

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93.503

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

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados quino-
línicos e de composições farmacêuticas que os
contêm"

INVENTORES: René Imhof,
Hans Hermann Keller,

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

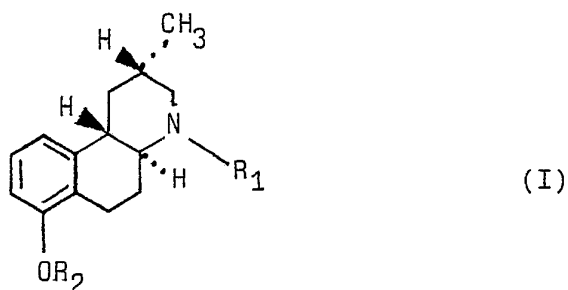
Suíça, 20 de Março de 1989, sob o Nº 1028/89

Suíça, 21 de Dezembro de 1989, sob o Nº 4593/89

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS E DE
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a derivados octa-hidro-
benzo[f]-quinolínicos. Em particular, diz respeito a octa-hidro-
benzo[f]quinolinas de fórmula geral:



na qual,

o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo
alquilo inferior comportando, eventualmente, um
substituente escolhido entre átomos de halogéneo
ou grupos hidroxí, alcoxi inferior, ciano, alcoxi
(inferior)-carbonilo, aminocarbonilo, benzoílo
substituído ou α -hidroxibenzilo substituído, al-
cenilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo

4

inferior, heteroarilalquilo inferior ou arilalquilo inferior comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos hidroxí, alcoxi inferior ou alquilo inferior e

o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoílo inferior,

sob a forma de racematos e de antípodas ópticos, assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

No âmbito da presente invenção, descobriu-se surpreendentemente, que os compostos de fórmula geral (I) possuem interessantes e valiosas propriedades farmacodinâmicas, sob o ponto de vista terapêutico, com baixa toxicidade. Assim, em animais de experiência pode mostrar-se que os compostos de fórmula geral (I) anteriores, assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, são agonistas selectivos dos receptores da dopamina actuando pré-sinapticamente.

Constituem o objecto da presente invenção os compostos de fórmula geral (I), assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico per se e como substâncias activas, sob o ponto de vista farmacêutico, os medicamentos que contêm um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; a preparação desses medicamentos e a utilização dos com-

postos de fórmula geral (I), assim como dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, no controlo ou prevenção de doenças ou na melhoria da saúde, especialmente no controlo ou prevenção de doenças do sistema nervoso central, particularmente no tratamento de perturbações psicóticas, tais como esquizofrenia crónica. Finalmente, é objecto da presente invenção um processo para a preparação dos compostos de fórmula geral (I) anteriores e dos seus sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, assim como dos compostos intermédios utilizados nesse processo.

A designação "alquilo inferior" utilizada na descrição presente - isoladamente ou em associação - significa resíduos hidrocarbonados saturados, de cadeia simples ou ramificada, com 1 a 8, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo e similares. A designação "alcoxi inferior" significa grupos éter alquilo inferior, em que "alquilo inferior" tem o significado anterior, tais como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi e similares. O termo "halogéneo" engloba os quatro halogéneos: flúor, cloro, bromo e iodo. A designação "benzoílo substituído" significa um resíduo benzoílico mono-substituído, de preferência na posição 4, por um átomo de halogéneo ou por grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior. De modo semelhante, a designação " α -hidroxibenzilo substituído" significa um resíduo α -hidroxibenzílico mono-substituído, de

preferência na posição 4, por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior. A designação "alcenilo inferior" significa resíduos hidrocarbonados não-saturados, de cadeia linear ou ramificada, com 2 a 8, de preferência 2 a 4 átomos de carbono, tais como grupos vinilo, alilo e similares. O termo "cicloalquilo" significa resíduos hidrocarbonados cíclicos, saturados, com 3 a 8, de preferência 3 a 6 átomos de carbono, tais como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e similares. O termo "heteroarilo" significa um resíduo hidrocarbonado, aromático, mono- ou bicíclico, em que um ou mais átomos de carbono é/são substituído(s) por átomos de azoto e/ou um átomo de oxigénio ou de enxofre, tal como os grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isoxalinilo e similares. A designação "arilalquilo inferior" significa grupos alquilo inferiores de cadeia linear ou ramificada, em que um ou mais átomos de hidrogénio é/são substituído(s) por grupos fenilo, tais como benzilo, difenilmetilo, tritilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo e similares. A designação "alcanoílo inferior" significa o resíduo ácido de um ácido alcanóico de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 8, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, tal como um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo e similares.

A expressão "sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" engloba sais de ácidos inorgânicos

e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido azótico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico e similares. Tais sais podem preparar-se facilmente, tendo em vista o estado da técnica e tendo em consideração a natureza do composto a ser convertido em um sal.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem átomos de carbono assimétricos nas posições 2, 4a e 10b, mas estão presentes na configuração relativa indicada pela fórmula geral (I), razão pela qual não estão presentes sob a forma de diastereómeros ou em misturas de diastereómeros, mas apenas na forma de racematos ou antípodas ópticos. A presente invenção engloba os racematos e os antípodas ópticos. Os racematos podem preparar-se de acordo com métodos usuais, por exemplo, mediante cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, cromatografia líquida de alta resolução, cristalização fraccionada e similares.

Os compostos preferidos de fórmula geral (I) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acetilo, de preferência um átomo de hidrogénio.

Ainda, compostos preferidos de fórmula geral (I) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, eventualmente, substituído por grupos hidroxí, ciano ou benzoílo substituído, cicloalquilo, cicloal-

quilalquilo ou arilalquilo inferior, eventualmente, substituído por um grupo hidroxí.

Os compostos, em que o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, o qual é, eventualmente, substituído por um grupo hidroxí, ciano ou 4-metoxibenzoílo, com o resíduo alquilo inferior sendo, de preferência, um grupo etilo, propilo ou isopropilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo ou 4-hidroxifenetilo, são especialmente preferidos.

Do que se referiu anteriormente, torna-se evidente que os compostos de fórmula geral (I), especialmente preferidos são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo etilo, propilo ou isopropilo, que são, eventualmente, substituídos por grupos hidroxí, ciano, 4-metoxibenzoílo, ciclopentilo, ciclopentiletilo ou 4-hidroxifenetilo, e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio.

Compostos de fórmula geral (I), totalmente e especialmente preferidos, são:

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-(4-hidroxifenetil)-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxí-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-etanol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-butironitrilo,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-isopropil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-etil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-[1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolin-4-ilo]-4'-metoxibutirofenona,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

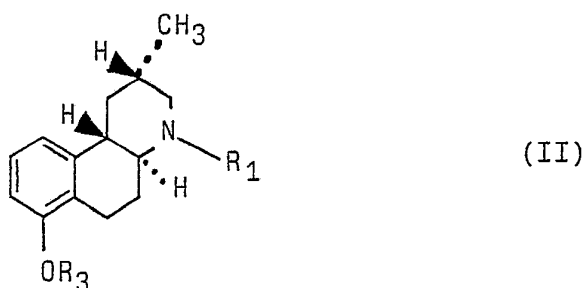
(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol,

(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-etanol e

(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol.

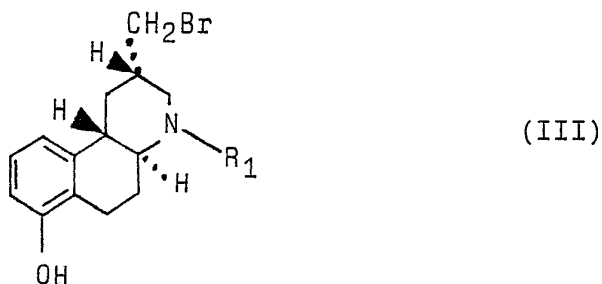
Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem preparar-se, de acordo com a presente invenção, do seguinte modo:

a) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, mediante clivagem do grupo éter em um composto de fórmula geral



na qual o símbolo R_3 representa um grupo alquilo inferior e o símbolo R_1 tem o significado, definido antes, ou

b) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, por meio da desalogenação, em condições redutoras, de um composto de fórmula geral



na qual o símbolo R_1 tem o significado, definido antes, ou

c) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior, que é, eventualmente, substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxil, alcoxi inferior, ciano, alcoxi(inferior)-carbonilo, amino-carbonilo, benzoílo substituído ou α -hidroxibenzilo substituído, alcenilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior ou arilalquilo inferior, que é, eventualmente, substituído por um átomo de halogéneo ou por um grupo hidroxil, alcoxi inferior ou alquilo inferior, e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, mediante substituição apropriada de um composto de fórmula geral (I), na qual os símbolos R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, ou

d) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um grupo alcenoílo inferior, por meio da O-acilação de um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, ou

e) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior, que é substituído por um grupo hidroxil ou α -hidroxibenzilo substituído e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, mediante redução de um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior, que é substituído por um grupo alcoxi(inferior)-carbonilo ou benzoílo substituído e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, ou

f) para a preparação de compostos de fórmula geral (I), na qual os símbolos R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, mediante desbenzilação de um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo benzilo e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, e

g) eventualmente, mediante separação de um racemato resultante nos antípodos ópticos, e/ou

h) eventualmente, mediante conversão de um composto resultante em um sal de adição de ácido, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A clivagem do grupo éter de um composto de fórmula geral (II), de acordo com a variante do processo a) efectua-se de acordo com métodos conhecidos per se. Assim, a clivagem do grupo éter pode efectuar-se, por exemplo, com ácido bromídrico, a uma temperatura compreendida entre cerca de 50°C e a temperatura de refluxo, de preferência à temperatura de refluxo, ou com tribrometo de fósforo no seio de um dissolvente orgânico que seja inerte, sob as condições da reacção, a uma temperatura compreendida entre cerca de -10°C e a temperatura ambiente, de preferência à temperatura ambiente.

Os dissolventes orgânicos apropriados são os hidrocarbonetos clorados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono e éteres, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano e similares. O cloreto de metileno é o

dissolvente preferido. Deve notar-se que nesta reacção, o grupo éter presente no substituinte de R_1 poderá ser clivado, também.

