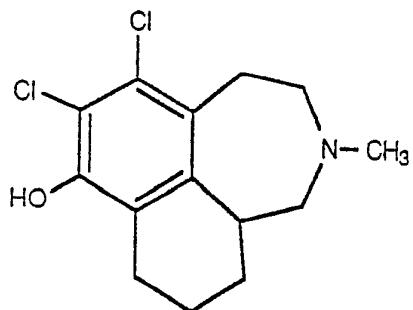
Quadro 2

Processos Preparativos	Material de partida	Produto
Exemplo 2(I)		
Exemplo 3(P)		
Exemplo 3(P)		 isomero A

~~Exemplo 3(P)~~

Exemplo 3(P)		 <p>isomero B</p>
Exemplo 1(D)		
Exemplo 1(D)		 <p>A/B 2:1</p>

As formulações que se seguem exemplificam algumas das formas de dosagem das composições deste invento. Em cada, a expressão "composto activo" refere-se ao composto da fórmula:



Contudo, este composto pode ser substituído por quantidades igualmente eficazes de outros compostos do invento tal como foi descrito anteriormente.

EXEMPLO A

quadros

No.	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1.	Composto activo	100	500
2.	Lactose NF	122	113
3.	Amido milho, Grau alimentar como uma pasta a 10% em Água Purificada USP	30	40
4.	Amido milho, Grau alimentar	45	40
5.	Esteárate Magnésio NF	3	7
		---	---
	Total	300	700
		---	---

Método de Produção

Misturar Item Nos. 1 e 2 num misturador apropriado durante 10-15 minutos. Granular a mistura com Item No. 3. Moer os grânulos húmidos através de um crivo grosso (por exemplo, 1/4", 0,63 cm) se necessário. Secar os grânulos húmidos. Fazer passar por crivo os grânulos secos se necessário e misturar com Item No. 4 e misturar durante 10-15 minutos. Adicionar Item No. 5 e misturar durante 1-3 minutos. Comprimir a mistura até um tamanho e peso apropriados numa máquina apropriada para fazer comprimidos.

EXEMPLO B

Cápsulas

No.	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1.	Composto activo	100	500
2.	Lactose NF	103	123
3.	Amido milho, Grau alimentar	40	70
4.	Esterato Magnésio NF	7	7
		---	---
	Total	250	700

Método de Produção

Misturar Item Nos. 1, 2 e 3 num misturador apropriado durante 10-15 minutos. Adicionar Item No. 4 e misturar durante 1-3 minutos. Introduzir a mistura em cápsulas de gelatina dura de duas peças apropriadas numa máquina de encapsulação apropriada.

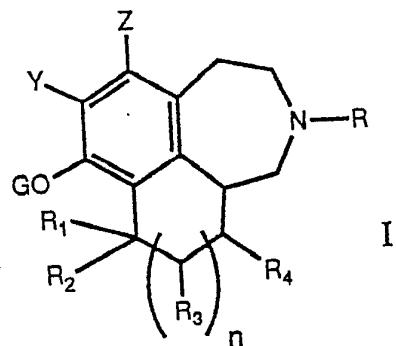
Pode ser preparada uma formulação injectável compreendendo um composto do invento usando técnicas que são convencionais neste campo.

Embora o presente invento tenha sido descrito em conjunção com as apresentações específicas indicadas anteriormente, muitas suas alternativas, modificações e variações tornar-se-ão aparentes para os especialistas nesta técnica. Todas essas

alternativas, modificações e variações pretendem situar-se no espírito e âmbito do presente invento.

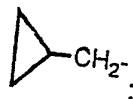
## REIVINDICAÇÕES

1<sup>a</sup>. - Processo para a preparação de um composto da fórmula estrutural:



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

R representa H, alquilo, alilo ou



n representa 0 ou 1;

$R_1$  e  $R_2$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, OH,  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar, com a condição de que  $R_1$  e  $R_2$  não podem ser ambos OH, e ainda com outra condição de que quando n é 0,  $R_1$  é  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar,  $R_2$  é  $CH_3$  e  $R_4$  é H;

$R_3$  e  $R_4$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H ou  $C_1-C_4$  alquilo;

G representa H,  $(R_5, R_6)NCO-$  ou  $ArNHCO-$ ;

$R_5$  e  $R_6$  podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H,  $C_1-C_4$  alquilo, ou Ar;

