

**DESCRICAÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 93.504

REQUERENTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., suíça, com sede em 124, Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, Suíça,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de tetra-hidronaftaleno e de composições farmacêuticas que os contêm"

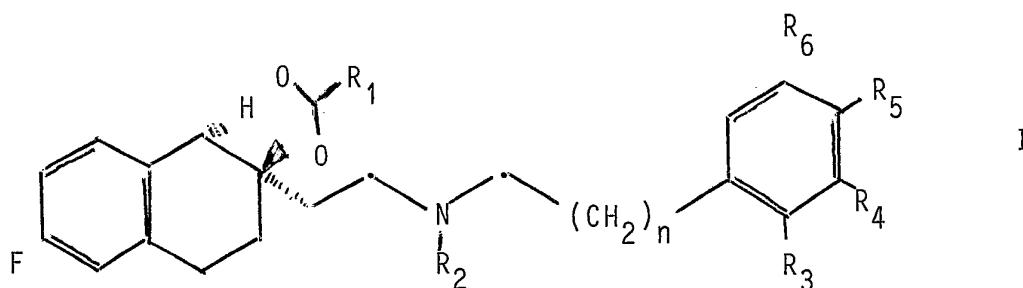
INVENTORES: Ors Hengartner,
Henri Ramuz,

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

Suíça, 20 de Março de 1989, sob o Nº 1074/89,

Processo para a preparação de derivados de tetra-hidronaftaleno
e de composições farmacêuticas que os contêm

A presente invenção refere-se a derivados de tetra-hidronaftaleno, Em particular ela diz respeito a derivados de tetra-hidronaftaleno de fórmula geral



na qual

R₁ representa um grupo alquilo inferior, alcoxi (inferior)-alquilo inferior, alquil (inferior)-tio-alquilo inferior ou furilo,

R₂ representa um grupo alquilo inferior, fenil-alquilo inferior ou ciclo-hexil-alquilo inferior,

R₃ e R₆ representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de flúor,

4

R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi inferior ou representam, considerados con juntamente, um grupo metilenodioxi, etilenodioxi ou etilenoxi, e

n representa um número inteiro de 1 a 3, assim como aos seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Os presentes compostos são novos e distinguem-se pelas suas propriedades farmacodinâmicas valiosas.

Constituem objecto da presente invenção os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aplicáveis sob o ponto de vista farmacêutico para utilização como substâncias activas do ponto de vista terapêutico, um processo para a preparação destes compostos, os medicamentos que os contêm e a preparação desses medicamentos assim como a aplicação dos compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico no controlo ou prevenção de doenças ou para melhorar as condições de saúde, especialmente para o controlo e prevenção da insuficiência cerebral ou para melhoria da memória, o uso dos presentes compostos de fórmula geral I e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para reduzir a resistência múltipla para os citostáticos no tratamento de tumores ou na resistência da cloroguina no tratamento da malária e a aplicação dos compostos de fórmula

geral I e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para a preparação de medicamentos que se utilizem no controlo ou prevenção da insuficiência cerebral ou para melhoria das condições de memória.

Os compostos [1S, 2S] que correspondem à formula geral I, isto é aqueles que diferem dos compostos de acordo com a presente invenção apenas pela configuração relativa das posições 1 e 2, são conhecidos, por exemplo na patente de invenção norte americana 4 680 310. Estes apresentam uma actividade acentuada como antagonistas do cálcio e são próprios para o tratamento da angina de peito, da esquemia, de arritmias e da hipertensão arterial.

A designação "alquil inferior" utilizada na presente descrição, quer isolada quer em associação refere-se a restos de hidrocarbonatos saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, como por exemplo os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo e terc-butilo. A designação "alcoxi inferior" refere-se a grupos éter de alquilo inferior em que o termo "alquil inferior" tem o significado como definido antes. A designação "grupo eliminável" refere-se a grupos conhecidos tais como halogéneo, cloro ou bromo, arilsulfoniloxi como por exemplo, tosiloxi, bromobenzenosulfoniloxi, benzenosulfoniloxi ou mesitilenosulfoniloxi ou alquilsulfoniloxi como por exemplo, mesiloxi ou trifluoromethylsulfoniloxi.

Os presentes compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo alcoxi-inferior-alquilo inferior ou furilo, particularmente metoximetilo ou 2-furilo, são compostos preferidos. De preferência n representa o número 1. Além disso, os compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo alquil inferior, particularmente o grupo metilo são compostos preferidos. Também são compostos preferidos os compostos de fórmula geral I na qual R₃ e R₆ representam cada um, um átomo de hidrogénio e R₄ e R₅ representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi inferior, de preferência um grupo metoxi, ou considerados conjuntamente representam um grupo metilenodioxi.

No referido anteriormente infere-se que os compostos de fórmula geral I na qual R₁ representa um grupo metoximetilo ou 2 furilo, R₂ representa um grupo metilo R₃ e R₆ representam cada um, um átomo de hidrogénio, R₄ e R₅ representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi ou considerados conjuntamente representam um grupo metilenodioxi e em que n representa o número 1 são compostos especialmente preferidos.

Muito especialmente preferidos são os compostos de fórmula geral I seguintes:

[1R,2R]-(-)-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-
-2-[2-[3,4-(melenodioxi)-fenetil]-amino]-etil]-3-
-naftil.

metoxiacetato de [$1R,2R$]-($-$)-2-[$(3,4$ -dimetoxifenetil)-metil amino β -etyl β -6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftil,

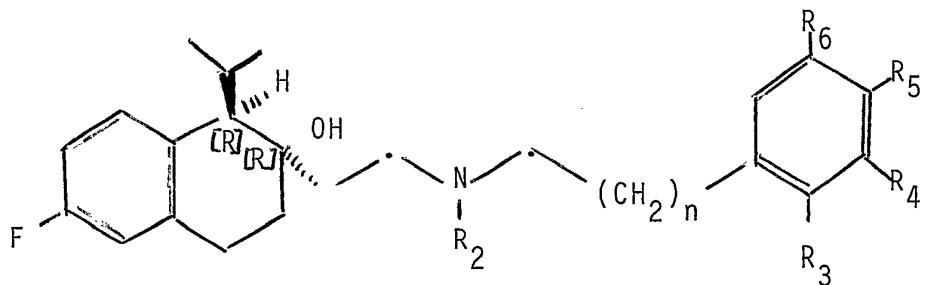
metoxiacetato de [$1R,2R$]-($-$)-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-[$(p$ -metoxifenetil)-metilamino β -etyl β -1-isopropil-2-naftil,

metoxiacetato de [$1R,2R$]-($-$)-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-[2 -[2 -[$3,4$ -(etilenodioxi)-fenetil]amino β -etyl β -2-naftil,

metoxiacetato de [$1R,2R$]-($-$)-2-[2 -[$3,4$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil β -metilamino β -etyl β -6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftil e

metoxiacetato de [$1R,2R$]-($-$)-2-[2 -[4 -(3,4-dimetoxifenil)-butil β -metilamino β -etyl β -6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftil

Os compostos de fórmula geral I assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral



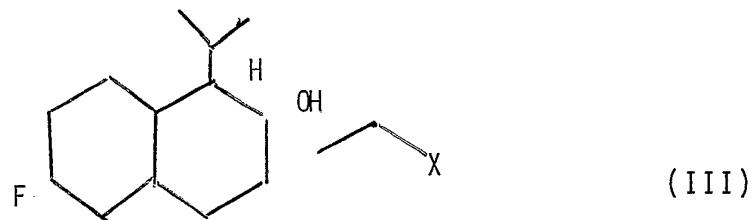
na qual

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e n têm os significados definido antes,

com um agente de acilação capaz de fornecer um grupo alquil (inferior)-carbonilo, alcoxi (inferior)-alquil (inferior)-carbonilo, alquil (inferior)-tio-alquil (inferior)-carbonilo ou furilcarbonilo e convertendo-se eventualmente, o composto resultante num seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A acilação dos compostos de fórmula geral II efectua-se de acordo com métodos conhecidos. São especialmente apropriados os agentes de acilação constituídos por derivados de ácidos activados tais como os halogenetos de ácido e os anidridos de ácido ou as misturas de anidridos de ácido. A reacção realiza-se num dissolvente orgânico ou numa mistura de dissolventes inerte sob as condições de reacção a uma temperatura entre cerca de 0°C e a temperatura de refluxo. Os dissolventes a considerar são em especial os hidrocarbonetos aromáticos como por exemplo o benzeno, o tolueno ou o xileno, os hidrocarbonetos clorados como por exemplo o cloreto de metileno ou o clorofórmio, os éteres como por exemplo, o éter dietílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano e outros.

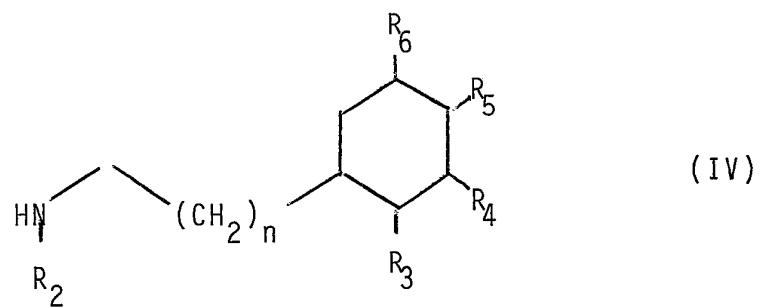
Os compostos de fórmula geral II são novos e também constituem um objectivo da presente invenção. Estes podem preparar-se por reacção de um composto de fórmula geral



na qual

X representa um grupo eliminável,

com uma amina de fórmula geral



na qual

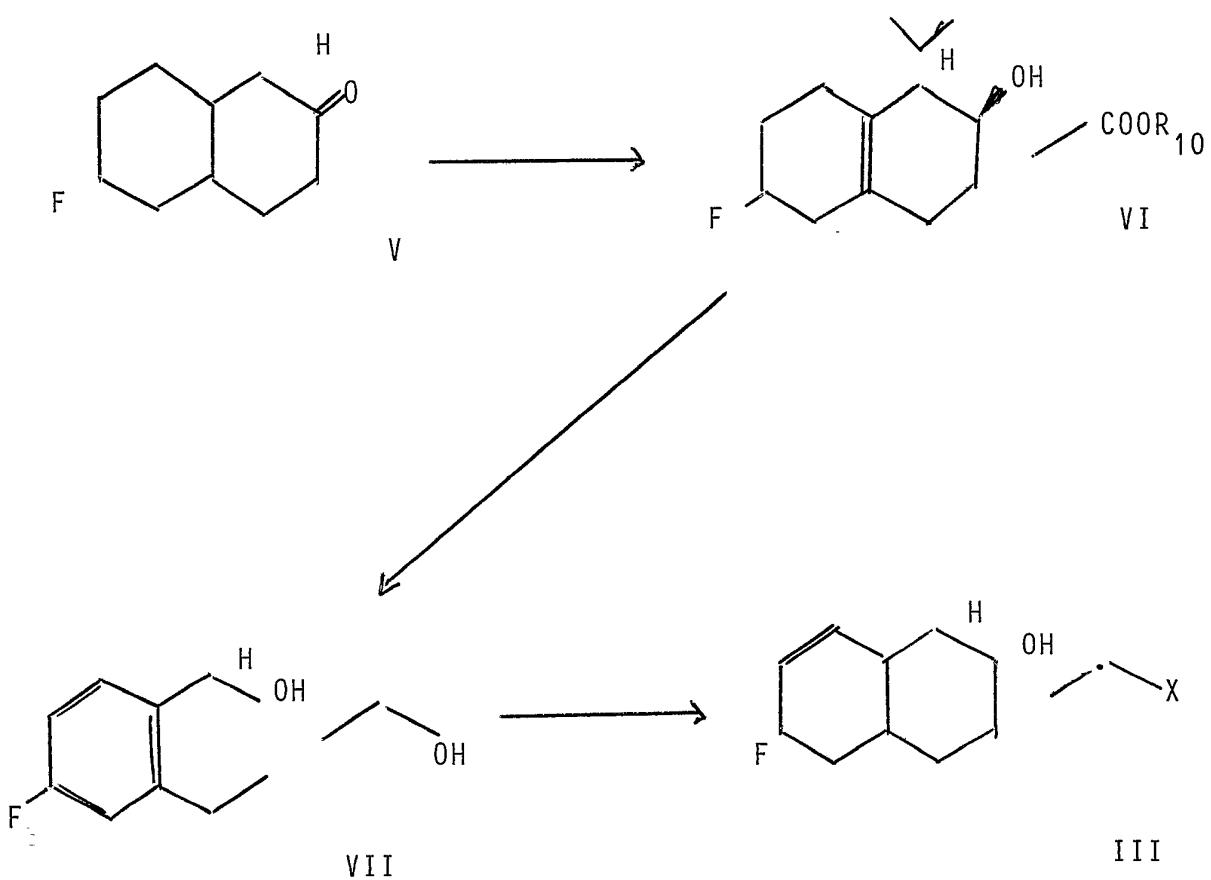
R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e n têm os significados definidos antes.

Os compostos de fórmula geral III reagem com uma amina de fórmula geral IV de acordo com métodos conhecidos.

A reacção efectua-se na presença eventual de um dissolvente orgânico inerte sob as condições reaccionais, a uma temperatura entre cerca de 20⁰ e 150⁰ C, de preferência entre cerca de 80⁰ e 120⁰ C. Nesta reacção podem considerar-se como dissolventes por exemplo a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, os álcoois como por exemplo o isopropanol ou o terc-butanol, os éteres como o tetraq-hidrofuran ou o dioxano, os hidrocarbonetos aromáticos, como por exemplo o benzeno, o tolueno ou o xileno, os hidrocarbonetos clorados como por exemplo o cloreto de metileno, o tetracloreto de carbono ou o clorobenzeno e outros. A reacção efectua-se de uma forma vantajosa na presença de um agente de ligação ácido como por exemplo uma amina terciária, por exemplo a trimetilamina, a trietilamina, a etildiisopropilamina ou a 1,5-diazabiciclo [4,3,0] non-5-eno, servindo portanto o excesso da amina de fórmula geral IV como agente de ligação ácido. Por razões de comodidade a reacção realiza-se à pressão atmosférica, embora se possam aplicar pressões mais elevadas.

Os materiais iniciais de fórmula geral III também são novos e constituem um objecto da presente invenção. Um processo para a sua preparação indica-se no esquema I a seguir. No que se refere às condições reaccionais específicas, faz-se menção na secção de aplicação prática

ESQUEMA I



em que

R₁₀ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquil inferior.

