

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 780

NOME: BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, com sede em D-6507  
Ingelheim/Rhein, República Federal Alemã

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-7-CARBA-  
MOIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALINAS E DE COMPOSI-  
ÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEM"

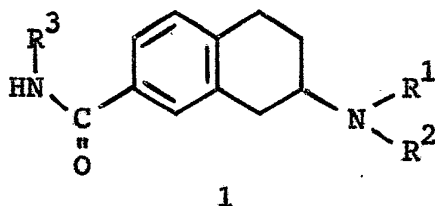
INVENTORES: Dr. Matthias Crauert, Dr. Herbert Merz, Dr.  
Joachim Mierau e Dr. Günter Schingnitz, resi-  
dentes na Alemanha Ocidental

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo  
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.  
República Federal Alemã - 22 de Julho de 1989, sob o nºo  
P 39 24 365.6.

Descrição referente à patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim/ /Rhein, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Matthias Grauert, Dr. Herbert Merz, Dr. Joachim Mierau e Dr. Günter Schingnitz, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-7-CARBAMOIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM".

### DESCRIÇÃO

A invenção refere-se a novas 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas, ao processo para a sua preparação, assim como à sua utilização como medicamento. As 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoil-tetralinas) correspondem à fórmula geral 1:

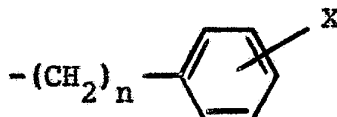


na qual

• R<sup>1</sup> representa alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

• R<sup>2</sup> representa hidrogênio, alquilo com 1 a 12 átomos de carbono,

alcenilo com 3 a 6 átomos de carbono, alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono,



$R^4$  representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, acilo,

$R^5$  representa alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

X representa hidrogênio, hidroxí, halogêneo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogenometilo, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

n é um número 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$R^3$  representa hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

São preferidos os compostos de fórmula

geral 1 nos quais

$R^1$  representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$  representa alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono,  $(CH_2)_n-OR^4$ ,

$R^4$  representa hidrogênio, metilo, etilo, alquilcarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo,

n é um número 1, 2, 3, 4 ou 5;

$R^3$  representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono.

São especialmente preferidos os compos-

tos de fórmula geral 1 nos quais

$R^1$  pode representar etilo, propilo, butilo,

$R^2$  pode representar alquilo com 3 a 7 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-OR^4$ ,

$R^4$  pode representar metilo, etilo, acetilo, trifluoracetilo, etilcarbonilo,

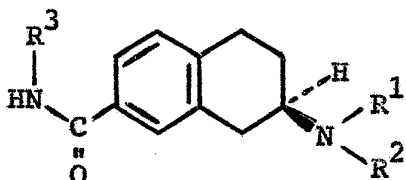
n pode representar os números 1, 2, 3 ou 4;

$R^3$  pode representar hidrogênio, metilo, etilo ou propilo.

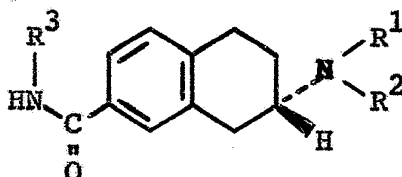
As 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoil-tetralinas) de acordo com a invenção possuem pelo menos um átomo de carbono com um centro de assimetria e, consoante a forma da substituição, podem também possuir diversos centros de assimetria e por conseguinte po

dem existir em diversas formas estereoquímicas.

Como exemplos citam-se os seguintes isômeros das 2-amino-7-carbamoil-tetralinas substituídas de fórmula geral 1a e 1b



1a



1b

Constituem pois o objecto da invenção os isômeros individuais, as suas misturas assim como os correspondentes sais de adição de ácido fisiologicamente apropriados com ácidos orgânicos ou inorgânicos. São preferidos por exemplo sais com os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfônico, etanossulfônico, toluenossulfônico, benzenossulfônico, láctico, malônico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico ou benzoico.