Ar representa fenilo ou fenilo substituído;  
Y e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, halo,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi, ou  $C_1-C_4$  haloalquilo,

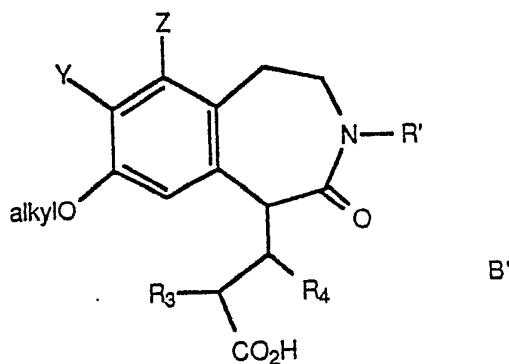
com a condição de que:

A. Pelo menos um de entre  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  não deve ser hidrogénio; e/ou

B. G deve representar  $ArNHCO-$ , ou  $(R_5, R_6)NCO-$  onde pelo menos um de entre  $R_5$ ,  $R_6$  representa Ar;

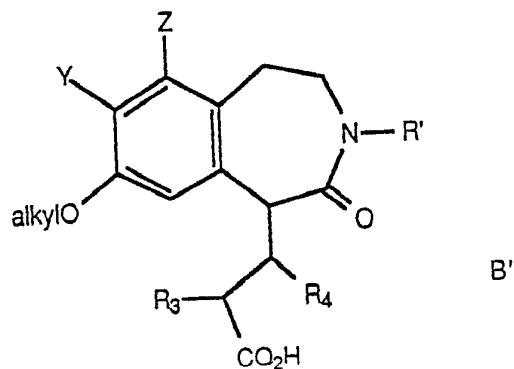
caracterizado por compreender um processo seleccionado de entre os processos que se seguem, i, ii, iii, iv, e v:

i) ciclização de um composto da fórmula



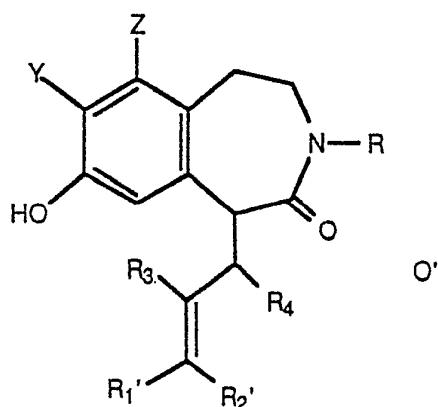
em que Y, Z, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são tal como foram definidos na reivindicação 1, e alkyl é uma cadeia hidrocarboneto saturado, linear ou ramificada, tendo de 1 a 8, de preferência de 1 a 6, átomos de carbono;

na presença de um agente de ciclização a uma temperatura até à temperatura de refluxo da mistura da reacção e redução do composto resultante da fórmula



na presença de um agente de redução e de um solvente a temperaturas até à temperatura de refluxo da mistura da reacção, e

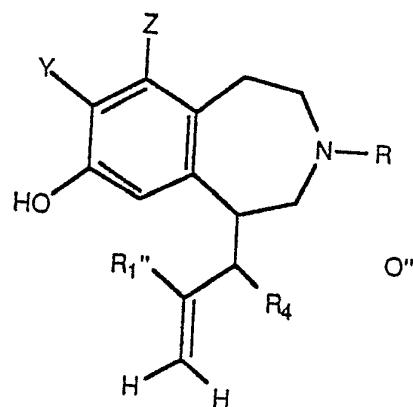
- ii) ciclização de um composto da fórmula



em que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$ ,  $Z$  são tal como foram definidos na reivindicação 1, e  $R_1'$  e  $R_2'$  são iguais a  $R_1$  e  $R_2$  respectivamente tal como foi préviamente definido, mas com a condição de  $R_1'$  e  $R_2'$  não poderem ser H

na presença de um agente de ciclização, e

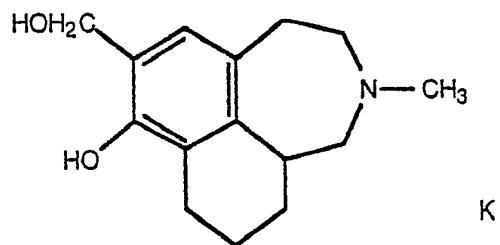
iii) ciclização de um composto da fórmula