Na primeira fase o derivado de tetralo-
na de fórmula geral V faz-se reagir num método conhecido com um ha

logenoacetato de alquilo na presença de zinco, podendo no entanto a reacção realizar-se com o halogenoacetato de terc -butilo na presença de magnésio. A reacção efectua-se num dissolvente orgânico ou numa mistura de dissolvente tal como por exemplo um éter, como o éter dietílico ou o tetra-hidrofurano, ou num hidrocarboneto aromático, por exemplo o benzeno ou o tolueno ou suas misturas a uma temperatura entre cerca de 0°C e a temperatura de refluxo do dissolvente. A decomposição do produto de adição que se forma in situ como um intermédio, fornece um éster de fórmula geral IV que se pode hidrolisar de acordo com um método convencional para se obter o correspondente ácido de fórmula geral VI.

Pode reduzir-se um éster ou um ácido de fórmula geral VI, de acordo ainda com métodos conhecidos, para se obterem os álcoois correspondentes de fórmula geral VII. Os agentes de redução apropriados são por exemplo o hidreto de alumínio e lítio, o hidreto de bis-(2-metoxietoxi)-alumínio e sódio, o boro-hidreto de lítio, o hidreto de diisobutil alumínio ou o diborano etc. A redução realiza-se no seio de um dissolvente orgânico, aprótico inerte sob as condições reaccionais, como por exemplo um éter, seja o éter dietílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano, um hidrocarboneto, por exemplo o hexano ou o ciclo-hexano, ou um hidrocarboneto aromático, por exemplo o benzeno ou o tolueno e outros, a uma temperatura compreendida entre cerca da temperatura ambiente e 100°C , de preferência entre cerca da temperatura ambiente e 50°C .

Os álcoois de fórmula geral VII podem converter-se, por reacção com halogenetos de arilsulfônico ou com halogenetos de alquilsulfônico de um modo convencional em compostos de fórmula geral III na qual X representa um grupo arilsulfônico ou alquilsulfônico. Esta reacção efectua-se de preferência na presença de um agente de ligação ácido como por exemplo uma amina terciária, como a trietilamina, etildiisopropilamina ou piridina, eventualmente no seio de um dissolvente orgânico inerte sob as condições de reacção, a uma temperatura entre cerca de 0°C e 80°C. Podem utilizar-se como dissolventes éteres, como por exemplo o éter dietílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano, hidrocarbonetos aromáticos como por exemplo o benzeno ou o tolueno, hidrocarbonetos clorados, como por exemplo o cloreto de metileno, o clorofórmio e outros, suas misturas ou um excesso de uma gente de ligação ácido. Os compostos de fórmula geral III na qual X representa um átomo de halogéneo obtêm-se facilmente fazendo-se reagir um composto de fórmula geral III na qual X representa um grupo arilsulfônico ou alquilsulfônico com um halogeneto de sódio em acetona ou um hidro-halogeneto de piridina a uma temperatura entre cerca de 0°C e 100°C.

Os compostos de fórmulas gerais VI e VII são novos e também constituem um objecto da presente invenção, embora os derivados de tetralona de fórmula geral V sejam compostos conhecidos ou se possam obter de uma forma análoga à de preparação de compostos conhecidos.

As aminas de fórmula geral IV que também se utilizam como materiais iniciais são conhecidas ou podem obter-se de uma forma análoga à da preparação de compostos conhecidos.

Os compostos de fórmula geral I contêm dois centros de assimetria e estão presentes na configuração $\left[R, R \right]$ -absoluta indicada pela fórmula geral I.

Como se referiu anteriormente, os derivados de tetra-hidronaftaleno de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico são compostos novos com propriedades farmacodinâmicas extremamente valiosas. Demonstrou-se em experiências animais descritas posteriormente, que são capazes de antagonizar a insuficiência cerebral produzida por via experimental.

O aparelho para ensaio é constituído por um "Skinner box" com uma rede electrificável na base de (30 X X 40 cm) e uma plataforma plástica cinzenta de (15X15X0,8 cm) no canto direito da frente. Ratos machos não treinados com 100 a 120 g de peso são colocados individualmente na plataforma. Logo que eles descem para a grade que constitui o chão recebem um choque eléctrico na pata (0,08 mA). A reacção normal de ratos não treinados é o salto imediato para a plataforma. Contudo, desde que os ratos tentem novamente descer. o processo de choque na pata deve repetir-se 3 a 5 vezes em cada animal. Após estas três a cin



co repetições por animal, os ratos aprenderam o que se designa por "ausência de resposta passiva", isto é não tentam mais descer para a grade, uma vez que conhecem que poderão ser punidos quando o fizerem.

Imediatamente em seguida constituem-se três grupos de 30 animais cada um. O primeiro grupo recebe uma injeção via intraperitoneal de 0,3 mg/Kg de escopolamina assim como 2 ml de água destilada por Kg (per os). O segundo grupo recebe uma injeção (via intraperitoneal) de 0,3 mg/Kg de escopolamina e uma dosagem oral da substância em prova. O terceiro grupo recebe apenas água destilada (por via oral).

Decorridas 2 horas, cada um dos ratos é colocado na plataforma da "Skinner box". O critério de avaliação deste teste para a determinação do efeito de uma preparação na memória a curto prazo é saber se o animal permanece ou não durante 60 segundo sobre a plataforma (o resultado é portanto obter "sim" ou "não" para cada animal). O significado estatístico da diferença entre os resultados obtidos no primeiro e no segundo grupo é determinado pelo teste do χ^2 .

Entre 70 a 75% dos animais tratados apenas com água destilada (p.o.) permanecem com a lembrança entre 2 a 4 horas após a aprendizagem "da ausência de resposta passiva" portanto permanecem na plataforma. No caso de 85 a 90% dos animais tratados com escopolamina (0,3mg/kg i.p.) e água destilada (p.o.)



pode-se estabelecer durante 3 a 4 horas um efeito retrôgrado na memória a curto prazo, isto é esqueceram de que devem permanecer na plataforma. Uma substância capaz de antagonizar a insuficiência cerebral deve inverter o bloqueio de memória a curto prazo causada pela injecção intraperitoneal de 0,3mg/Kg de escopolamina. A dosagem de uma preparação é considerada como activa contra a escopolamina quando o número de resultados positivos ("sim") é significativamente diferente dos obtidos com os animais de controlo tratados com escopolamina a (0,3 mg/Kg intraperitonealmente e água destilada (p.o.).

No quadro que segue fornecem-se as doses em que certos compostos de fórmula geral I exibiram uma actividade significativa durante o teste descrito anteriormente.

QUADRO

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	n	Dose com activida de significativa, em mg/Kg p.o
CH_3OCH_2	CH_3	H	-0- CH_2 -0		H	1	0,001 0,003 0,01 0,03 0,1 0,3 1
CH_3OCH_2	CH_3	H	OCH_3	OCH_3	H	1	0,1 0,3 1 3
CH_3OCH_2	CH_3	H	H	OCH_3	H	1	0,001 0,003 0,1 0,3 1 3 10 30
CH_3OCH_2	CH_3	H	-0- CH_2CH_2 -0-	-H	H	1	0,01 0,03 0,1 0,3
CH_3OCH_2	CH_3	H	OCH_3	OCH_3	H	2	0,3 1
CH_3OCH_2	CH_3	H	OCH_3	OCH_3	H	3	0,1 0,3

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem-se utilizar como medicamentos, por exemplo sob a forma de preparações farmacêuticas. As composições farmacêuticas podem-se administrar por via oral sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura ou de gelatina mole, soluções, emulsões ou suspensões. A administração, contudo, pode também efectuar-se por via rectal, por exemplo sob a forma de supositórios ou por via parental sob a forma de soluções injetáveis.