Desde que em casos particulares não sejam dadas indicações contrárias, as definições gerais são utilizadas no seguinte sentido:

Alquilo representa em geral um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1 a 12 átomos de carbono, que pode estar eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou por vários átomos de halogéneo - de preferência flúor - que podem ser iguais entre si ou diferentes, sendo preferidos radicais alquilo inferiores. Alquilo inferior representa em geral um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Como exemplos citam-se metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isoheptilo, octilo assim como isoctilo.

Alcenilo representa em geral um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 3 a 6 átomos de carbono e com uma ou várias duplas ligações, de preferência uma dupla ligação, que pode estar eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou vários átomos de halogéneo - de pre

ferência flúor - que podem ser iguais ou diferentes entre si. É preferido um radical alcenilo inferior com 3 a cerca de 4 átomos de carbono e com uma dupla ligação. É particularmente preferido um radical alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono e uma dupla ligação. Como exemplos citam-se alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isopropenilo, pentenilo, isopentenilo, hexenilo, isohexenilo, heptenilo, isoheptenilo, octenilo e isoctenilo.

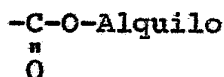
Alcinilo representa em geral um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 3 a 6 átomos de carbono e com uma ou várias triplas ligações, de preferência com uma ligação tripla.

É preferido um radical alcinilo inferior com 3 a cerca de 4 átomos de carbono e com uma tripla ligação que pode estar eventualmente substituído por um átomo de halogênio - de preferência flúor - ou vários átomos de halogênio, que podem ser iguais ou diferentes entre si. É especialmente preferido um radical alcenilo com 3 átomos de carbono e uma tripla ligação. Como exemplos citam-se propargilo e butinilo(2).

Acilo representa em geral benzoilo ou um radical alquilcarbonilo - tal como um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada com 1 a cerca de 6 átomos de carbono, que estão ligados através de um grupo carbonilo, podendo o radical alquilo estar eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes entre si. São preferidos radicais alquilo tendo até 4 átomos de carbono. Como exemplos citam-se: acetilo, trifluoracetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo assim como isobutilcarbonilo.

É especialmente preferido um radical alcóxicarbonilo com 1 ou 2 átomos de carbono no radical alquilo. Como exemplos citam-se os seguintes radicais alcóxicarbonilo: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo ou isobutóxicarbonilo.

Alcóxicarbonilo pode ser representado por exemplo pela fórmula



Alquilo representa neste caso um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1 a 12 átomos de carbono. É preferível um radical alcóxicarbonilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono. É especialmente preferido um radical alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono no radical alquilo. Como exemplos citam-se os seguintes radicais alcóxicarbonilo: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo ou isobutoxicarbonilo.

Halogéneo - quando não fôr indicado o contrário - representa flúor, cloro, bromo e, em segundo lugar, iodo.

#### CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA

Os novos compostos, ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, possuem importantes propriedades farmacológicas e exibem acções sobre a hipertensão sanguínea e a frequência cardíaca, assim como sobre a secreção de prolactina e especialmente sobre o sistema nervoso central. É de salientar especialmente a acção pré-sináptica agonística de dopamina dos compostos de acordo com a invenção, com uma simultânea acção pós-sináptica antagonista de dopamina.

A título de exemplo foi pois determinada nos compostos

- A: cloridrato de 7-carbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- B: cloridrato de 2-(N,N-dipropilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- C: cloridrato de 2-(N-alil-N-propilamino)-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- D: cloridrato de 2-(N-alil-N-propilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- E: cloridrato de 2-(N-butil-N-propilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- F: cloridrato de 7-metilcarbamoil-2-(N-feniletíl-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina
- G: cloridrato de 2-(N-butil-N-propilamino)-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina (pf: 221-223°C)

(nos quadros adiante em vez dos nomes dos compostos utilizam-se as letras atribuídas aos mesmos - eventualmente completadas pela indicação do isômero óptico (+) ou (-))  
a acção sobre a inibição da síntese de dopamina para a investigação da influência pré-sináptica dos neurões dopaminérgicos. A acção sobre receptores de dopamina pós-sinápticos foi determinada em macacos (modelo MPTP).