A desalogenação, em condições redutoras, de um composto de fórmula geral (III), de acordo com a variante b) do processo, efectua-se também de um modo conhecido, com hidrogénio na presença de um catalisador apropriado, por exemplo, paládio ou níquel de Raney. Esta fase da reacção efectua-se, convenientemente, na presença de um dissolvente orgânico, inerte, ou de uma mistura de dissolventes. Os dissolventes apropriados são os álcoois, tais como metanol, etanol ou butanol, os hidrocarbonetos, tais como hexano, benzeno, tolueno ou xileno, os éteres, tais como éter dietílico, tetrahydrofurano ou dioxano, os ácidos alcanóicos, tais como ácido acético, e similares. A reacção efectua-se, de preferência, a uma temperatura compreendida entre cerca da temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reaccional, de preferência a temperatura ambiente. A pressão não é crítica, pelo que por razões de conveniência, a reacção se efectua à pressão atmosférica.

A conversão de um composto de fórmula geral (I), em que os símbolos R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, em um correspondente composto N-substituído, de acordo com a variante c) do processo, efectua-se também de acordo com métodos conhecidos per se. Assim, por exemplo, um composto de fórmula geral (I), na qual os símbolos R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, pode reagir com um halogeneto apropriado na

presença de um agente ácido de ligação no seio de um dissolvente orgânico, que seja inerte, sob as condições reaccionais. Os agentes ácidos de ligação apropriados são as bases, como as aminas terciárias, por exemplo, trietilamina ou etildiisopropilamina, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio e similares. Exemplos de dissolventes apropriados são: etilmetilcetona, acetona, cloreto de metileno, metanol e similares. A reacção efectua-se, convenientemente, a uma temperatura compreendida entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura reaccional, de preferência à temperatura de refluxo.

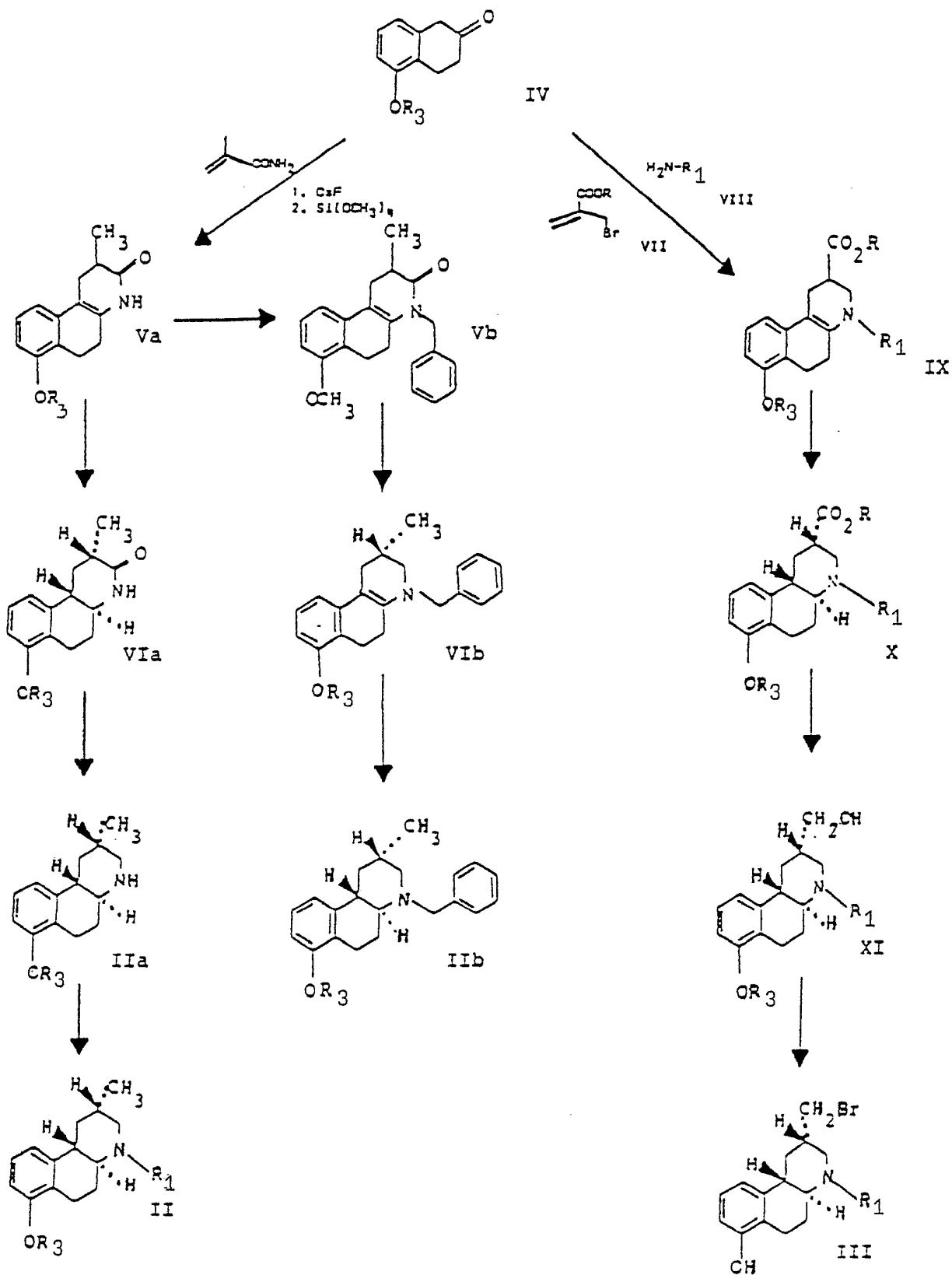
A reacção de um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, com um agente alcanóilante, de acordo com a variante d) do processo, efectua-se também, de acordo com métodos conhecidos per se. Os agentes alcanóilantes apropriados são os anidridos e os halogenetos de ácido alcanólico inferior, de preferência cloretos. A reacção efectua-se no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura de dissolventes que seja inerte, sob as condições reaccionais, a uma temperatura compreendida entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura reaccional, de preferência próxima da temperatura ambiente. Os dissolventes apropriados são os hidrocarbonetos aromáticos, tal como tolueno, hidrocarbonetos clorados, tal como cloreto de metileno, acetonitrilo e similares. A reacção pode efectuar-se na presença ou ausência de um agente de fixação de ácido, tal como carbonato de sódio ou de potássio, piridina, trietilamina e similares.

A redução de um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo alquilo inferior, que é substituído por um grupo alcoxi(inferior)-carbonilo ou um grupo benzoílo substituído, de acordo com a variante e) do processo, efectua-se também de acordo com métodos conhecidos per se. Assim, o composto inicial reage, convenientemente, com um complexo de hidreto metálico, tal como hidreto de alumínio e lítio ou boro-hidreto de sódio e similares, no seio de um dissolvente orgânico que seja inerte, sob as condições reaccionais. As condições reaccionais dependem do hidreto metálico complexo que se utiliza. Assim, por exemplo, quando se utiliza o hidreto de alumínio e lítio, a reacção efectua-se vantajosamente, no seio de um dissolvente, tal como éter dietílico ou tetrahydrofurano, à temperatura de refluxo, enquanto a redução com boro-hidreto de sódio efectua-se vantajosamente no seio de um dissolvente, tal como metanol ou etanol e similares, próximo da temperatura ambiente.

A desbenzilação de acordo com a variante f) do processo, efectua-se também de acordo com métodos conhecidos per se. Convenientemente, a desbenzilação efectua-se por meio de hidrogenólise com hidrogénio, na presença de um catalisador, tal como paládio, próximo da temperatura ambiente e à pressão atmosférica.

Os compostos iniciais de fórmulas gerais (II) e (III) são novos e são, também, objecto da presente invenção. Estes compostos podem preparar-se de acordo com métodos conhecidos per se, tais como os indicados a seguir, no Esquema I.

Esquema I



R: alquilo inferior

Para a preparação de compostos iniciais de fórmula geral (II), uma 2-tetralona de fórmula geral (IV) reage, em primeiro lugar, com metacrilamida e fluoreto de cézio e, depois, com tetrametoxisilano. As reacções podem efectuar-se, convenientemente, no seio de um dissolvente orgânico, inerte, tal como éter tert-butilmetílico e similares, a uma temperatura compreendida entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Nas duas fases seguintes da reacção, um composto de fórmula geral (Va) obtido, pode ser reduzido para um composto de fórmula geral (IIa) sem purificação de um composto de fórmula geral (VIa), formado como composto intermédio. A primeira redução para um composto de fórmula geral (VIa) pode efectuar-se no seio de um dissolvente orgânico, que seja inerte sob as condições reaccionais, tal como cloreto de metileno e similares, com trietilsilano/ácido trifluoroacético, próximo da temperatura ambiente, enquanto a segunda redução para um composto de fórmula geral (IIa) efectua-se no seio de um dissolvente orgânico que seja inerte, sob as condições reaccionais, tal como tetrahydrofurano e similares, com hidreto de alumínio e lítio, à temperatura de refluxo.

Um composto de fórmula geral (IIa) obtido pode ser convertido, depois, em um composto N-substituído correspondente, de fórmula geral (II), sob as condições reaccionais descritas na variante c) do processo.

Como alternativa, obtido um composto de fórmula geral (Va), este pode ser convertido com cloreto de benzilo, sob as condições reaccionais descritas na variante c) do processo em um composto de fórmula geral (Vb), o qual, depois, também em duas fases reaccionais, nomeadamente, uma primeira redução com hidreto de alumínio e lítio no seio de um dissolvente, tal como tetra-hidrofurano e similares, à temperatura de refluxo, e uma segunda redução com cianoboro-hidreto de sódio em uma mistura de dissolvente, tal como tetra-hidrofurano/acetonitrilo ou tetra-hidrofurano/etanol, à temperatura ambiente, sob condições de redução ácida, pode ser reduzido para um composto de fórmula geral (IIb), pelo que aqui a purificação de um composto formado, como composto intermédio, de fórmula geral (VIb) não é necessária, também.