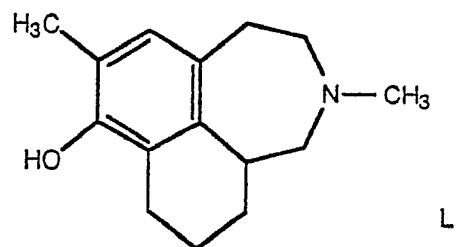
em que  $R$ ,  $Y$  e  $Z$  são tal como foram definidos na reivindicação 1, e  $R_1$  é  $C_1-C_4$  alquilo ou Ar

~~QUESTIONARIO~~  
na presença de um agente de ciclização, e

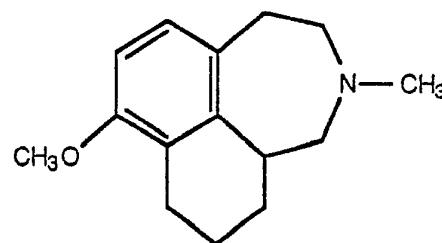
iv) hidrogenação do composto da fórmula



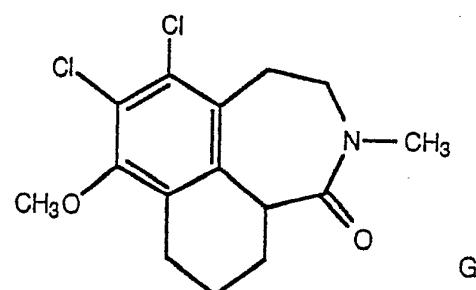
na presença de um agente de hidrogenação e um solvente, para se obter o composto da fórmula



v) cloração do composto da fórmula , e

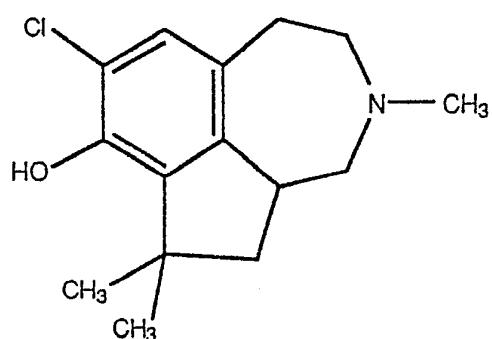
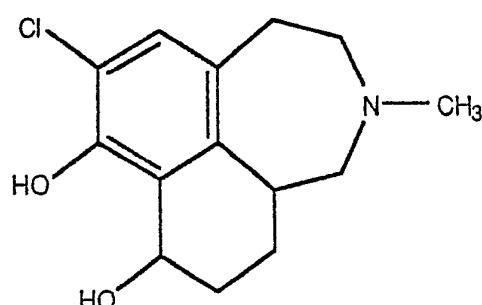
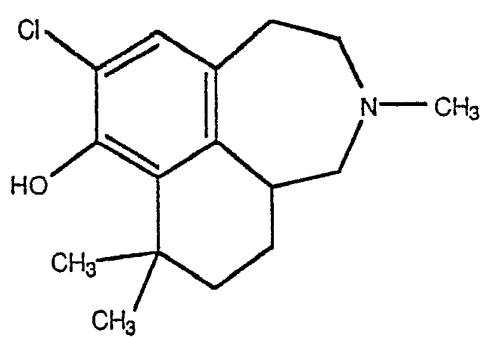
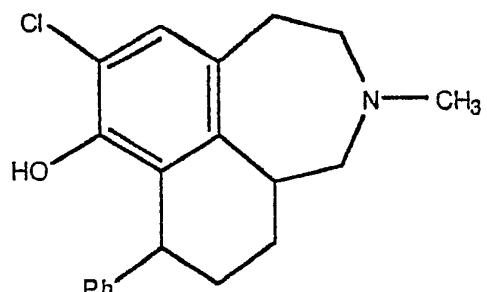
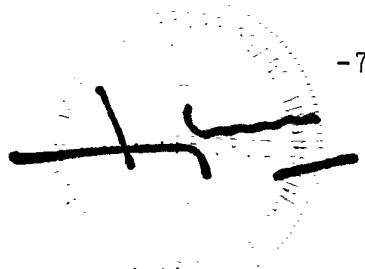