#### DETERMINAÇÃO DA INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE DOPAMINA

A metodologia é realizada de acordo com J. R. Walters e R. H. Roth [Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 296, (1976) 5]: para isso 5 animais recebem cada um 10 mg/kg s.c. da substância a ensaiar. Passados 5 minutos realiza-se a administração de 750 mg/kg i.p. de  $\gamma$ -butirolactona para, através do bloqueio da condução do impulso pré-sináptico, se incluir a influência dos ciclos de reacção pós-sináptica sobre a taxa da síntese da dopamina. A administração da  $\gamma$ -butirolactona conduz a um aumento pronunciado da síntese de DOPA ou dopamina. Para a inibição da descarboxilação da DOPA aplicam-se, passados mais 5 minutos, 200 mg/kg i.p. de cloridrato de 3-hidroxibenzil-hidrazina. Passados 40 minutos depois da administração da substância os animais são mortos e faz-se uma preparação do Corpus striatum. A medição do teor de DOPA é realizada com auxílio de HPLC com detecção electroquímica (padrão: dihidroxibenzilamina).

Determina-se a inibição porcentual, causada pela substância de ensaio, da acumulação de DOPA estimulada por  $\gamma$ -butirolactona, relativamente aos animais de controle tratados com soro fisiológico (solução de cloreto de sódio a 0,9%).

Os resultados deste ensaio estão indicados no quadro seguinte:

Substância	Dose (mg/kg s,c.)	Inibição da acumulação de dopa em % relativamente aos controles tratados com soro fisiológico
A	10	86
(+)-A	10	90
B	10	73
(+)-B	10	75
(+)-C	10	83
(+)-D	10	76
(+)-E	10	84
(+)-F	10	85
(+)-G	10	85

DETERMINAÇÃO DA ACÇÃO DOPAMINÉRGICA PÓS-SINÁPTICA POR MEIO DO MODELO MPTP

As propriedades farmacológicas da neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahydro-piridina (MPTP) [J. W. Langston, P. Ballard, J. W. Tetrud e I. Irwin, *Science* 219, (1983) 979] possibilitam a sua utilização no modelo animal para a doença de Parkinson.

O quadro clínico neurológico irreversível, desencadeado por meio de MPTP no homem e em macacos, assemelha-se amplamente, nas suas manifestações clínicas, patológicas, bioquímicas e farmacológicas, à doença de Parkinson idiopática [S. D. Markey, J. N. Johannessen, C. C. Chivek, R. S. Burns e M. A. Herkenham, *Nature* 311 (1984) 464]. A causa desta inegável concordância é o facto de o MPTP actuar selectivamente sobre pequenos grupos de células nervosas dopaminérgicas na substância cinzenta do cérebro, as quais são também lesionadas pelo processo degenerativo na doença de Parkinson de origem natural.

Existe a possibilidade de que a causa da doença de Parkinson idiopática no organismo seja o MPTP em formação ou um composto químico semelhante [S. H. Snyder, *Nature* 311 (1984) 514]. A evidência clínica do quadro MPTP-Parkin-

son, possivelmente devido ao metabolismo específico do MPTP, até ao presente, além do homem, só é comprovável em macacos.

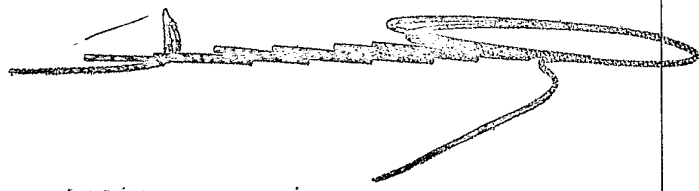
O modelo MPTP realizado no macaco Rhesus é pois apropriado para comprovar a acção de substâncias que actuam de forma agonista da dopamina pós-sináptica.