Para a preparação de um composto de fórmula geral (III), uma 2-tetralona de fórmula geral (IV) pode reagir com uma amina de fórmula geral (VIII) e com 2-bromometil)-acrilato de alquilo de fórmula geral (VII) para se obter um composto de fórmula geral (IX). A reacção efectua-se, de preferência, no seio de um dissolvente orgânico, inerte, tal como um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, à temperatura de refluxo, pelo que a água formada é, convenientemente, recolhida com um separador de água.

Um composto de fórmula geral (IX), obtido desta maneira, pode ser reduzido depois para um composto de fórmula geral (X)

com cianoboro-hidreto de sódio, de preferência, em um álcool que corresponda ao álcool componente do 2-(bromometil)-acrilato de alquilo.

A redução de um composto de fórmula geral (X) obtido com hidreto de alumínio e lítio no seio de um dissolvente orgânico inerte, tal como um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano, de preferência à temperatura ambiente, origina um composto de fórmula geral (XI).

Fazendo reagir um composto de fórmula geral (XI) com ácido bromídrico, sob as condições reaccionais indicadas na variante a) do processo, obtém-se um composto de fórmula geral (III), pelo que sob estas condições reaccionais, o grupo hidroximetilo na posição 2 é, simultaneamente, bromado.

No que respeita às condições reaccionais exactas para os processos de preparação dos compostos iniciais descritos antes, veja-se a secção experimental.

Os compostos de fórmulas gerais (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (IX), (X) e (XI) são igualmente novos, e são objecto da presente invenção. Os compostos de fórmula geral (IV) são conhecidos ou podem obter-se por analogia com a preparação de compostos conhecidos.

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais de adição

de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são activos como agonistas selectivos dos receptores da dopamina actuando pré-sinapticamente e são apropriados para o controlo ou prevenção de doenças do sistema nervoso central, especialmente para o controlo ou prevenção de perturbações psicóticas, tais como a esquizofrenia crónica.

A actividade dos agonistas dos receptores da dopamina pode mostrar-se experimentalmente por meio de testes descritos a seguir:

A) Determinação da libertação de dopamina, induzida por KCl, a partir de cortes do tecido cerebral

Neste método in vitro, descrito por H. H. Keller e M. Da Prada, em European Journal of Pharmacology, 119, (1985), 247-250, cortes de tecido cerebral (estriado), isolado, de ratos machos, não tratados, com um peso corporal de 190-210 g, (Füllinsdorfer Albino, SPF), são pré-incubados com dopamina marcada com trício. Depois, são superfundidos em pequenas câmaras, à temperatura de 37°C, com um tampão fisiológico e mede-se a radioactividade libertada espontaneamente, assim como a radioactividade que se liberta por indução da despolarização do cloreto de potássio, sendo ambas as radioactividades libertas no meio da superfusão. A inibição da libertação da dopamina por meio dos agonistas da dopamina, que actuando pré-sinapticamente, a serem testados, foi determinada indirectamente em experiências de in-

teracção, isto é, por meio da inibição do aumento da libertação de dopamina induzida por cloreto de potássio, efectuada pela molindona, um antagonista da dopamina que actua pré-sinapticamente. No que respeita a este método e à sua aplicação aos agonistas da dopamina, ver H. H. Keller et al., Lisuride and Other Dopamine agonists, New York, Raven Press, 1983, páginas 79-87.

B) Determinação do efeito dos agonistas da dopamina no conteúdo do ácido homovanílico, no cérebro de ratos

Dissolve-se ou suspende-se o composto do teste, dependendo da sua solubilidade na água, em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (10 ml por Kg + 2 gotas de Tween 80) e administra-se com a ajuda de uma sonda, a ratos machos possuindo um peso corporal de 140-170 g (Füllindsdorfer Albino, SPF). Passadas 2 horas, decapitam-se os animais com o mínimo de violência ("stress"), sem narcose, e congela-se intensamente o seu cérebro inteiro, à temperatura de -80°C . Os animais de controlo recebem, apenas, o dissolvente.

Determina-se o ácido homovanílico (juntamente com dopamina, ácido 3,4-di-hidroxifenilacético, noradrenalina, 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol, 5-hidroxitriptamina (serotonina) e ácido 5-hidroxiindolacético) por meio de HPLC (cromatografia líquida de alta resolução) e detecção electroquímica, de acordo com o método descrito por M. Da Prada et al. em Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 248 (1989) 400-414.

Os resultados obtidos nestes dois testes estão compilados no Quadro seguinte:

Composto	Inibição da libertação de dopamina induzida por KCl em secções de tecido estriado dos ratos FSC (nMole)	Diminuição do conteúdo de ácido homovanílico no cérebro de ratos FSD (mg/Kg p. o.)
A	30	0,3
B	30	0,3
C	< 1	0,01
D	< 10	0,1
E	< 10	0,1
F	100	1,0
G	100	0,3

FSC: primeira concentração significativa

FSD: primeira dosagem significativa

A: rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propil-benzo[f]quinolin-7-ol

- B: (-)-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propil-benzo[f]quinolin-7-ol
- C: rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-4-isopropil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol
- D: rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol
- E: (-)-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol
- F: rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-etanol
- G: (-)-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-etanol

Os compostos de fórmula geral (I), assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem utilizar-se como medicamentos, por exemplo, sob a forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem administrar-se por via entérica, de preferência por via oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina mole e gelatina dura, soluções, emulsões ou suspensões, ou por via rectal, por exemplo, sob a forma de supositórios. A administração pode, porém, efectuar-se também, por via parenteral, tal como as vias intramusculares ou intravenosa, por exemplo, sob a forma de soluções injectáveis.

Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura, os compostos de fórmula geral (I), assim como os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem preparar-se com excipientes orgânicos ou inorgânicos, inertes sob o ponto de vista farmacêutico. Lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais, etc. podem utilizar-se, por exemplo, como excipientes para comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura.

Os excipientes apropriados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, políois líquidos e semi-sólidos, etc.

Excipientes apropriados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, políois, sacarose, açúcar invertido, glucose, etc.

Excipientes apropriados para soluções injectáveis são, por exemplo, água, álcoois, políois, glicerol, óleos vegetais, etc.

Excipientes apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, políois líquidos ou semi-líquidos, etc.

Além disto, as composições farmacêuticas podem conter agentes preservantes, agentes solubilizantes, substâncias para aumen-

tar a viscosidade, agentes estabilizantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes, agentes para corrigir o sabor, agentes corantes, agentes edulcorantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento, ou anti-oxidantes. Podem conter, também, outras substâncias válidas, sob o ponto de vista terapêutico.

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral (I), assim como os seus sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem utilizar-se no controlo ou na prevenção de perturbações psicóticas, especialmente na esquizofrenia crónica. A dosagem pode variar dentro de largos limites e deverá, naturalmente, adaptar-se às necessidades individuais de cada caso particular. Em geral, deverá ser suficiente, no caso da administração oral, uma dose diária de cerca de 10 mg a 500 mg, de preferência cerca de 20 mg a 300 mg, e no caso da administração parenteral uma dose diária de 1 mg a 50 mg, de preferência, 2 mg a 25 mg, distribuídos em uma ou mais doses individuais, embora o limite superior conveniente, mencionado, possa ser excedido também, quando necessário. Usualmente, as crianças recebem metade da dosagem dos adultos.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção, mas não a limitam, de modo nenhum. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

Exemplo 1

Aquecem-se sob refluxo, 6,0 g (21,9 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 240 ml de ácido bromídrico a 48%, com agitação, em uma atmosfera de árgon, durante 1 1/2 hora. Após arrefecimento, destila-se o excesso de ácido bromídrico sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extração da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporam-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 500 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 100 ml, cristalizam 5,56 g (86%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 264⁰-267⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propil-7-metoxibenzo[f]quinolina utilizada como composto inicial foi preparada do seguinte modo:

a) Tratam-se 100 g (0,568 mole) de 5-metoxi-2-tetralona (J. Chem. Soc. 1855 (1949), Cornforth e Robinson) em 500 ml de éter t-butilmetílico, com 53 g (0,642 mole) de metacrilamida e 85 g

(0,568 mole) de fluoreto de cézio. Subsequentemente, adicionam-se gota a gota, 85 ml (0,568 mole) de tetrametoxisilano, à temperatura de 20°C dentro de 30 minutos. Após aquecimento sob refluxo, durante 1 hora, arrefece-se a mistura e verte-se em 5 litros de água. A extracção com um total de 6 litros de cloreto de metileno origina 125,5 g de cristais avermelhados que são recristalizados com cloreto de metileno/acetato de etilo, pelo que se obtêm 113,3 g (82%) de rac-1,2,5,6-tetra-hidro-2-metil-7-metoxi/[f]quinolin-3(4H)-ona, sob a forma de cristais brancos; p. f.: 180°-181°C.

b) Dissolvem-se 113,3 g (0,465 mole) de rac-1,2,5,6-tetra-hidro-2-metil-7-metoxi/[f]quinolin-3(4H)-ona em 1,4 litros de cloreto de metileno e tratam-se, à temperatura de 20°C, com 222,5 ml (1,4 moles) de trietilsilano. Subsequentemente, arrefece-se a mistura à temperatura de 5°C e adicionam-se, gota a gota, 555 ml de ácido trifluoroacético, a esta temperatura. Agita-se a solução límpida obtida, à temperatura de 20°C, durante 63 horas e depois verte-se em 0,5 litro de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e ajusta-se para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio a 28%. A extracção com cloreto de metileno origina 114,9 g de um resíduo cristalino que se recristaliza em cloreto de metileno/etanol/metanol, obtendo-se 101,1 g (89%) de rac-1,2,4a α ,5,6,10b β -hexahidro-2 α -metil-7-metoxibenzo/[f]quinolin-3(4H)-ona, sob a forma de cristais brancos; p. f.: 248°-250°C.