Como se referiu anteriormente, os medicamentos que contêm um composto de fórmula geral I ou o seu sal de adição de ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico são também objecto da presente invenção, assim como um processo para a sua preparação o qual consiste em pulverizar um ou mais compostos de fórmula geral I e/ou os seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e, eventualmente, uma ou mais substâncias activas do ponto de vista terapêutico numa forma de administração galénica conjuntamente com um ou mais veículos orgânicos ou inorgânicos inertes do ponto de vista terapêutico.

Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura podem-se utilizar como excipientes por exemplo a lactose, o amido de milho e os seus derivados, o talco, o ácido esteárico e os seus sais.



Os veículos apropriados para as cápsulas de gelatina mole são por exemplo os óleos vegetais, as ceras, as gorduras, os polióis semi-sólidos ou líquidos etc.

Os excipientes apropriados para a preparação de soluções e xaropes são por exemplo a água, os polióis, a sacarose, o açúcar invertido, a glucose etc.

Veículos apropriados para soluções injectáveis são por exemplo a água, os álcoois, os polióis, o glicerol, os óleos vegetais etc.

Excipientes apropriados para supositórios são por exemplo os óleos naturais ou endurecidos, as ceras, as gorduras, os polióis semi-líquidos ou líquidos e outros.

As composições farmacêuticas podem conter, também, agentes de conservação, agentes de solubilização, agentes de estabilização, agentes de humidificação, agentes emulsificantes, agentes apaladantes, agentes de coloração, agentes edulcorantes, sais para alteração da pressão osmótica, agentes tampão, agentes de revestimentos ou agentes antioxidantes. Podem ainda conter substâncias válidas do ponto de vista terapêutico.

De acordo com a presente invenção os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aceitá-

veis do ponto de vista farmacêutico podem-se utilizar para reduzir a resistência múltipla para os citostáticos e para a cloroquina no tratamento de tumores e, respectivamente, malária e especialmente para o controlo ou prevenção da insuficiência cerebral ou para melhorar as funções cognitivas (como por exemplo a capacidade de memória, a capacidade de aprendizagem, o interesse pelo meio ambiente e auto-estima), por exemplo em geriatria, no caso de intoxicações como no alcoolismo e nos casos de doenças vasculares-cerebrais, outros campos possíveis são as doenças vestibulares (como a doença de Méniere) e doenças de desenvolvimento (como a disléxia). As doses podem variar dentro de largos limites, dependendo evidentemente, das necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, para a administração oral pode ser apropriada uma dose diária entre cerca de 25 a 150 mg, embora o limite máximo indicado se possa exceder quando se demonstrar necessário.

Finalmente, o uso dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para a preparação de medicamentos destinados a controlar ou a prevenir a insuficiência cerebral ou para a melhoria das funções cognitivas também constitui um objectivo da presente invenção.

Os exemplos que seguem entendem-se como ilustrativos da presente invenção mas não se podem considerar como a

limitando em qualquer sentido. Todas as temperaturas indicadas estão em graus- Celsius.

Exemplo 1

Uma solução de 87,4 g (0,221 mole) de L^1R , $2\text{R}\ \mathcal{J}-(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-}\mathcal{L}^2\mathcal{L}^2\text{-metil-}\mathcal{L}^3\mathcal{L}^4\text{-(metylenodioxi)-fenetil }\mathcal{J}\text{-amino }\mathcal{J}\text{-etyl }\mathcal{J}\text{-2-naftalenol}$, 750 ml de clorofórmio absoluto e 35,7 ml (0,21 mole) de etil diisopropilamina, tratou-se gota a gota sob agitação à temperatura de -5°C durante 1 hora com 45,6 g (38,6 ml, 0,42 mole) de cloreto de metoxiacetilo e em seguida agitou-se durante 16 horas sem mais arrefecimento. Tratou-se a solução com água arrefecida com gelo, lavou-se com 350 ml de solução de hidróxido de sódio 1N, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Dissolveram-se (115,6 g) do resíduo oleoso em 50 ml de metanol e trataram-se com uma solução de ácido clorídrico metanólico a pH 2. Adicionou-se éter dietílico a esta solução até ficar ligeiramente turva. Após repouso sob refrigeração durante 64 horas filtraram-se os cristais brancos sob succão e recristalizaram-se com metanol e éter dietílico. Deste modo obtiveram-se 84,6 g (rendimento 77%) de cloridrato de $\text{L}^1\text{R},\text{2R}\ \mathcal{J}-(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-}\mathcal{L}^2\mathcal{L}^2\text{-metil-}\mathcal{L}^3\mathcal{L}^4\text{-(metylenodioxi)-fenetil }\mathcal{J}\text{-amino }\mathcal{J}\text{-etyl }\mathcal{J}\text{-2-naftil metoxiacetato}$. P.F. $203\text{-}204^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{20}_D = -36,1^{\circ}$ ($C = 1$, metanol).

O material inicial constituído por $\text{L}^1\text{R},\text{2R}\text{J}$ -
(-)-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2- L^2 - L^3 metil $\text{L}^3,4$ -
-(metilenodioxi)-fenetil J -amino J -etil J -2-naftalenol, preparou-
-se do seguinte modo:

Uma solução constituída por 63,0 g (0,52 mole) de $\text{L}^1\text{R}\text{J}$ - $(+)$ -1-fenil-etilamina em 800 ml de acetonitrilo foi adicionada sob agitação uma solução de 204,1 g (1,04 mole) de ácido 2-(p-fluorofenil)-3-metilbutírico racémico em 1200 ml de acetone nitrilo. Após 1 hora o precipitado cristalino filtrou-se, lavou-se com 300 ml de acetonitrilo e secou-se durante a noite sob pressão reduzida à temperatura de 50°C. Após recristalização repetida com etanol obteve-se o sal correspondente sob a forma de cristais incolores. P.F. 209-210°C. Este sal suspensou-se em éter dietílico e tratou-se com ácido clorídrico 3N a pH1. Lavou-se a solução etérea com água, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida, para se obter o ácido $\text{L}^1\text{R}\text{J}$ -(-)-2-(p-fluorofenil)-3-metilbutírico. P.F. 56-57°C;

$$[\alpha]_D^{20} = -48,4^\circ \text{ (C = 1, metanol).}$$

Uma solução de 32,3 g (0,165 mole) do ácido $\text{L}^1\text{R}\text{J}$ -(-)-2-(p-fluorofenil)-3-metilbutírico em 250 ml de cloreto de metíleno absoluto foi tratada com 27,3 ml de cloreto de oxalilo. Após agitação à temperatura ambiente durante 4 horas e evaporação do dissolvente sob pressão reduzida obteve-se o cloreto de $\text{L}^1\text{R}\text{J}$ -(-)-2-(p-fluorofenil)-3-metil-butirilo sob a forma de um óleo, com

ponto de ebulação de 100⁰/65 Pa $[\alpha]_D^{20} = -53,2^0$ (C = 1, clorofórmio).