Para o efeito macacos Rhesus receberam MPTP, em doses totais até cerca de 6 mg/kg de peso corporal, até ao aparecimento dos seguintes sintomas: os animais tornam-se acinéticos e não estão em condições de receber água e alimentos. Apresentam uma postura típica inclinada; eventualmente surgem estados catalépticos. As extremidades possuem um rigor que é quebrado pelo movimento passivo de espasmos convulsivos.

Os agonistas de dopamina, como por exemplo B-HT 920, Levadopa ou a apomorfina, conduzem a uma supressão passageira deste quadro sintomático durante um período de tempo de 4 a 5 horas, para uma única dose de 100 ug/kg administrada por via intramuscular. Seguidamente aparecem de novo os sintomas acima descritos.

Depois da administração intramuscular dos compostos de acordo com a invenção (0,1 - 3,0 mg/kg) não é possível observar qualquer melhoria ou mesmo a supressão do quadro clínico dos macacos tratados com o MPTP. Pôde mesmo ser observada uma antagonização da supressão, causada por B-HT 920, da sintomatologia idêntica à doença de Parkinson. Os animais, pela administração de 1,0 - 3,0 mg/kg dos compostos de acordo com a invenção, em combinação com 0,1 mg/kg de B-HT 920, tornam-se bradicinéticos e além disso não estão em condições de receber água e alimentos. Deve aqui concluir-se por uma acção antagonista de dopamina pós-sináptica destas substâncias.

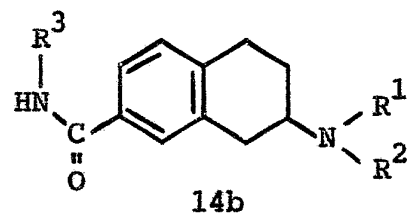
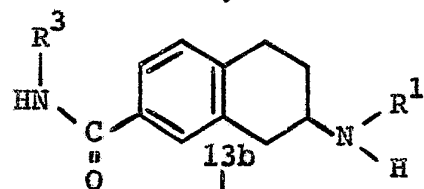
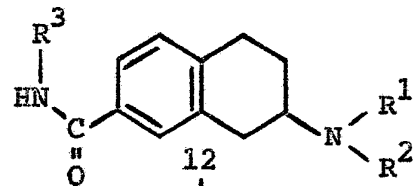
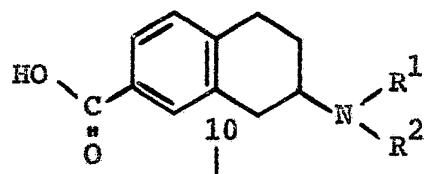
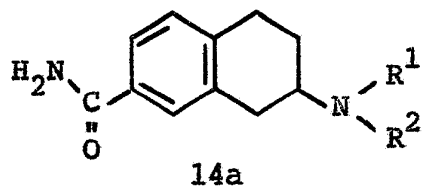
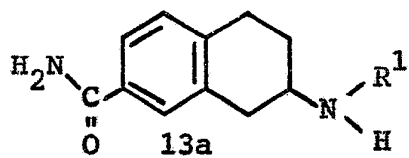
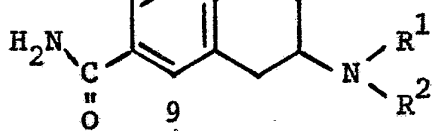
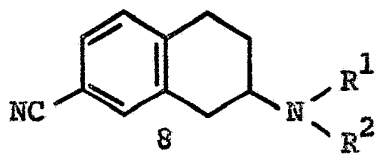
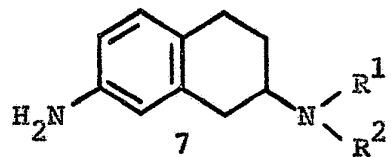
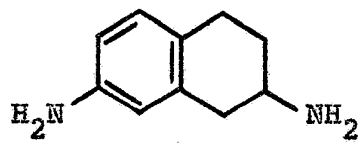
Os resultados são apresentados no seguinte quadro:



Substância	Dose	Ação
A	3 mg/kg	Antagonização de B-HT 920*
B	3 mg/kg	Antagonização de B-HT 920*
(+)-B	1 mg/kg	Antagonização de B-HT 920*
(+)-C	3 mg/kg	Antagonização de B-HT 920*
(+)-D	1 mg/kg	Antagonização de B-HT 920*