c) Adicionam-se, gota a gota, 55,4 g (0,226 mole) de rac-1,2,4a α ,5,6,10b β -hexa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolin-3(4H)-ona a uma suspensão de 17,2 g (0,452 mole) de cloreto de alumínio e lítio em 2 litros de tetrahidrofurano e, subsequentemente, agita-se sob refluxo, durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura de 5°C, hidrolisa-se a mistura com 250 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, depois adicionam-se 500 ml de acetato de etilo e filtra-se a mistura sobre terra silicosa. Partilha-se o filtrado entre acetato de etilo e água e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida. Ferve-se o resíduo (53,5 g) em 300 ml de éter dietílico, filtra-se e dilui-se o filtrado com 225 ml de *n*-hexano. Após concentração desta solução para 175 ml, efectua-se a cristalização em um refrigerador à temperatura de 4°C. Deste modo, obtêm-se 28,5 g (54%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,-10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina, sob a forma de cristais brancos; p. F.: 81°C-83°C.

d) A uma solução de 52 g (22,6 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 80 ml de cloreto de metileno, adicionam-se em primeiro lugar, 4,6 ml de trietilamina e, depois, 2,3 ml (25,9 moles) de cloreto de propionilo em 15 ml de cloreto de metileno. Depois, agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C, durante 5 horas sob atmosfera de árgon. Subsequentemente, partilha-se a mistura entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno, seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio

anidro e destilam-se os componentes voláteis, sob pressão reduzida. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica com cloreto de metileno, o qual contém 2% de metanol, como eluente. Dissolvem-se 6,8 g do componente principal em 60 ml de tetra-hidrofurano anidro e adiciona-se, gota a gota, durante 30 minutos, a uma suspensão de 1,8 g de hidreto de alumínio e lítio em 100 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 20⁰ a 34⁰C. Subsequentemente, aquece-se a mistura à temperatura de refluxo durante 1 hora e, depois, arrefece-se e hidrolisa-se com 20 ml duma solução saturada de cloreto de amónio. Após a adição de 50 ml de acetato de etilo, agita-se a mistura à temperatura de 20⁰C, durante mais 15 minutos e, finalmente, filtra-se sobre terra silicosa. Partilha-se o filtrado entre acetato de etilo e água, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida. Deste modo, obtêm-se 6,0 g (98%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propil-7-metoxibenzo[f]quinolina, sob a forma de um óleo amarelado que se utiliza, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 2

Aquecem-se sob refluxo, 3,9 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2,2-dimetilpropil)-7-metoxibenzo[f]quinolina em 150 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, em uma atmosfera de árgon durante 1 hora. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e

uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporam-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 150 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 75 ml, cristalizam-se 3,7 g (87%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2,2-dimetilpropil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 268^o-271^oC.

A rac-1,2,3,4,4a α -5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2,2-dimetilpropil)-7-metoxibenzo[f]quinolina utilizada como composto inicial obtém-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 1d) por meio da reacção de rac-1,2,3,4,4a α -5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com cloreto de pivaloílo e, depois, redução com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 3

Aquecem-se sob refluxo, 3,6 g (12,5 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-butyl-7-metoxibenzo[f]quinolina em 150 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 1 hora. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida, e par-

tilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporam-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 150 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 75 ml, cristalizam 3,5 g (90%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α -5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-butilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 250⁰-254⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α -5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-butil-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 1d), por meio da reacção de rac-1,2,3,4,4a α -5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com cloreto de butirílo e, depois, redução com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se directamente na fase seguinte.

Exemplo 4

Aquecem-se sob refluxo, 3,2 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 150 ml de ácido bromídrico (48%) com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 1 1/2 hora.

Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 150 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 50 ml, cristalizam 2,9 g (83%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-metilbenzo-
[f]quinolin-7-ol; p. f.: 275⁰-278⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-metil-7-metoxibenzo-
[f]quinolina, utilizada como composto inicial prepara-se a partir de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo-
[f]quinolina mediante metilação redutora com uma mistura de formaldeído e ácido fórmico (1:2), à temperatura de 100⁰C (2 horas) e utiliza-se directamente na fase seguinte.

Exemplo 5

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 1,9 g (6,5 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilo-4-(3-hidroxipropil)-7-metoxibenzo-
[f]quinolina em 100 ml de ácido bromídrico

(48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 2 horas. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 50 ml de metanol, filtra-se e trata-se com 50 ml de acetato de etilo. Mediante concentração da solução até um volume de 25 ml, cristalizam 1,65 g (61%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(3-bromopropil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 248^o-251^oC.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(3-hidroxipropil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, prepara-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 30, por meio da reacção de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com acrilato de metilo e, depois, redução com hidreto de alumínio e lítio, como se descreve no Exemplo 33, e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 6

Aquecem-se sob refluxo, 2,7 g (6,8 mmoles) de rac-[1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolin-4-ilo]-4'-fluoro-buti-rofenona em 400 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 5 horas. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de

hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reu-nem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 10 ml de etanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hi-drogénio em etanol. Mediante adição de 30 ml de acetato de etilo, cristalizam-se 2,05 g (62%) de cloridrato de rac-[1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxibenzo[f]quinolin-4-ilo]-4'-fluoro-butirofenona; p. f.: 170^o-172^oC.

A rac-[1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-meto-xibenzo[f]quinolin-4-ilo]-4'-fluoro-butirofenona, utilizada como composto inicial, prepara-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 31, mediante reacção de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e 4-cloro-4'-fluoro-butirofenona e utiliza-se directamente na fase seguinte.

Exemplo 7

Aquecem-se sob refluxo, 7,1 g (19,1 mmoles) de rac-1,2,3, 4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-clorofenetil)-7-me-toxibenzo[f]quinolina em 400 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação sob atmosfera de árgon, durante 1 hora. Após arrefeci-mento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão re-duzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se, a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de

sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extração da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extratos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 200 ml de etanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 50 ml, cristalizam 5,9 g (79%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-clorofenetil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 264⁰-266⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-clorofenetil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se a partir da rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e do ácido 4-clorofenilacético mediante acilação (ver Synthesis (1983), p. 1013) utilizando-se borano-trimetilamina em xileno e, depois, redução da amida formada como composto intermédio, com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se directamente na fase seguinte.

Exemplo 8

Aquecem-se sob refluxo, 3,6 g (10,6 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-[2-(2-tienil)-etil]-7-metoxibenzo[f]quinolina em 400 ml de ácido bromídrico (48%), sob atmosfera de árgon, durante 2 horas. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução

saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 200 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante adição de 50 ml de acetato de etilo e concentração até um volume de 40 ml, cristalizam 1,95 g (51%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-[2-(2-tienil)-etil]-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 276⁰-279⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-[2-(2-tienil)-etil]-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se a partir da rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e do ácido tiofeno-2-acético por meio de acilação (ver Synthesis (1983), 1013) utilizando-se borano-trimetilamina em xileno e redução subsequente da amida formada, como composto intermédio, com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 9

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 4,2 g (12 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metilfenetil)-7-metoxibenzo[f]quinolina em 250 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 4 horas.

Após arrefecimento, destila-se o resíduo bromídrico em excesso, sob pressão reduzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 100 ml de etanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 50 ml, cristalizam 3,4 g (76%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metilfenetil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 285⁰-288⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metilfenetil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se a partir da rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e do ácido p-tolilacético por meio de acilação (ver Synthesis (1983) 1013), utilizando-se borano-trimetilamina em xileno e redução subsequente da amida formada, como composto intermédio, com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 10

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 4,25 g (11,6 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metoxi-

fenetil)-7-metoxibenzo[f]quinolina em 250 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 1 1/2 hora. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se, sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 100 ml de etanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 50 ml, cristalizam 3,3 g (76%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-hidroxifenetil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 304⁰-308⁰C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metoxifenetil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se a partir de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e do ácido p-metoxifenilacético por meio de acilação (ver Synthesis (1983) 1013), utilizando-se borano-trimetilamina em xileno e redução subsequente da amida formada, como composto intermédio, com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 11

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 3,55 g (12 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2-metoxietil)-7-metoxibenzo[f]quinolina em 140 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 1/2 hora. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reu-nem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magné-sio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 50 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com clo-reto de hidrogénio em etanol. Com a adição de 2 ml de cloreto de hidrogénio em etanol (6N), cristalizam 1,8 g (50%) do clori-drato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hi-droxibenzo[f]quinolina-4-etanol; p. f.: 252°-253°C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2-metoxietil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como compos-to inicial, obtém-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 1d) por meio da reacção da rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com cloreto de metoxiace-tilo e, redução subsequente com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 12

Agitam-se, sob atmosfera de árgon, 1,45 g (3,6 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-indol-3-ilbutil)-7-metoxibenzo[f]quinolina em 35 ml de cloreto de metileno, com 1,1 ml de tribrometo de boro, à temperatura de -10°C, durante 1 hora e à temperatura de 10°C a 15°C, durante 1 hora. Depois, adicionam-se, gota a gota, 30 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N e agita-se a mistura à temperatura de 20°C, durante mais 15 minutos. Depois, ajusta-se a fase aquosa para pH 8 com uma solução saturada de cloreto de amónio e separa-se a fase orgânica. Após duas vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 10 ml de etanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Com a adição de 2 ml de cloreto de hidrogénio em etanol (6N), cristalizam 0,85 g (55%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-indol-3-ilbutil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 158°C-163°C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-indol-3-ilbutil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, prepara-se a partir de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina e do ácido 4-(3-indolil)butírico por meio de acilação (ver Synthesis (1983) 1013) utilizando-se borano-trimetilamina em xileno e redução

subsequente da amida formada, como composto intermédio, com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 13

Adicionam-se 1,05 ml de tribrometo de boro em 10 ml de cloreto de metileno a uma solução de 0,9 g (3,3 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-alil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 15 ml de cloreto de metileno e agita-se a mistura à temperatura de 20°C durante 2 horas.