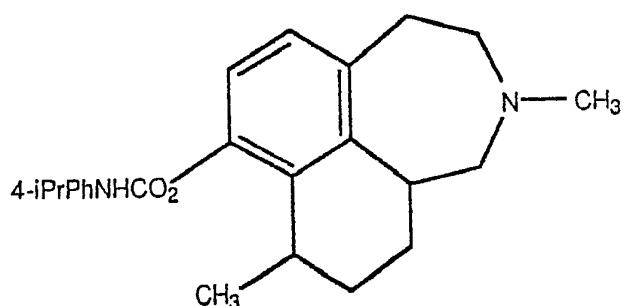
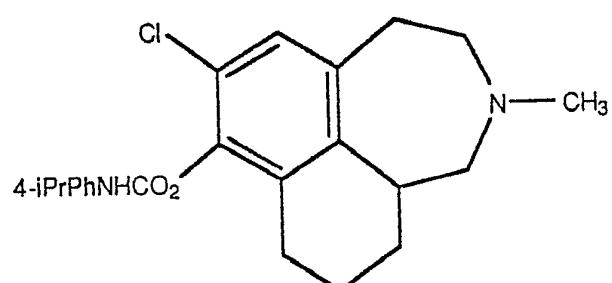
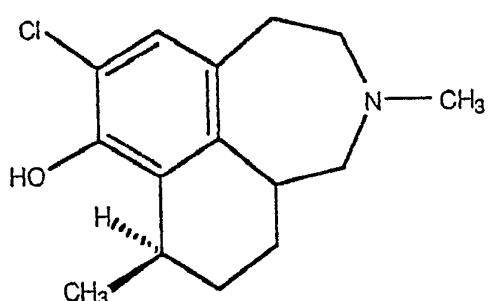
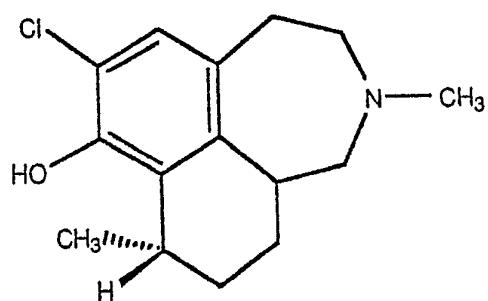
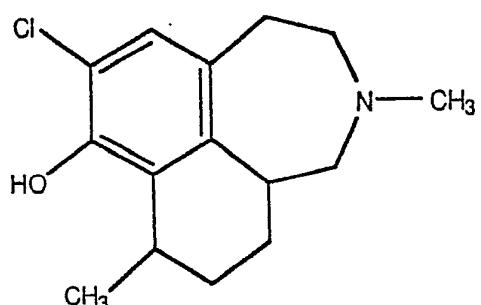
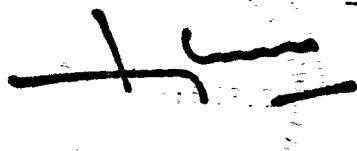
na presença de um agente de cloração e de um solvente, para se obter um composto da fórmula

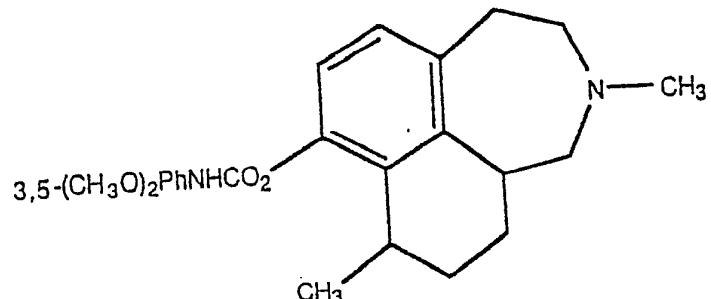


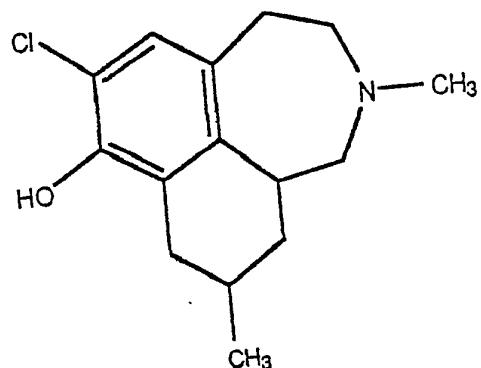
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto, em que n é 1, R é alquilo, Y e Z são cada um deles independentemente H ou Cl, e G é H ou ArNHCO-.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre o grupo consistindo em