\* 0,1 mg de B-HT 920 por kg de peso corporal

A preparação dos compostos de acordo com a invenção é realizada de harmonia com as equações químicas adiante, cujos passos individuais serão descritos mais pormenorizadamente de imediato:



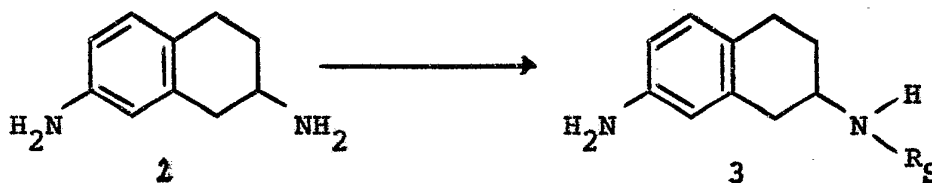
## PROCESSO DE PREPARAÇÃO

### I

A 2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina (2) utilizada como substância de partida pode ser preparada de acordo com métodos conhecidos da literatura [S. Chiavarelli e G. Settimj, Rend. ist. super. sanità 22 (1959) 508; C.A. 54 (1960) 2281 g] e pode ser separada por métodos correntes - por exemplo através dos correspondentes sais do ácido tartárico - nos dois enantiómeros.

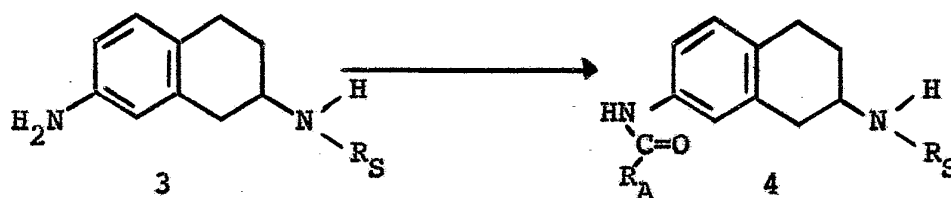
### II

A protecção da função amino ( $R_S$ ) necessária para as restantes sínteses, é realizada com recurso a métodos já conhecidos da técnica actual [M. Bodanszky, Principles of Peptide-Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984, pag. 84; T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York N.Y. 1981, pag. 218 e seg; Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. E 4, Georg Thieme Verlag, Estugarda, 1983, pag. 144], sendo preferida a protecção da função amino com um grupo de bloqueio alcoxycarbonilo ou um grupo aralcoxycarbonilo - particularmente com um grupo de bloqueio t-butoxycarbonilo (BOC).



Assim por exemplo, com utilização de métodos conhecidos por si - com pirocarbonato de di-t-butilo na presença de um composto com reacção básica - de preferência uma base azotada orgânica, como por exemplo trietilamina num dissolvente inerte - podem preparar-se as correspondentes 7-amino-2-t-butoxycarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas do tipo 3 - eventualmente enantiomericamente puras. Como dissolventes inertes servem em geral dissolventes orgânicos que não se alteram nas condições de reacção empregues. A estes pertencem de prefe-

rência éteres como por exemplo tetrahydrofurano ou éter glicol-dimetílico ("glyme").



III

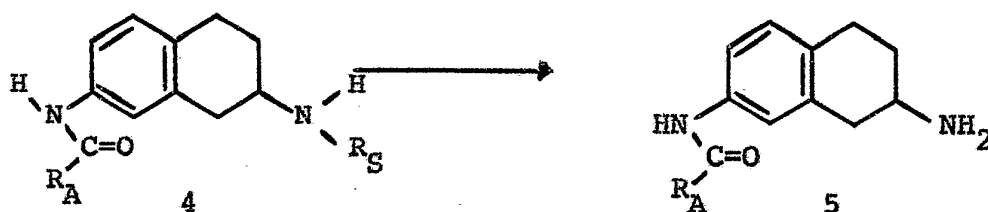
O derivado de R ou S-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, ou racêmico, em qualquer dos casos bloqueado, de preferência a R ou S-7-amino-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina ou racêmica, de fórmula geral 3, pode ser transformada por processos conhecidos da técnica, assim como especialmente processos apropriados para a preparação de acilamidas, nos correspondentes derivados bloqueados de 7-acilamido-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina ou 7-acilamido-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina que correspondem à fórmula geral 4 [C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thime Verlag, Estugarda 1978, págs. 22 e seguintes].