Subsequentemente, adicionam-se, gota a gota, 16 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N, à temperatura de 0°C, e agita-se a mistura à temperatura de 20°C durante mais 15 minutos. Ajusta-se a solução hidrolisada para pH 8-9 com cloreto de amónio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio e evapora-se. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol (98:2) origina 0,65 g de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-alil-7-hidroxibenzo[f]quinolina que se converte com cloreto de hidrogénio no cloridrato com o rendimento de 0,66 g (68%); p. f.: 267°-270°C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-alil-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, obtém-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 1d) por

meio da reacção de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com cloreto de acrilóilo e redução subsequente com hidreto de alumínio e lítio e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 14

Adicionam-se 3,75 ml de tribrometo de boro em 30 ml de cloreto de metileno a uma solução de 3,9 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina-4-butironitrilo em 40 ml de cloreto de metileno, à temperatura de -10°C, e agita-se a mistura à temperatura de 20°C durante 16 horas. Subsequentemente, adicionam-se, gota a gota, 80 ml duma solução de hidróxido de sódio 2N, à temperatura de 0°C, e agita-se a mistura à temperatura de 20°C durante mais 30 minutos. Ajusta-se a solução hidrolisada para pH 8-9 com uma solução de cloreto de amónio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio e evapora-se. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol (99:1) origina 2,65 g de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxibenzo[f]quinolina-4-butironitrilo que se converte com cloreto de hidrogénio no cloridrato com o rendimento de 2,24 g (54%); p. f.: 255°-257°C.

O rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina-4-butironitrilo, utilizado como composto

inicial, prepara-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 31, por meio da reacção de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina com 4-bromobutironitrilo e utiliza-se, directamente, na fase seguinte.

Exemplo 15

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 3 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, durante 113 horas, com 5,6 ml (52 mmoles) de brometo de ciclopentilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Destilam-se, depois, os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica, sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol (98:2, v/v)).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (3,15 g) em 120 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 2,7 g de base cristalina, com ponto de fusão: 199⁰-202⁰C. Este produto converte-se, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm

2,5 g (65%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-ciclopentilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: > 310°C.

Exemplo 16

Aquecem-se à temperatura de refluxo, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, durante 113 horas, com 5,0 ml (52 mmoles) de brometo de isopropilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol 97:3).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (2,8 g) em 170 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 2,6 g de base cristalina que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 2,94 g (66%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-isopropilbenzo[f]quinolin-7-ol;

p. f.: $>305^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 17

Aquecem-se à temperatura de refluxo, durante 20 horas, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, com 2,8 ml (26 mmoles) de cloreto de 3-ciclo-hexilpropilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol 99:1).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (4,7 g) em 180 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 150 ml de metanol quente, ferve-se com carvão activo e filtra-se sobre terra siliciosa. Após concentração, sob pressão reduzida, em um volume de 70 ml, cristalizam 3,2 g (58%) de bromidrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(3-ciclo-hexilpropil)benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 256° - 257°C .

Exemplo 18

Aquecem-se à temperatura de refluxo, durante 20 horas, 2,3 g

(10 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, com 4,0 g (20 mmoles) de brometo de 3-fenilpropilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio.

Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol 99:1).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (4,35 g) em 200 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 3,15 g de base cristalina que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 3,19 g (86%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(3-fenilpropil)-benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 264^o-270^oC.

Exemplo 19

Aquecem-se à temperatura de refluxo, durante 20 horas, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -

-metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, com 5 g (26 mmoles) de brometo de 2-ciclo-hexiletilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio.

Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol 98:2).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (3,65 g) em 200 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 3,4 g da base que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 2,9 g (57%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2-ciclo-hexiletil)benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 278^o-280^oC.

Exemplo 20

Aquecem-se sob refluxo, durante 20 horas, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, com 6,53 g (26 mmoles)

de 4-cloro-1-(4-t-butilfenil)-1-butanona (95%), 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (acetato de etilo/n-hexano 1:1).

Dissolve-se o principal componente da cromatografia (4,2 g) em 300 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 3 1/2 horas. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 3,95 g da base que se converte em 100 ml de acetato de etilo, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 2,75 g (46%) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4'-t-butil-4-fenil-4-oxobutil)benzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 170°-172°C.

Exemplo 21

Aquecem-se sob refluxo, durante 120 horas, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de dimetilformamida, com 6,3 ml (52 mmoles) de brometo de ciclohexilo, 3,6 g de carbonato de potás-

sio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica (em primeiro lugar, acetato de etilo/n-hexano a 1:3, depois acetato de etilo).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (1,5 g) em 100 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 2 horas. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 1,3 g da base que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 0,95 g (22%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-ciclo-hexilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: > 305°C.

Exemplo 22

Aquecem-se à temperatura de 150°C, numa autoclave, durante 5 dias, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 100 ml de metilacetona, com 5,0 g (37 mmoles) de brometo de ciclobutilo, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão

reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo.

Dissolve-se o composto impuro em 300 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se à temperatura de refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 3,35 g da base que se cromatografa sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol, 96:4 a 92:8). Converte-se o componente principal (1,5 g), com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 1,05 g (23%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-ciclobutilbenzo-
[f]quinolin-7-ol; p. f.: 280°-283°C.

Exemplo 23

Aquecem-se à temperatura de 150°C, numa autoclave, durante 72 horas, 3,0 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo-
[f]quinolina em 100 ml de metiletilcetona, com 5,1 g (26 mmoles) de 4-cloro-1-(4-metilfenil)-1-butanona, 3,6 g de carbonato de potássio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de

sílica (em primeiro lugar, acetato de etilo/n-hexano 1:3, depois acetato de etilo).

Dissolve-se o componente principal da cromatografia (1,3 g) em 150 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se à temperatura de refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento, eliminam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporação, obtêm-se 1,2 g da base que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 0,73 g (15%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(4-metilfenil)-4-oxobutilbenzo-[f]quinolin-7-ol; p. f.: 173^o-175^oC.

Exemplo 24

Aquecem-se sob refluxo, durante 72 horas, 2,94 g (15,6 mmoles) de (-)-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo-[f]quinolina em 120 ml de metiletilcetona, com 10,05 ml (93,3 mmoles) de brometo de ciclopentilo, 8,6 g de carbonato de potássio e 1 g de iodeto de sódio.

Subsequentemente, verte-se a solução reaccional arrefecida em 100 ml de água e extrai-se duas vezes com 100 ml de acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida e cromatografa-se o resí-

duo sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol (98:2), como eluente.

Aquece-se sob refluxo, durante 2 horas, o componente principal da cromatografia (3,0 g) em 110 ml de ácido bromídrico. Após arrefecimento, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida. Suspende-se o resíduo em 70 ml de metanol e 300 ml de cloreto de metileno e adiciona-se uma solução de hidróxido de sódio 2N à suspensão, com agitação, até se obter uma solução. Subsequentemente, ajusta-se o valor do pH da solução para 8 com uma solução saturada de cloreto de amônio e extrai-se com cloreto de metileno. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, evapora-se, dissolve-se o resíduo em 100 ml de metanol e 100 ml de etanol e acidifica-se com uma solução alcoólica de cloreto de hidrogénio e concentra-se em um volume de cerca de 30 ml, pelo que cristalizam 2,4g (49%) de cristais bege de cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-ciclopentilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 284^o-289^oC; $[\alpha]_D = -38,0^o$ (c=1% em metanol).

A (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina, utilizada como composto inicial, prepara-se do modo seguinte:

A uma solução de 24,8 g (106 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilo-7-metoxibenzo[f]quinolina em 500 ml de cloreto de metileno e 50 ml de água, adicionam-se,

gota a gota, simultaneamente, com dois funis de gotejamento, com agitação, 21,9 g (118 mmoles) de cloreto de R-(-)- α -metoxifenilacetilo [preparado a partir de ácido R-(-)- α -metoxifenilacético e cloreto de oxalilo por meio de aquecimento à temperatura de refluxo durante 1 hora, em cloreto de metileno] em 50 ml de cloreto de metileno e 500 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 5% e, depois, agita-se a mistura à temperatura de 20°C durante 15 horas adicionais. Para o processamento, partilha-se a mistura reaccional entre 500 ml de cloreto de metileno e 500 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Cromatografa-se a resina residual (34 g) sobre 1,2 Kg de gel de sílica. Obtêm-se, como fracção 1, 12,6 g (eluídos com éter dietílico/n-hexano a 1:3) e como fracção 2, 10,1 g (eluídos com éter dietílico/n-hexano a 1:1) dos amidos diastereoméricos do ácido R-(-)- α -metoxifenilacético.

Dissolvem-se os 10,1 g (26,6 mmoles) da fracção 2 em 1,9 litro de tetra-hidrofurano e, depois, tratam-se com 41,6 g de t-butilato de potássio e 3,4 ml de água e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, partilha-se a mistura entre éter dietílico e uma solução de hidróxido de sódio 2N e lava-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após concentração sob pressão reduzida, obtêm-se 6,1 g de (-)-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[*f*]quinolina que

cristaliza, sob a forma de cloridrato em metanol/acetato de etilo; p. f.: 193⁰-194⁰C, $[\alpha]_D = -85,5^0$ (c=1% em metanol).

A partir da fracção 1, obtém-se de um modo análogo (+)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo-[f]quinolina, que cristaliza sob a forma de cloridrato, em uma mistura de metanol/acetato de etilo, p. f.: 193⁰-194⁰C, $[\alpha]_D = +87,4^0$ (c=1% em metanol).

Exemplo 25

Aquecem-se à temperatura de refluxo, durante 15 minutos, 5,0 g (20,5 mmoles) de rac-1,2,5,6-tetra-hidro-2-metil-7-metoxibenzo-[f]quinolin-3(4H)-ona, com 3 g (27,1 mmoles) de t-butilato de potássio em 80 ml de álcool t-butílico e, após a adição de 2,4 ml (20,5 mmoles) de cloreto de benzilo, conserva-se aquela temperatura durante mais 3 horas. Após arrefecimento, partilha-se a mistura entre água e éter dietílico e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. Mediante evaporação, cristalizam 5,5 g (81%) de rac-1,2,5,6-tetra-hidro-2-metil-4-benzil-7-metoxibenzo-[f]quinolin-3-ona; p. f.: 136⁰-137⁰C.

Reduzem-se à temperatura de refluxo, durante 2 horas, 5,5 g (16,5 mmoles) de rac-1,2,5,6-tetra-hidro-2-metil-4-benzil-7-metoxibenzo-[f]quinolin-3-ona em 200 ml de tetra-hidrofurano, com 1,3 g de hidreto de alumínio e lítio em 100 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após arrefecimento, adicionam-se,

gota a gota, 100 ml de uma solução de cloreto de amônio, à temperatura de 10°C, filtra-se a solução hidrolisada sobre terra silicosa e partilha-se o filtrado entre éter dietílico e água.

Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio, evapora-se sob pressão reduzida, pelo que se obtêm 6,45 g de um óleo amarelo (20,2 mmoles). Dissolve-se este em 50 ml de acetonitrilo e trata-se por porções, à temperatura de 20°C, com 2,05 g (32,8 mmoles) de cianoboro-hidreto de sódio, mantendo o valor do pH no ponto de viragem do verde de bromocresol com cloreto de hidrogénio 6,3N em etanol (total: 6,2 ml). Após um período reaccional de 16 horas, destroi-se o excesso de reagente com uma pequena quantidade de ácido clorídrico concentrado e, depois, verte-se a mistura em gelo. Ajusta-se a mistura para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e extrai-se com éter dietílico. A secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e a destilação dos constituintes voláteis, sob pressão reduzida, originam um produto impuro (6,3 g) que se cromatografa sobre gel de sílica. Com éter dietílico/n-hexano (1:4), eluem-se 2,6 g de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-benzil-7-metoxibenzo[f]quinolina, sob a forma de um óleo amarelo pálido. (Cloridrato com acetato de etilo/etanol; p. f.: 214°-215°C).

Aquecem-se sob refluxo, durante 3 1/2 horas, 2,6 g (8,1 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-

-benzil-7-metoxibenzo[f]quinolina, com 100 ml de ácido bromídrico (48%). Após arrefecimento, evaporam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno. A secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e a concentração originam 2,4 g (47%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-benzilbenzo[f]quinolin-7-ol cristalino; p. f.: 174^o-178^oC. A cristalização com brometo de hidrogénio/etanol origina o bromidrato; p. f.: 293^o-294^oC.

Exemplo 26

Dissolvem-se 2,4 g (7,8 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-benzilbenzo[f]quinolin-7-ol em 200 ml de metanol e hidrogenam-se à temperatura de 20^oC, durante 2 horas e à pressão atmosférica, na presença de 0,25 g de paládio/carvão (10%). Subsequentemente, filtra-se o catalisador, evapora-se o filtrado e cristaliza-se o composto com cloreto de hidrogénio/etanol. Deste modo, obtêm-se 1,55 g (78%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: > 285^oC.

Exemplo 27

Dissolvem-se 2,0 g (9,2 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol em 100 ml de metanol, tratam-se com 0,91 ml (13,8 mmoles) de acrilonitrilo

e aquece-se sob refluxo durante 17 horas. Subsequentemente, evaporam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica com uma mistura de cloreto de metileno e metanol (98:2), como eluente. Como componente principal, obtêm-se 2,0 g de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-propionitrilo que se converte, com cloreto de hidrogénio 5N em etanol, no cloridrato; p. f.: $> 312^{\circ}\text{C}$; rendimento: 2,1 g (74%).

Exemplo 28

Dissolvem-se 4,9 g (22,5 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol em 200 ml de metanol, tratam-se com 24 g (33,8 mmoles) de acrilamida e aquece-se à temperatura de refluxo durante 30 horas. Subsequentemente, evaporam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando uma mistura de cloreto de metileno e metanol (92:8) como eluente. Como componente principal, obtêm-se 5,9 g de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-propionamida que se converte, com cloreto de hidrogénio 5N em etanol, no cloridrato; p. f.: 250°C ; rendimento: 4,5 g (62%).

Exemplo 29

Dissolvem-se 4,0 g (18,4 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol em 200 ml de

cloreto de metileno e tratam-se com 5,1 ml de trietilamida. A mistura, adicionam-se gota a gota, à temperatura de 20°C, 2,4 g (22,1 mmoles) de cloreto de metoxiacetilo em 15 ml de cloreto de metileno. Após agitação à temperatura de 20°C, durante 20 horas, partilha-se a mistura entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno, extrai-se com cloreto de metileno e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se, sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo resinoso (5,6 g) em 60 ml de tetra-hidrofurano anidro e adiciona-se, gota a gota, a uma suspensão de 1,25 g de hidreto de alumínio e lítio em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro.

Após aquecimento sob refluxo durante 1 hora, arrefece-se a mistura à temperatura de 10°C e adicionam-se, gota a gota, 20 ml de uma solução saturada de cloreto de amônio, depois adicionam-se 50 ml de acetato de etilo, com agitação, e, finalmente, filtra-se a mistura sobre terra siliciosa. Após secagem sobre sulfato de magnésio e destilação do dissolvente, dissolve-se o resíduo em 30 ml de etanol e trata-se com 10 ml de cloreto de hidrogénio 6N em etanol, pelo que se obtêm 4,35 g (76%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4(2-metoxietil)-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.; 243°-245°C.

Exemplo 30

Dissolvem-se 3,5 g (13 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol em 150 ml de

metanol, tratam-se com 1,14 g (19 mmoles) de acrilato de metilo e aquece-se sob refluxo durante 20 horas. Subsequentemente, evaporam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando uma mistura de cloreto de metileno e metanol (98:2) como eluente. Como componente principal, obtêm-se 4,0 g de rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-(3-propionilmetilcarboxilato) que se converte, com cloreto de hidrogénio 5N em etanol, no cloridrato; p. f.: 207^o-210^oC; rendimento: 3,6 g (81%).

Exemplo 31

Aquecem-se sob refluxo, durante 20 horas, 2,8 g de rac-1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol em 100 ml de metiletilcetona, com 5,5 g (26 mmoles) de 4-cloro-4'-metoxi-buti-rofenona, 3,6 g de carbonato de potásio e 0,9 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, arrefece-se a mistura e partilha-se entre cloreto de metileno e água. Após secagem sobre sulfato de magnésio e evaporação do dissolvente, sob pressão reduzida, obtém-se um composto impuro que se cromatografa sobre gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, e origina 1,9 g da base, como fracção principal. Com acetato de etilo/cloreto de hidrogénio/etanol, cristalizam 2,0 g (38%) do cloridrato de rac-[1,2,3,4,4a,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxibenzo[f]quinolin-4-il]-4'-metoxibuti-rofenona; p. f.: 95^o-97^oC.

Exemplo 32

Aquecem-se sob refluxo durante 4 horas, 4,05 g (15 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo-[f]quinolin-7-ol em 150 ml de acetona, com 3,6 ml (25 mmoles) de 4-bromobutirato de etilo, 5,75 g de carbonato de potássio e 2,8 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, arrfece-se a mistura e partilha-se entre cloreto de metileno e água. Após secagem sobre sulfato de magnésio e evaporação do dissolvente, sob pressão reduzida, obtém-se um composto impuro que se cromatografa sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol (98:2) e origina, como fracção principal, 3,65 g da base. Em metanol/cloreto de hidrogénio/etanol, cristalizam 3,86 g (70%) de cloidrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxibenzo-[f]quinolina-4-butirato de etilo; p. f.: 233⁰-235⁰C.

Exemplo 33

Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 2,3 g (7,6 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo-[f]quinolina-4-(3-propionilmetilcarboxilato) em 30 ml de tatra-hidrofurano, a uma suspensão de 0,58 g de hidreto de alumínio e lítio em 30 ml de tetra-hidrofurano anidro e aquece-se a mistura sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento à temperatura de 5⁰C, hidrolisa-se a mistura com uma solução saturada de cloreto de amónio, dilui-se com acetato de etilo e

filtra-se. Partilha-se o filtrado entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etilo, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 50 ml de cloreto de metileno/metanol e trata-se com cloreto de hidrogénio 5N em etanol. A concentração até um volume de 15 ml origina 11 g (46%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-propanol; p. f.: 248^o-250^oC.

Exemplo 34

Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1,4 g (3,6 mmoles) de rac-[1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolin-4-il]-4'-fluorobutiropfenona em 60 ml de tetra-hidrofurano, a uma suspensão de 0,7 g de boro-hidreto de sódio em 10 ml de metanol e agita-se a mistura à temperatura de 20^oC durante 1 hora. Depois, hidrolisa-se a mistura com 100 ml de água, extrai-se com cloreto de metileno e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 40 ml de acetato de etilo e trata-se com cloreto de hidrogénio 5N em etanol, para se obter 0,65 g (43%) do cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-(4-fluorofenil)-butanol; p. f.: 123^o-133^oC.

Exemplo 35

Dissolvem-se 2,7 g (6,7 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,

10b β -octa-hidro-2 α -(bromometil)-4-feniletilbenzo[f]quinolin-7-ol em 200 ml de metanol e 20 ml de ácido acético glacial e hidrogena-se à temperatura de 20°C e sob pressão normal durante 39 horas, na presença de 0,3 g de paládio sobre carvão (10%). Subsequentemente, filtra-se o catalisador e evapora-se o filtrado, sob pressão reduzida. Partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se até à secura. Dissolve-se o resíduo cristalino em 100 ml de etanol e trata-se com cloreto de hidrogénio 6N em etanol. Da solução, cristalizam 1,8 g (75%) de cristais brancos de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-feniletilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 285°-287°C.

A rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -(bromometil)-4-feniletilbenzo[f]quinolin-7-ol, utilizada como composto inicial, prepara-se do seguinte modo:

Dissolvem-se 8,2 g (65,4 mmoles) de feniletilamina em 30 ml de benzeno e adiciona-se, à temperatura de 0° a 5°C, durante 1 hora, uma solução de 9,9 g (43,6 mmoles) de 2-(bromometil)-acrilato de etilo (85%) em 40 ml de benzeno, que se prepara de acordo com J. Villieras e M. Rambaud, Synthesis (1982), 924-926. Após agitação, à temperatura de 0° a 5°C, durante 1 hora, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 6,4 g (36,3 mmoles) de 5-metoxi-2-tetralona em 30 ml de benzeno e, depois, aquece-se a mistura sob refluxo sobre um separador de água durante 20

horas. Após arrefecimento, partilha-se a mistura entre acetato de etilo e água e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. A destilação dos constituintes voláteis, sob pressão reduzida, origina 16,8 g de um óleo escuro que se cromatografa sobre gel de sílica com éter/n-hexano (1:4). Como fracção principal, obtêm-se 10,05 g de um óleo amarelo. Dissolve-se este óleo (25,7 mmoles) em 100 ml de tetra-hidrofurano e 10 ml de álcool e adicionam-se 3,2 g (51,4 mmoles) de cianoboro-hidreto de sódio e suficiente cloreto de hidrogénio 6,3N em etanol (um total de 5,3 ml), de modo a que a solução reaccional permaneça no ponto de viragem do verde de bromocresol. Após agitação à temperatura de 20^o a 30^oC durante 4 horas, verte-se a mistura em uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e extrai-se com cloreto de metileno. Após lavagem da fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida. Cromatografa-se o resíduo oleoso sobre gel de sílica e elui-se, em primeiro lugar, com uma mistura de cloreto de metileno e n-hexano (1:2) e, depois, com cloreto de metileno. Reunem-se as fracções que são uniformes de acordo com a cromatografia em camada fina [sistema de eluição a) éter dietílico/n-hexano (1:1) ou b) cloreto de metileno/éter dietílico (9:1)] e evaporam-se, obtendo-se 3,7 g (37%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-feniletil-7-metoxi-benzo[f]quinolina-2 α -carboxilato de etilo, sob a forma de um óleo vermelho-alaranjado.