Uma solução de 54,8 g (0,255 mole) do cloreto de $\text{LRJ}-(\text{-})$ -2-(p-fluorofenil)-3-metilbutirilo em 950 ml de cloreto de metíleno foi saturada com etileno gasoso à temperatura de -10⁰. A temperatura de -56⁰ adicionaram-se em seguida 47,5 g (0,356 mole) de cloreto de alumínio de uma só vez. Após 15 minutos adicionaram-se mais 10,0 g (0,075 mole) de cloreto de alumínio e manteve-se a mistura reaccional a retomar lentamente a temperatura de -20⁰, depois do que se adicionaram cuidadosamente 500 ml de água arrefecida com gelo, separando-se a fase orgânica que se lavou com ácido clorídrico 3N e água. Após secagem e evaporação do dissolvente sob pressão reduzida obtiveram-se 59,6 g de $\text{LRJ}-(+)\text{-6-fluoro-3,4-di-hidro-1-isopropil-2-(1H)-naftona}$ sob a forma de um óleo amarelo claro; $[\alpha]_D^{20} = +189,5^0$ (C = 1, metanol).

Cobriram-se com 125 ml de tetra-hidrofuranô absoluto 7,92 g (0,32 átomos grama) de magnésio e adicionaram-se 5 ml de bromoacetato de t-butilo de modo a iniciar a reacção. Em seguida, adicionou-se uma solução de 62,2 g (0,319 mole) de bromoacetato de t-butilo e 52,6 g (0,255 mole) de $\text{LRJ}-(+)\text{-6-fluoro-3,4-di-hidro-1-isopropil-2-(1H)-naftona}$ em 375 ml de tetra-hidrofuranô absoluto que se adicionaram em 30 minutos de maneira a que a mistura reaccional se mantivesse em ebulação à temperatura de

refluxo. Após completada a adição aqueceu-se a mistura reaccional, primeiro a refluxo durante 10 minutos e em seguida arrefeceu-se para 15° e finalmente tratou-se com uma solução de 40 g de cloreto de amónio em 500 ml de água. Separou-se a fase orgânica que se lavou com água, secou sob sulfato de sódio e evaporou sob pressão reduzida, para se obter deste modo acetato de $\text{L}^1\text{R}, 2\text{R}\text{J}-(-)-t\text{-butil-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de um óleo que se utilizou na fase seguinte sem mais purificação.

Uma solução de 82,2 g (0,255 mole) de acetato de $\text{L}^1\text{R}, 2\text{R}\text{J}-(-)-t\text{-butil-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftilo}$ em 500 ml de tetra-hidrofurano absoluto foi adicionada durante 30 minutos a uma suspensão arrefecida constituída por 19,4 g (0,51 mole) de hidreto de alumínio e lítio em 500 ml de tetra-hidrofurano absoluto de modo a que a temperatura não excedesse 30°C. Após agitação durante mais 30 minutos arrefeceu-se a mistura reaccional para 5° e tratou-se cuidadosamente e sucessivamente com 30 ml de água arrefecida com gelo, 30 ml de solução de hidróxido de sódio 1N e 90 ml de água arrefecida com gelo. Em seguida agitou-se a mistura durante mais 60 minutos, filtrou-se e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. O resíduo oleoso dissolveu-se numa mistura a 20:1 de clorofórmio e metanol e cromatografou-se em 900 g de gel de sílica obtendo-se assim $\text{L}^1\text{R}, 2\text{R}\text{J}-(-)-2-\text{L}^1\text{6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil J-ethanol}$ sob a forma de cristais brancos. P.F. 78-80°C
 $\text{L}\alpha\text{J}^{20}_D = -83,1^\circ$ (C = 1, metanol).

Dissolveram-se 28,5 g (0,113 mole) de $\text{[} \text{1R}, \text{2R} \text{]-}(-)\text{-2-}\text{[}$ 6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \beta -etanol com 150 ml de piridina e trataram-se por porções durante 30 minutos à temperatura de 0⁰ com 31,5 g (0,165 mol) de cloreto de p-toluenossulfônico. Após 90 minutos a solução reacional verteu-se em água arrefecida com gelo e extraiu-se com éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica sucessivamente com ácido clorídrico 3N, água e solução saturada de carbonato de sódio. Após secagem com sulfato de magnésio e evaporação do dissolvente sob pressão reduzida obteve-se um resíduo oleoso que se recristalizou com éter dietílico/hexano, para se obterem assim 38,8 g (rendimento 85%) de p-toluenossulfonato $\text{[} \text{1R}, \text{2R} \text{]-}(-)\text{-2-}\text{[}$ 6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \beta -etilo sob a forma de cristais brancos. P. F. 65-67⁰C;
 $[\alpha]_D^{20} = -54,1^0$ (C = 1; metanol).

Uma solução de 12,6 g (0,031 mole) de p-toluenossulfonato de $\text{[} \text{1R}, \text{2R} \text{]-}(-)\text{-2-}\text{[}$ 6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \beta -etilo, 6,1 g (0,031 mole) de 3,4-(metilenodioxi)-N-metil- β -fenetilamina e 5,3 ml (0,031 mole) de etildiisopropilamina em 50 ml dedimetil sulfóxido foi agitada sob atmosfera de azoto durante 3 horas à temperatura de 80⁰ C e em seguida concentrada sob o vácuo. Dissolveu-se o resíduo com cloreto de metileno, e a solução obtida lavou-se com solução saturada de carbonato de sódio, extraindo-se por três vezes com ácido clorídrico 3N. Alcalinizaram-se os extractos aquosos com uma solução

ção de hidróxido de sódio a 28%. Extraíu-se a suspensão oleosa por três vezes com cloreto de metileno, secaram-se os extractos orgânicos e evaporaram-se sob pressão reduzida. O resíduo oleoso cromatografou-se sobre gel de sílica com acetato de etilo/metanol a (9:1). Deste modo obtiveram-se 9,3 g (rendimento 73%) de $\text{[} 1\text{R}, 2\text{R} \text{J}-(-)\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-\text{[} 2-\text{]metil}$
 $\text{[} 3,4-(\text{metilenodioxi})\text{-fenetil J-amino J-etyl J-2-naftalenol}$ sob a forma de um óleo amarelado; $[\alpha]_D^{20} = 22,1^\circ$.

Os compostos que seguem foram preparados de um modo análogo ao descrito anteriormente:

- A partir de p-tolueno sulfonato $\text{[} 1\text{R}, 2\text{R} \text{J}-(-)\text{-2-\text{[} 6-fluoro-1, 2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil Jetyl e de N-metilhomoveratrilamina, obteve-se o cloridrato de [} 1\text{R}, 2\text{R} \text{J}-(-)\text{-2-\text{[} 2-\text{] (3,4-dimetoxifenetil)metilamino Jetyl J-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol. P.F. } 165\text{--}166^\circ$ (de acetato de etilo /éter): $[\alpha]_D^{20} = -45,1^\circ$ ($c=1$, metanol),
- a partir de p-toluenosulfonato $\text{[} 1\text{R}, 2\text{R} \text{J}-(-)\text{-2-\text{[} 6-fluoro-1, 2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil Jetyl e de N-metil-\beta\text{-feniletilamina, obteve-se [} 1\text{R}, 2\text{R} \text{J}-(-)\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-\text{[} 2-\text{] (fenetil)metilamino Jetyl J-2-naftalenol sob a forma de um óleo amarelo claro que se utilizou directamente na fase seguinte:}$