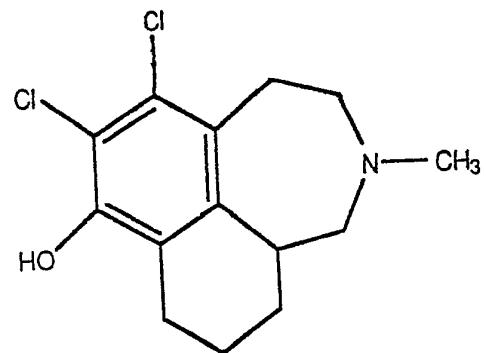
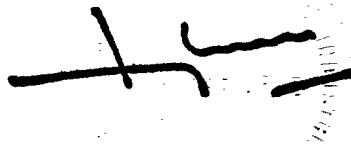






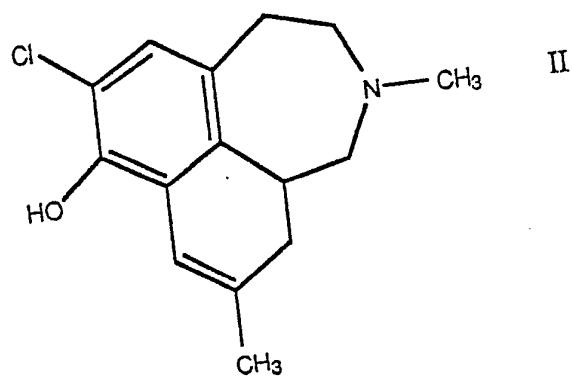
ou um sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto tendo a fórmula estrutural



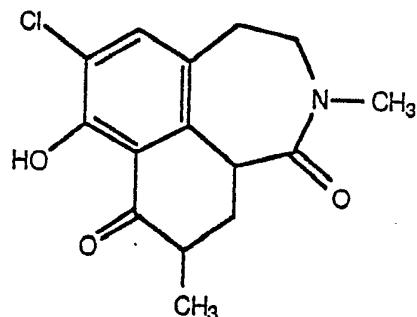
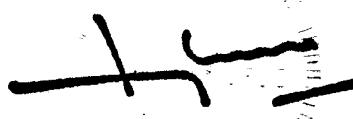
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5ª. - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula estrutural



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

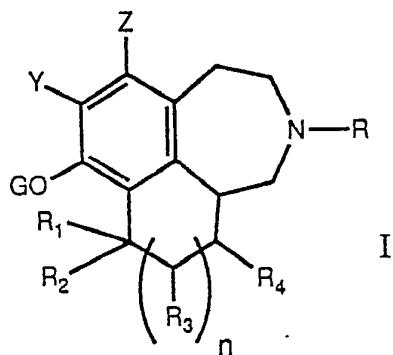
caracterizado por compreender a redução do composto da fórmula



na presença de um agente de redução e de um solvente, e a separação cromatográfica do composto da fórmula II.

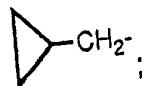
6ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição, como um ingrediente activo, um composto da fórmula I ou da fórmula II em associação com um veículo farmacêutico apropriado.

7ª. - Método para o tratamento de psicoses e dependência de drogas, bem como de uma perturbação neurológica dependente de D1 e para proporcionar analgesia num mamífero, caracterizado por se administrar a um paciente um composto da fórmula



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que

R representa H, alquilo, alilo ou



n representa 0 ou 1;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo ou Ar, com a condição de que R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> não podem ser ambos OH, e ainda com outra condição de que quando n é 0, R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo ou Ar, R<sub>2</sub> é CH<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> é H;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

G representa H, (R<sub>5</sub>,R<sub>6</sub>)NCO- ou ArNHCO-;

R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> podem ser iguais ou diferentes e cada um deles independentemente representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, ou Ar;

Ar representa fenilo ou fenilo substituído;

Y e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa independentemente H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo,

ou um composto da fórmula II;

sendo a gama de dosagem de composto activo de cerca de 0,01 mg a cerca de 30,0 mg por quilograma de peso corporal por dia, por via oral, ou de cerca de 0,001 mg a cerca de 10,0 mg por quilograma de peso corporal por dia, por via parentérica.

Lisboa, 24 de Setembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VÍCTOR CORDON, 10-A 3º

1200 LISBOA