Adicionam-se, gota a gota, 3,7 g (9,4 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-feniletil-7-metoxi-benzo-

[f]quinolina-2 α -carboxilato de etilo em 50 ml de tetra-hidro-furano anidro a uma suspensão de 1,2 g de hidreto de alumínio e lítio em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro e, depois, agita-se à temperatura de 20^o a 30^oC durante 45 minutos. Após hidrólise da solução reaccional com 50 ml de uma solução de cloreto de amónio à temperatura de 0^o a 10^oC, filtra-se a mistura sobre terra silicosa e extrai-se com acetato de etilo e cloreto de metileno. A secagem dos extractos orgânicos reunidos sobre sulfato de magnésio e a destilação do dissolvente sob pressão reduzida originam 3,25 g (98%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -(hidroximetil)-4-feniletíl-7-metoxi-benzo[f]quinolina.

Aquecem-se sob refluxo, durante 4 horas, 3,25 g (9,2 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -(hidroximetil)-4-feniletíl-7-metoxibenzo[f]quinolina em 300 ml de ácido bromídrico (48%). Subsequentemente, evaporam-se os constituintes voláteis sob pressão reduzida, adicionam-se 70 ml de tolueno, duas vezes, e evapora-se a mistura, em cada vez. Partilha-se o resíduo entre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno e secam-se os extractos reunidos, sobre sulfato de magnésio e evaporam-se. Cromatografa-se o resíduo (4,6 g) sobre gel de sílica e obtêm-se, a partir das fracções eluídas com acetato de etilo, 3,15 g (85%) de cristais castanho pálidos de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -(bromometil)-4-feniletílbzeno[f]quinolin-7-ol. A recristalização em acetato de etilo origina cristais de cor bege com ponto de fusão: 160^o-162^oC.

Exemplo 36

Dissolvem-se 5,2 g (20 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol em 100 ml de metanol e 100 ml de cloreto de metileno e tratam-se com 3,85 g (11,1 mmoles) de ácido (+)-2,2'-(1,1'-binaftil)fosfórico em 100 ml de metanol e 100 ml de cloreto de metileno e evaporam-se sob pressão reduzida até um volume de 100 ml. Então, a partir da solução, cristalizam 6,3 g de cristais beje que são recristalizados, três vezes, em etanol/metanol/clorofórmio (1:1:1). Partilha-se os 2,3 g residuais de cristais (p. f.: >300°C) entre éter dietílico e uma solução diluída de amoníaco, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se. 0,8 g da base opticamente activa (p. f.: 178°C-187°C) convertem-se, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato. Assim, obtém-se 0,7 g (25%) de cristais brancos de cloridrato de (+)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 275°C-277°C, $[\alpha]_D = +67,4^\circ$ (c = 1% em metanol).

Todos os líquidos-mãe da cristalização descrita antes, se partilham entre éter dietílico e uma solução diluída de amoníaco, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se. Dissolve-se o resíduo (3,75 g de base) em 200 ml de cloreto de metileno/metanol (1:1) e trata-se com 4,52 g (13 mmoles) de ácido (-)-2,2'-(1,1'-binaftil)fosfórico em 200 ml de cloreto de metileno/metanol (1:1). Após concentração, sob pressão

reduzida, até um volume de 140 ml, cristalizam 6,9 g de cristais beje que são recristalizados, três vezes, em etanol/metanol/clo-rofórmio (1:1:1). Finalmente, obtêm-se 3,6 g de cristais (p. f.: $> 300^{\circ}\text{C}$) que se partilham entre éter dietílico e uma solução diluída amoníaco. A partir da fase orgânica obtêm-se, após se-cagem sobre sulfato de magnésio, filtração e concentração, 1,5 g da base opticamente activa (p. f.: $176^{\circ}\text{--}187^{\circ}\text{C}$) que se conver-te, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que se obtêm 1,45 g (52%) de cristais brancos de cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]-quinolin-7-ol; p. f: $275^{\circ}\text{--}277^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} = -68,4^{\circ}$ (c = 1% em me-tanol).

Exemplo 37

Trata-se à temperatura de 20°C uma suspensão de 2,7 g (9,1 mmoles) de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol em 50 ml de clo-reto de metileno e 8,4 ml (60 mmoles) de trietilamina, com 1,76 ml (22 mmoles) de cloreto de pivaloílo em 10 ml de cloreto de metileno e agita-se durante 15 horas. Subsequentemente, par-tilha-se a solução reaccional entre uma solução saturada de hi-drogenocarbonato de sódio e cloreto de metileno e ajusta-se o valor do pH da fase aquosa para 8 com uma solução de hidróxido de sódio 2N. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio, evapora-se e cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica. Com cloreto de metileno/metanol (98:2), eluem-se 3,6 g

dum produto oleoso que cristaliza, sob a forma de cloridrato, em metanol/acetato de etilo, após a adição de cloreto de hidrogênio em etanol. Deste modo, obtêm-se 3,15 g (91%) do cloridrato do pivalato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ilo; p. f.: 222^o-224^oC.

Exemplo 38

Tratam-se 3,05 g (16 mmoles) de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 35 ml de cloreto de metileno e 4,7 ml de trietilamina, à temperatura de 20^oC com agitação, com 2 g (19 mmoles) de cloreto de metoxiacetilo em 15 ml de cloreto de metileno. Após 18 horas, à temperatura de 20^oC, partilha-se a mistura entre cloreto de metileno e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se, sob pressão reduzida. Cromatografa-se o óleo residual (5,2 g) sobre gel de sílica.

A eluição com acetato de etilo/n-hexano (1:2) origina 3,1 g da fracção principal que se dissolve em 55 ml de tetra-hidrofurano anidro e se reduz com 0,8 g de hidreto de alumínio e lítio (aquecimento sob refluxo durante 1 hora). Para o processamento, hidrolisa-se a mistura com 10 ml de uma solução saturada de cloreto de amônio, dilui-se com 50 ml de acetato de etilo e filtra-se através de terra siliciosa. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio, evapora-se e cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica. Com cloreto de metileno/metanol

(99:1) eluem-se, como fracção principal, 2,3 g de óleo que se dissolvem em 90 ml de ácido bromídrico (48%) e aquece-se sob refluxo durante 1 hora. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis sob pressão reduzida e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução diluída de hidróxido de sódio, a pH 8. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se e trata-se o resíduo em metanol com cloreto de hidrogénio e cristaliza-se mediante adição de acetato de etilo. Assim, obtêm-se 1,5 g (32%) de cristais bege de cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxibenzo[f]quinolina-4-etanol; p. f.: 239^o-241^oC, $[\alpha]_D = -67,1^o$ (c = 1% em metanol).

Exemplo 39

Aquecem-se sob refluxo durante 20 horas, 10 g (43 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-metoxibenzo[f]quinolina em 300 ml de metiletilcetona, com 8 ml de 2-clo-rociclopentanona, 11 g de carbonato de potássio e 2 g de iodeto de sódio. Subsequentemente, destilam-se os constituintes voláteis, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica utilizando cloreto de metileno/metanol (99:1) como eluente, obtendo-se 12,4 g (92%) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2-ciclopentanonil)-7-metoxibenzo[f]quinolina; p. f.: 126^o-128^oC.

Aquecem-se sob refluxo (temperatura interna 214°C), durante 2 horas, 3 g (9,4 mmoles) de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-(2-ciclopentanonil)-7-metoxibenzo[f]quinolina, com 1,5 ml de hidrato de hidrazina, 2,24 g de hidróxido de potássio em pó e 10 ml de trietilenoglicol. Depois, adapta-se ao frasco um condensador de elevação, destila-se uma mistura de hidrazina e água, lentamente, e conserva-se a mistura reaccional a uma temperatura interna do balão de 195°C durante mais 2 horas. Após arrefecimento, verte-se a mistura em água e extrai-se com cloreto de metileno. Cromatografa-se o resíduo da fase orgânica sobre gel de sílica utilizando cloreto de metileno/metanol (19:1) como eluente, e obtêm-se 1,6 g da base (56%) que se converte, com cloreto de hidrogénio em etanol, no cloridrato, pelo que cristalizam 1,5 g de cloridrato de rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metil[f]quinolin-7-ol; p. f.: $> 310^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 40

Aquecem-se sob refluxo, 8,0 g (34,5 mmoles) de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-7-mtoxibenzo[f]quinolina em 250 ml de ácido bromídrico (48%), com agitação, sob atmosfera de árgon, durante 1 hora. Após arrefecimento, destila-se o ácido bromídrico em excesso, sob pressão reduzida, e partilha-se o resíduo entre cloreto de metileno/metanol (5:1) e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Ajusta-se a fase aquosa para pH 9 com uma solução de hidróxido de sódio

concentrado e separa-se a fase orgânica. Após três vezes a extracção da fase aquosa com cloreto de metileno, reúnem-se os extractos orgânicos, seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo cristalino (7,0 g; 93%) em 150 ml de metanol, filtra-se e acidifica-se com cloreto de hidrogénio em etanol. Mediante concentração da solução até um volume de 75 ml cristaliza o cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol; p. f.: 300^o-305^oC, $[\alpha]_D = -86,0^o$ (c = 1% em metanol).