- a partir de p-tolueno sulfonato [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 6-fluoro-1, 2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \mathcal{J} etil e de N-metil- β -(p-metoxifenetilamino) obteve-se [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-6$ -fluoro-1, 2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- \mathcal{J} 2- \mathcal{J} (p-metoxifenetil)metilamino \mathcal{J} etil \mathcal{J} -2-naftalenol sob a forma de um óleo amarelado que se utilizou directamente na fase seguinte:

- a partir de p-tolueno sulfonato [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 6-fluoro-1, 2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \mathcal{J} etil e de 3,4-(metilenodioxi)-N-etil- β -feniletiletilamina obteve-se [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 2- \mathcal{J} etil [$3,4-(\text{metilenodioxi})\text{fenetil}\ \mathcal{J}$ -amino \mathcal{J} etil \mathcal{J} -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol sob a forma de um óleo castanho claro que se utilizou directamente na fase seguinte:

- a partir de p-tolueno sulfonato [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 6-fluoro-1, 2, 3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \mathcal{J} etil e de 3,4-(metilenodioxi)-N-benzil- β -fenetiletilamina obteve-se [$1R, 2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 2- \mathcal{J} benzil [$3,4-(\text{metilenodioxi})\text{fenetil}\ \mathcal{J}$ -amino \mathcal{J} etil \mathcal{J} -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol sob a forma de um óleo amarelo claro que se utilizou directamente na fase seguinte;

- a partir de p-tolueno sulfonato [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-2-\mathcal{J}$ 6-fluoro-1, 2, 3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil \mathcal{J} etil e de 3,4-(etilenodioxi)-N-metil- β -fenetiletilamina, obteve-se [$1R,2R\ \mathcal{J}-(\text{---})-6$ -fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- \mathcal{J} 2- \mathcal{J} metil [$3,4-(\text{etilenodioxi})\text{fenetil}\ \mathcal{J}$ amino \mathcal{J} etil \mathcal{J} -2-naftalenol sob a forma de uma

massa amarela clara que se utilizou directamente na fase seguinte;

- a partir de p-tolueno sulfonato [$1R,2R$]-($-$)-2-[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil]etil e de N-metil-3,4-dimetoxi- γ -fenilpropilamina obteve-se [$1R,2R$]-($-$)-2-[2-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]metilamino]etil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol sob a forma de um óleo amarelo claro que se utilizou directamente na fase seguinte, e

- a partir de p-toluenosulfonato [$1R,2R$]-($-$)-2-[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil]etil e de N-metil-3,4-dimetoxi- δ -fenilbutilamina obteve-se [$1R,2R$]-($-$)-2-[2-[4-(3,4-dimetoxifenil)butil]metilamino]etil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol sob a forma de uma massa amarela clara que se utilizou directamente na fase seguinte.

Exemplo 2

Os compostos que seguem foram preparados de um modo análogo ao descrito no exemplo 1:

- A partir de [$1R,2R$]-($-$)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-[2-metil[3,4-(metilenodioxi)fenetil]amino]etil]-2-naftalenol e cloreto de acetilo obteve-se o cloridrato do acetato de [$1R,2R$]-($-$)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-

- $\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{20}$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftil}$
lo sob a forma de um sólido amarelo claro.

$$\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{20} = -36,9^{\circ} \quad (\text{c} = 1, \text{ metanol}) :$$

- a partir de $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftalenol}$ e do cloreto de propionil obteve-se o cloridrato do propionato de $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa castanha clara.

$$\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{20} = -32,9^{\circ} \quad (\text{c} = 1, \text{ metanol}):$$

- a partir de $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftalenol}$ e do cloreto de metiltioacetilo obteve-se o cloridrato de acetato de metiltio $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftil}$ sob a forma de uma massa castanha clara.

$$\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{20} = -27,5^{\circ} \quad (\text{c} = 1, \text{ metanol}):$$

- a partir de $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-}($ metilenodioxi)fenetil $\text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftalenol}$ e do cloreto de 3-furoilo obteve-se o cloridrato de $\text{[}1\text{R},2\text{R } \text{J-}(-)$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\text{[}2\text{-}L$ metil $\text{[}3,4\text{-metilenodioxi } \text{Jfenetil } \text{]amino } \text{Jetil } \text{J-2-naftil-3-furan-carboxilato}$ sob a forma de uma massa amarela clara, $\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{20} = -39,3^{\circ}$

(c = 1, metanol):

- a partir de $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol}$ e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridrato de metoxiacetato de $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo}$ p.f. 174-175°.

$[\alpha]\text{D}^{20} = -35^\circ$ (c = 1, metanol):

- a partir de $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol}$ e do cloreto de acetilo obteve-se o cloridrato de acetato $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa amarela clara, $[\alpha]\text{D}^{20} = -41^\circ$ (c = 1, metanol):

- a partir de $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol}$ e do cloreto de n-butirilo obteve-se o cloridrato do valerato $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-2-[2-(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa castanha clara, $[\alpha]\text{D}^{20} = -31,1^\circ$ (c=1,metanol):

- a partir de $\text{[1R,2R]}\text{-}(-)\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-[2-(fenetil)metilamino]}\text{ethyl}\text{-2-naftalenol}$ e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridrato de metoxiacetato

$\left[\alpha\right]_{D}^{20} = -37,8^{\circ}$ (c = 1, metanol):

- a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-} \text{[} 2-\text{]}(\text{p-metoxifenetil})\text{metilamino } \text{J} \text{etil } \text{J}-2\text{-naftalenol}$ e de cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridrato do metoxiacetato $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-} \text{[} 2-\text{]}(\text{p-metoxifenetil})\text{-metilamino } \text{J} \text{etil } \text{J}-1\text{-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa amarela clara $[\alpha]_D^{20} = -35,1^\circ$ ($c = 1$, metanol):
 - a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-2-\text{[} 2-\text{]} \text{etil } \text{[} 3,4\text{-(metylenodioxi)-fenetil } \text{J} \text{amino } \text{J} \text{etil } \text{J}-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol}$ e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridrato de metoxiacetato $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-2-\text{[} 2-\text{]} \text{etil } \text{[} 3,4\text{-(metylenodioxi)fenetil } \text{J}\text{-amino } \text{J} \text{etil } \text{J}-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa castanha clara, $[\alpha]_D^{20} = -22,0^\circ$ ($c = 1$, metanol):
 - a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-2-\text{[} 2-\text{]} \text{benzil } \text{[} 3,4\text{-(metylenodioxi)-fenetil } \text{J} \text{amino } \text{J} \text{etil } \text{J}-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftalenol}$ e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridrato de metoxiacetato $\text{[} 1R,2R \text{]}(-)-2-\text{[} 2-\text{]} \text{benzil } \text{[} 3,4\text{-(metylenodioxi)fenetil } \text{J}\text{-amino } \text{J} \text{etil } \text{J}-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa amarela clara, $[\alpha]_D^{20} = 32,4^\circ$ ($c = 1$, metanol):