Neste caso é preferida a reação dos compostos, bloqueados, derivado de 2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina ou de preferência 7-amino-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, com um derivado reactivo de ácido carboxílico num dissolvente inerte, assim como na presença de uma base. Por derivados reactivos de ácidos carboxílicos entendem-se em geral halogenetos de ácido carboxílico bem como os respectivos anidridos, que podem eventualmente estar substituídos por átomos de halogênio. Estes derivados de ácidos carboxílicos são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VIII e vol. E 5, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1952 ou 1985]. São preferidos neste caso brometos de ácidos carboxílicos alifáticos e os respectivos cloretos, ou ainda os anidridos de ácidos carboxílicos alifáticos. São particularmente preferidos brometo de acetilo, cloreto de acetilo, anidrido acético e anidrido do ácido trifluoracético.

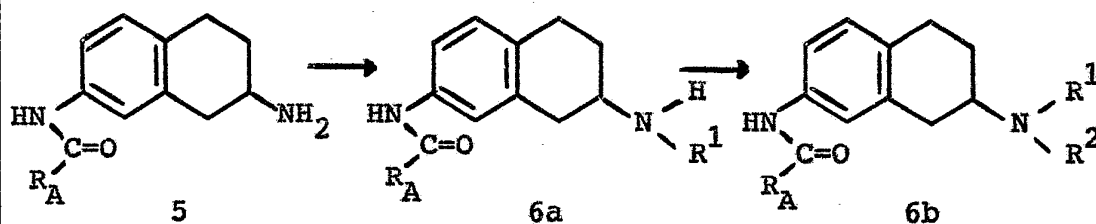
Como bases podem ser utilizados todos os compostos básicos correntes que sejam apropriados para asse-

gurar uma reacção em condições básicas. A estes pertencem por exemplo hidróxidos, carbonatos ou alcoolatos tanto alcalinos como alcalinoterrosos, e de preferência aminas terciárias, utilizando-se como especialmente preferida a trietilamina.

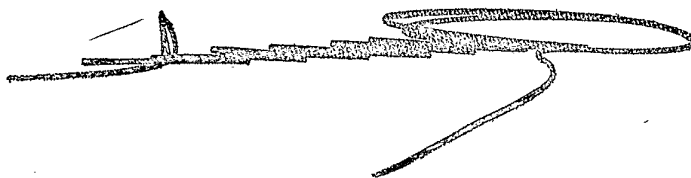
Como dissolventes inertes utilizam-se em geral dissolventes orgânicos que não se alterem nas condições da reacção empregues, como por exemplo hidrocarbonetos - tais como benzeno, tolueno, xileno, ou fracções de petróleo - ou ainda hidrocarbonetos halogenados - como por exemplo cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono ou de preferência éteres - tais como éter dietílico, éter glicoldimetílico (2glyme"), éter diglicoldimetílico ("diglyme") e especialmente de preferência tetrahydrofurano.



A dissociação subsequente dos grupos de bloqueio  $R_S$  da função amino na posição 2 na tetrahidronaftalina de fórmula geral 4 pode realizar-se - consoante a natureza do grupo de bloqueio e ainda em função da estabilidade química da estrutura parcial de acilanilida - com utilização de processos conhecidos na técnica actual [T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York 1981, págs. 218 e seguintes; U. Petersen in *Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie*, Vol. E4, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1983 pag. 144], de onde resulta o derivado acetilado de 1,2,3,4-tetrahidronaftalina de fórmula geral 5.