Exemplo A

Comprimidos de 10 mg

Composição

1.	Cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β - -octa-hidro-2 α -metil-7- -hidroxibenzo[f]quinolina-4- -etanol	11,38 mg *)
2.	Lactose em pó	98,62 mg
3.	Amido de milho	45,00 mg
4.	Polivinilpirrolidona K 30	15,00 mg
5.	Amido de milho	25,00 mg
6.	Talco	4,50 mg
7.	Estearato de magnésio	0,50 mg
	Peso do comprimido	<u>200,00 mg</u>

*) correspondendo a 10 mg da base

Procedimento:

Misturam-se os ingredientes 1, 2 e 3 e peneiram-se através de uma peneira possuindo uma malha de dimensão de 0,5 mm. Humedece-se esta mistura em pó com uma solução alcoólica de 4 e amassa-

-se, granula-se a massa humedecida, seca-se e converte-se em partículas de dimensão apropriada. Ao granulado seco, adicionam-se sucessivamente, 5, 6 e 7 e mistura-se. A mistura pronta a comprimir comprime-se em comprimidos de dimensões apropriadas com um peso requerido de 200 mg.

Exemplo B

Cápsulas de gelatina doseadas a 20 mg

Composição

1.	Cloridrato de (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β - -octa-hidro-2 α -metil-7-hidroxi- benzo[f]quinolina-4-etanol	22,76 mg *)
2.	Lactose em pó	63,24 mg
3.	Amido de milho	40,00 mg
4.	Talco	3,60 mg
5.	Estearato de magnésio	0,40 mg
6.	Lactose cristalizada	110,00 mg
	Peso da cápsula cheia	<u>240,00 mg</u>

*) correspondendo a 20 mg da base

Procedimento:

Misturam-se os ingredientes 1, 2, 3, 4 e 5 e peneiram-se através de uma peneira possuindo uma malha de dimensão de 0,5 mm. Depois, adiciona-se 6 e mistura-se. Esta mistura obtida é introduzida em cápsulas de gelatina interligadas ("interlocking") de dimensões apropriadas (por exemplo nº 2) com um peso de conteúdo individual de 240 mg.

Exemplo C

Mediante os procedimentos descritos nos Exemplos A e B, correspondendo a comprimidos e cápsulas, respectivamente, podem preparar-se esses comprimidos e essas cápsulas a partir dos seguintes compostos, também preferidos:

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol,

(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-isopropil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

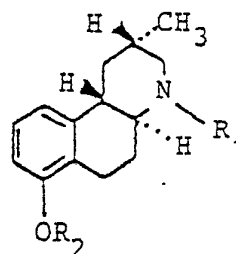
(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol,

rac-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -
-metilbenzo[f]quinolina-4-etanol e

(-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-
benzo[f]quinolin-7-ol.

REIVINDICAÇÕES

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



I

na qual

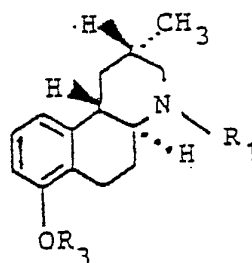
R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogênio ou grupos hidroxil, alcoxi inferior, ciano, alcoxi (inferior)-carbonilo, amino-carbonilo, benzoílo substituído ou α -hidroxibenzilo substituído, alcenilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior ou aril-

-alquilo inferior comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogênio ou grupos hidroxil, alcoxi inferior ou alquilo inferior, e

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcanoilo inferior,

sob a forma de racematos e dos seus antípodas ópticos bem como sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

(a) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um átomo de hidrogênio, de se cindir a função éter num composto de fórmula geral



II

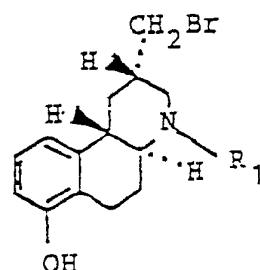
na qual

R_3 representa um grupo alquilo inferior e

R_1 tem os significados definidos antes,

ou

(b) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um átomo de hidrogênio, de se des-halogenar em condições redutoras um composto de fórmula geral



III

na qual

R_1 tem os significados definidos antes, ou

(c) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogênio ou grupos hidroxí, alcoxi inferior, ciano, alcoxi (inferior)-carbonilo, aminocarbonilo, benzoílo substituído ou α -hidroxibenzilo substituído alcenilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior ou aril-alquilo inferior comportando eventualmente, como substituinte um átomo de halogênio ou um grupo hidroxí, alcoxi inferior ou alquilo inferior e R_2 representa um átomo de hidrogênio, de se substituir de um modo apropriado um composto de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio,

ou

(d) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alcanoílo inferior, de se O-acilar um composto de fórmula geral I na qual R_2 representa um átomo de hidrogênio,

ou

(e) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alquilo inferior comportando como substituinte um grupo hidroxil ou α -hidroxibenzilo substituído e R_2 representa um átomo de hidrogênio, de se reduzir um composto de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alquilo inferior comportando como substituinte um grupo alcoxi(inferior)-carbonilo ou benzoílo substituído e R_2 representa um átomo de hidrogênio, ou

(f) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, de se desbenzilar um composto de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo benzilo e R_2 representa um átomo de hidrogênio,

e

(g) de se separar, eventualmente, um racemato resultante nos antípodas ópticos,

e/ou

(h) de se converter, eventualmente, um 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_2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo acetilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um átomo de hidrogênio, 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_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxí, ciano ou benzoílo substituído, cicloalquilo, cicloalquilalquilo ou arilalquilo inferior comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxí, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxí, ciano ou 4-metoxibenzoílo, ciclopentilo, ciclopentiletilo ou 4-hidroxifenetilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo alquilo inferior é um grupo etilo, propilo ou isopropilo, 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 átomo de hidrogênio ou um grupo etilo, propilo ou isopropilo, comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxil, ciano ou 4-metoxibenzoílo, ciclopentilo, ciclo-pentiletilo ou 4-hidroxifenetilo e R_2 representa um átomo de hidrogênio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo [f] quinolin-7-ol rac., 1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-(4-hidroxifenetil)-2 α -metilbenzo [f] quinolin-7-ol rac., 1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxil-2 α -metilbenzo [f] quinolino-4- -etanol rac., 1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxil-2 α - -metilbenzo [f] quinolino-4-butironitrilo rac., 1,2,3,4,4a α , 5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo [f] quinolin- -7-ol rac., 1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-isopropil-2 α - -metilbenzo [f] quinolin-7-ol rac., 1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β - -octa-hidro-4-ciclopentiletil-2 α -metilbenzo [f] quinolin-7-ol rac., [1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxil-2 α -metil-

benzo[f]quinolin-4-il]-4'-metoxibutirofenona rac.

ou 1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]-quinolin-7-ol rac., caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-4-ciclopentil-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metil-4-propilbenzo[f]quinolin-7-ol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-7-hidroxi-2 α -metilbenzo[f]quinolina-4-etanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

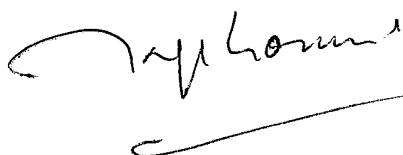
12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (-)-1,2,3,4,4a α ,5,6,10b β -octa-hidro-2 α -metilbenzo[f]quinolin-7-ol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas

apropriadas para utilização no controlo ou prevenção de perturbações psicóticas, especialmente da esquizofrenia crónica, 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, sob a forma de um racemato ou de um seu antípoda óptico ou sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

14.- Método para o controlo ou para o tratamento de doenças psicóticas, especialmente da esquizofrenia crónica, caracterizado pelo facto de se administrar diariamente, por via oral, uma dose compreendida entre cerca de 10 e 500 mg, de preferência entre cerca de 20 e 300 mg, e, por via parentérica, 1 a 50 mg, de preferência 2 a 25 mg, de um composto de fórmula geral I quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, sob a forma de um racemato ou de um seu antípoda óptico ou sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

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

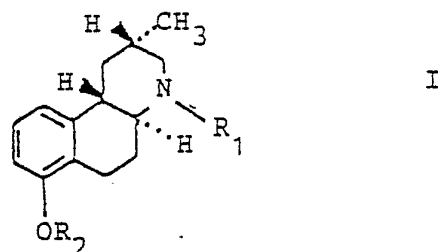


R E S U M O

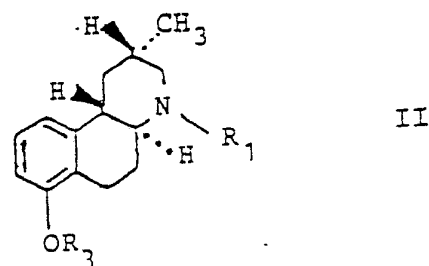
=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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

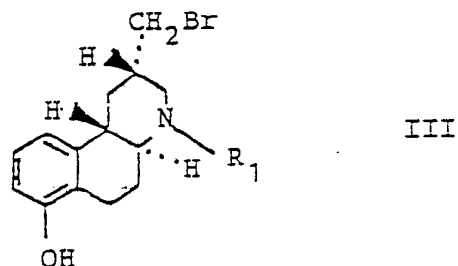


sob a forma de racematos e dos seus antípodas ópticos bem como sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste (a) em cindir a função éter num composto de fórmula geral



ou (b) em des-halogenar em condições redutoras um composto de fór-

mula geral



ou (c) em substituir de um modo apropriado um composto de fórmula geral I; ou (d) em O-acilar um composto de fórmula geral I; ou (e) em reduzir um composto de fórmula geral I; ou (f) em desbenzilar um composto de fórmula geral I; e (g) em separar, eventualmente, um racemato resultante nos antípodas ópticos, e/ou (h) em converter, eventualmente, um composto resultante num sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos, que são agonistas selectivos dos receptores da dopamina actuando pré-sinapticamente, utilizam-se no controlo ou prevenção de doenças do sistema nervoso central.

Lisboa, 19 de Março de 1990

Agente Oficial da Propriedade Industrial

Agente Oficial