- a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-iso}$
 $\text{propil-2-[} 2\text{-metil[} 3,4\text{-(etilenodioxi)fenetil]amino]etil} \text{]} -2\text{-naftalenol e de cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridra}$
 $\text{to do metoxiacetato } \text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-}$
 $\text{-isopropil-2-[} 2\text{-metil[} 3,4\text{-(etilenodioxi)fenetil]amino]etil} \text{]} -2\text{-naftilo sob a forma de uma massa castanha clara } [\alpha]^{20}_D =$
 $= -30,7^\circ \text{ (c = 1, metanol)} :$
- a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-2-[} 2\text{-[} 3-(3,4\text{-dimetoxifenil})\text{-pro}}$
 $\text{pil]amino]etil} \text{]} -6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-}$
 $\text{-2-naftalenol e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridra}$
 $\text{to de metoxiacetato } \text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-2-[} 2\text{-[} 3-(3,4\text{-dimetoxifenil})$
 $\text{propil]amino]etil} \text{]} -6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopro}$
 $\text{pil-2-naftilo sob a forma de uma espuma amarela clara } [\alpha]^{20}_D =$
 $= -30,5^\circ \text{ (c = 1, metanol) e}$
- a partir de $\text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-2-[} 2\text{-[} 4-(3,4\text{-dimetoxifenil})bu}$
 $\text{til]amino]etil} \text{]} -6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-}$
 $\text{-2-naftalenol e do cloreto de metoxiacetilo obteve-se o cloridra}$
 $\text{to de metoxiacetato } \text{[} 1R,2R \text{]} -(-)-2-[} 2\text{-[} 4-(3,4\text{-dimetoxifenil})$
 $\text{butil]amino]etil} \text{]} -6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopro}$
 $\text{pil-2-naftilo sob a forma de uma espuma castanha clara, } [\alpha]^{20}_D =$
 $= -27,5^\circ \text{ (c = 1, metanol)}.$

Exemplo 3

De um modo análogo ao descrito no exemplo 1, a partir de p-toluenossulfonato de $\text{[} 1\text{R},2\text{R} \text{]}-\text{(-)}\text{-2-}\text{[} 6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil} \text{]}-\text{J-tilo}$ e de N-metil-(2,5-difluoro-homoveratrilamina) obteve-se o naftalenol correspondente sob a forma de um óleo viscoso que se fez reagir directamente com cloreto de metoxiacetato para se obter o cloridrato de metoxiacetato $\text{[} 1\text{R},2\text{R} \text{]}-\text{(-)}\text{-}\text{[} 2\text{-}\text{[} 2\text{-}(2,5\text{-difluoro-3,4-dimetoxifenetil})\text{-metilamino} \text{]}-\text{J-tilo} \text{]}-\text{J-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma espuma castanha clara, $\text{[} \alpha \text{]}_{\text{D}}^{20} = -31,3^{\circ}$ ($c = 1$, metanol).

Exemplo 4

De um modo análogo ao descrito no exemplo 1, a partir de p-toluenossulfonato de $\text{[} 1\text{R},2\text{R} \text{]}-\text{(-)}\text{-2-}\text{[} 6\text{-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-hidroxi-1-isopropil-2-naftil} \text{]}-\text{J-tilo}$ e de N-metil-(2-fluoro-homoveratrilamina) obteve-se o naftalenol correspondente sob a forma de um óleo viscoso que se fez reagir directamente com cloreto de metoxiacetilo para se obter o cloridrato de metoxiacetato de $\text{[} 1\text{R},2\text{R} \text{]}-\text{(-)}\text{-2-}\text{[} 2\text{-}\text{[} (2\text{-fluoro-3,4-dimetoxifenetil})\text{-metilamino} \text{]}-\text{J-tilo} \text{]}-\text{J-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftilo}$ sob a forma de uma massa castanha clara; $\text{[} \alpha \text{]}_{\text{D}}^{20} = -31,8^{\circ}$ ($c = 1$, metanol).

Exemplo A

Comprimidos

Composição:

1)	Cloridrato do metoxiacetato de $\text{L}^1\text{R},\text{2R}\text{J}-(-)-$ -6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- L^2- - L metil $\text{L}^3,4-$ (methyleneodioxi)fenetil J amino J etil J-2-naftilo	75 mg
2)	Lactose em pó	135 mg
3)	Amido de milho branco	55 mg
4)	Povidona K 30	15 mg
5)	Amido de milho branco	15 mg
6)	Talco	3 mg
7)	Estearato de magnésio	2 mg
	Peso/comprimido	300 mg

Processo de preparação

Mistura-se bem 1,2,e 3. Em seguida humidifica-se com solução aquosa de 4 e amassa-se, granulando-se a massa resultante que se seca e peneira. Mistura-se o granulado com os ingredientes de 5 a 7 e comprime-se em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo BComprimidosComposição:

1)	Cloridrato de metoxiacetato de $\text{L}^1\text{R},\text{2R}\text{J}-$ -(-)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopro		
	pil-2- L metil L 3,4-(metilenodioxi)fe-		
	netil J amino J etil J -2-naftilo	75 mg	60 mg
2)	Lactose em pó	100 mg	100 mg
3)	Amido de milho	60 mg	60 mg
4)	Povidona K 30	5 mg	5 mg
5)	Amido de milho	15 mg	15 mg
6)	Carboximetil amido de sódio	5 mg	5 mg
7)	Talco	3 mg	3 mg
8)	Esterarato magnésio	2 mg	2 mg
	Peso/comprimido	265 mg	250 mg

Processo de preparação

Mistura-se intimamente os componentes de 1 a 3. Em seguida humidifica-se a mistura com uma solução aquosa de 4 e amassa-se, granulando-se a massa resultante, que se seca e peneira. O granulado é misturado com os componentes de 5 a 7 e comprimido em comprimidos de tamanho apropriado.

Exemplo C

Comprimidos

Composição:

1) Cloridrato de metoxiacetato [1R,2R]-(-)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-[2-(metil[3,4-(methyleneoxy)fenetil]amino)etil]-2-naftil	75 mg	90 mg
2) Lactose em pó	46 mg	46 mg
3) Celulose microcristalina	60 mg	60 mg
4) Povidona K 30	10 mg	10 mg
5) Carboximetilamida de sódio	4 mg	4 mg
6) Talco	3 mg	3 mg
7) Estearato de magnésio	<u>2 mg</u>	<u>2 mg</u>
Peso/comprimido	200 mg	215 mg

Processo de preparação:

Mistura-se intimamente os componentes de 1 a 3. Em seguida humidifica-se a mistura com uma solução aquosa d e 4 e amassa-se, granulando-se a massa resultante, que se seca e peneira. O granulado é misturado com os componentes de 5 a 7 e comprimido em comprimidos de tamanho apropriado.

Exemplo D

Cápsulas

Composição:

1)	Cloridrato de metoxiacetato [1R,2R]-(--)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-[2-metil[3,4-(metilenodioxi)fenetil]amino]etil]-2-naftil	75 mg
2)	Lactose cristalizada	100 mg
3)	Amido de milho branco	20 mg
4)	Talco	9 mg
5)	Estearato de magnésio	1 mg
	Peso/cápsula cheia	205 mg

Processo de preparação:

A substância activa misturou-se intimamente com a lactose. Em seguida misturou-se esta mistura com o amido de milho, o talco e o estearato de magnésio e encheram-se cápsulas de tamanho apropriado.

Exemplo E

Cápsulas

Composição:

1)	Cloridrato de metoxiacetato de $\left[1R,2R\right]-(-)-6$ -fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2- $\left[2\right]$ metil $\left[3,4-(\text{metilenodioxi})\right]$ fenetil $\left[\alpha\right]$ amino $\left[\beta\right]$ etil $\left[\gamma\right]$ -naftilo	75 mg
2)	Celulose microcristalina	100 mg
3)	Carboximetilamido de sódio	5 mg
4)	Talco	9 mg
5)	Estearato de magnésio	<u>1 mg</u>
	Peso/cápsula cheia	190 mg

Processo de preparação:

A substância activa misturou-se intimamente com a celulose. Em seguida misturou-se com o carboximetilamido de sódio, o talco e o estearato de magnésio e encheram-se cápsulas de tamanho apropriado.

Exemplo F

Solução injectável

Cloridrato de metoxiacetato [1R,2R](-)-		
-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-		
-[2-[metil[3,4-(metilenodioxi)fenetil]		
amino]etil]2-naftil	8	mg
Cloreto de sódio puro cristalizado	8,5	mg
Água para injectáveis	q.b	1 ml

Exemplo G

Quando os processos descritos nos exemplos A e F são seguidos, podem-se obter preparações de comprimidos, cápsulas e injectáveis a partir dos compostos identicamente preferidos e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

cloridrato de metoxiacetato [1R,2R](-)-2-[2-[3,4-dimetoxife
netil)metilamino]etil]6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-
-2-naftilo,

cloridrato de metoxiacetato [1R,2R](-)-6-fluoro-1,2,3,4-
-tetrahidro-2-[2-[(p-metoxifenetil)metilamino]etil]1-isopro
pil-2-naftilo,

cloridrato de metoxiacetato [1R,2R](-)-6-fluoro-1,2,3,4-te
trahidro-1-isopropil-2-[2-[metil[3,4-(etilenodioxi)fenetil] amino]etil]2-naftilo, |

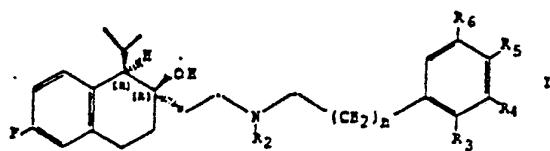
cloridrato de metoxiacetato [1R,2R](-)-2-[2-[3-(3,4-di
metoxifenil)propil]metilamino]etil]6-fluoro-1,2,3,4-tetrahi-

dro-1-isopropil-2-naftilo, e

cloridrato de metoxiacetato [$1R,2R$]-($-$)-2-[2 -[4 -(3,4-di
metoxifenil)butil]metilamino]etil [6 -fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-
-1-isopropil-2-naftilo.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um grupo alquilo inferior, alcoxi (inferior)-alquilo inferior, alquil(inferior)-tio-alquilo inferior ou furilo,

R_2 representa um grupo alquilo inferior, fenil-alquilo inferior ou ciclo-hexil-alquilo infe-

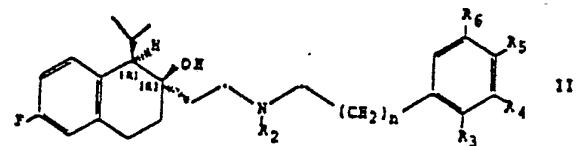
rior,

R_3 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de flúor,

R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi inferior ou representam, considerados conjuntamente, um grupo metilenodioxi, etilenodioxi ou etilenoxi, e

n representa um número inteiro de 1 a 3,

bem como dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e n têm os significados definidos antes,

com um agente de acilação capaz de fornecer um grupo alquil(inferior)-carbonilo, alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-carbonilo, alquil(inferior)-tio-alquil(inferior)-carbonilo ou furilcarbonilo e de se converter, eventualmente, o composto resultante num sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alcoxi(inferior)-alquilo inferior ou furilo, de preferência metoximetilo ou 2-furilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual n representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alquilo inferior, de preferência um grupo metilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi inferior, de preferência metoxi, ou representam, considerados conjuntamente, um grupo metilenodioxi, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo metoximetilo ou 2-furilo, R_2 representa um grupo metilo, R_3 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi ou, considerados conjuntamente, um grupo metilenodioxi e n representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de metoxiacetato de $\begin{smallmatrix} 1R,2R \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -(-)-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2- $\begin{smallmatrix} 2 \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ metil- $\begin{smallmatrix} 3,4 \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -(metilenodioxi)-fenetil $\begin{smallmatrix} \text{J} \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -amino $\begin{smallmatrix} \text{J} \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metociacetato de $\begin{smallmatrix} 1R,2R \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -(-)-2- $\begin{smallmatrix} 2 \\ \diagdown \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ -(3,4-dimetoxi-

fenetil)-metil-amino β -etil β -6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metoxiacetato de $\text{C}^{\text{1R},\text{2R}} \beta\text{-(--)}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{2-}}\text{(p-metoxifenetil)-metilamino } \beta\text{-etil } \beta\text{-1-isopropil-2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.}$

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metoxiacetato de $\text{C}^{\text{1R},\text{2R}} \beta\text{-(--)}\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{2-}}\text{ metil-}\text{C}^{\text{3,4-}}\text{(etilenodioxi)-fenetil } \beta\text{-metilamino } \beta\text{-etil } \beta\text{-2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentementemente substituídos.}$

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metoxiacetato de $\text{C}^{\text{1R},\text{2R}} \beta\text{-(--)}\text{-2-}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{3-(3,4-dimetoxifenil)-}}\text{propil } \beta\text{-metilamino } \beta\text{-etil } \beta\text{-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.}$

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metoxiacetato de $\text{C}^{\text{1R},\text{2R}} \beta\text{-(--)}\text{-2-}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{2-}}\text{C}^{\text{4-(3,4-}}$

-dimetoxifenil)-butil γ -metilamino γ -etil γ -6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isopropil-2-naftilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para utilização no controlo ou prevenção de situações de insuficiência cerebral ou na recuperação das funções cognitivas bem como na redução de resistência múltipla contra citostáticos no tratamento de tumores ou de resistência à cloroquina no tratamento da malária, caracterizado pelo facto de se converter em uma forma de dosagem galénica uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

15.- Método para o controlo ou para o tratamento de situações de insuficiência cerebral ou para a recuperação das funções cognitivas bem como para reduzir a resistência múltipla contra citostáticos no tratamento de tumores ou a resistência à cloroquina no tratamento da malária, caracterizado pelo facto de se administrar, diariamente, uma dose compreendida entre, aproximadamente, 25 e 150 mg de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 19 de Março de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

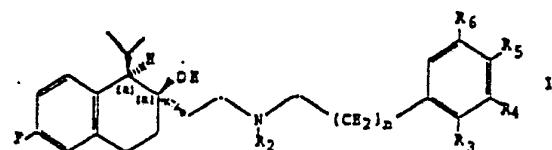
Org. Laranjeira

R E S U M O

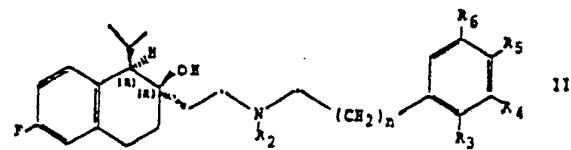
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TETRA-HIDRONAFTALENO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

QUE OS CONTÊM"

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



bem como dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um agente de acilação e em converter, eventualmente, o com-

posto resultante num sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos exibem uma acentuada capacidade para actuar contra a insuficiência cerebral ou para melhorar as funções cognitivas e também para reduzir a resistência múltipla contra citostáticos no tratamento de tumores ou a resistência à cloroquina no tratamento da malária.

Lisboa, 19 de Março de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Taylour