Para a transformação da função amino



primária no derivado de 7-acilamino-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina de fórmula geral 5 numa amina terciária - de onde resulta um derivado de tetrahidronaftalina de fórmula geral 6b - são igualmente conhecidos na técnica actual inúmeros processos [G. Spielberger in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. XI/1, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1957, pag. 24; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York 1985, pag. 1153], - em que, no caso de  $R^1=R^2$  - a alquilação é realizada num só passo e, no caso de  $R^1$  e  $R^2$  serem diferentes, o produto intermediário de fórmula 6a é levado a reagir à correspondente amina terciária de fórmula 6b.

A marcha geral desta síntese pode tornar necessária neste passo, em determinadas circunstâncias, a introdução de um grupo de bloqueio ( $R^2 = R_S$ ) como por exemplo um grupo de bloqueio benzilo.

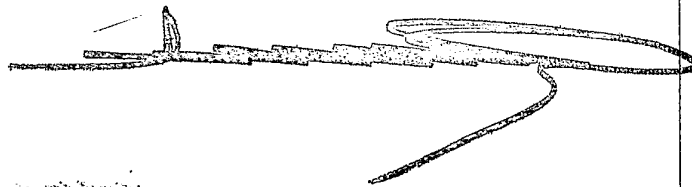
O grupo de bloqueio particular usado em cada caso pode ser de novo dissociado de harmonia com os métodos já conhecidos na técnica para o efeito, ou pode ser permutado com outro substituinte [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York N.Y. 1981, pag. 272 e seguintes e literatura citada;]. (ver equação química pág. 25, 9 - 13a ou 12 - 13b - 14b).

A alquilação é preferivelmente realizada com halogenetos de alquilo ou de aralquilo, ou com os respectivos sulfatos, tosilatos, metanossulfonatos ou trifluormetanosulfonatos - como por exemplo os halogenetos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, benzilo, fenetilo, o-, m- e p-metilbenzilo, com 1-halogeno-3-fenilpropanos e 1-halogeno-4-fenilbutanos,

significando halogéneo ou halogeneto cloro, bromo ou iodo.

Estes halogenetos, sulfatos, metanossulfonatos, trifluormetanosulfonatos ou tosilatos são conhecidos ou podem ser preparados de harmonia com métodos conhecidos.

Como dissolventes prestam-se todos os dissolventes orgânicos inertes que não se alterem nas condições da reacção ou mesmo que não podem participar desfavoravelmente como componente reactivo no curso da reacção. A estes pertencem



álcoois - como por exemplo metanol, etanol, propanol ou isopropanol - ou hidrocarbonetos halogenados desde que eles próprios não actuem como agentes de alquilação - de preferência hidrocarbonetos halogenados - tais como hidrocarbonetos fluorados, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono - e especialmente de preferência éteres tais como éter dietílico, éter di-n-butílico, éter t-butilmetílico, éter glicoldimetílico, éter dietilenoglicoldimetílico ("diglyme") tetrahidrofurano, dioxano e amidas de ácidos, como por exemplo triamida do ácido hexametilfosfórico ou dimetilformamida.

Além disso é possível utilizar misturas dos dissolventes mencionados.

Para além disso revelou-se particularmente vantajoso utilizar como meio reactivo dimetilformamida, na obtenção de amins terciárias que se enquadrem na fórmula geral 6b, na reacção em dois passos, no segundo passo da reacção de alquilação.

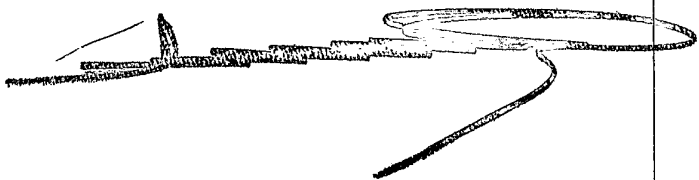
Igualmente revelou-se vantajoso, na transformação num só passo de uma amina primária de fórmula 5 na amina terciária de fórmula 6b, utilizar igualmente dimetilformamida como dissolvente.

A reacção é realizada de preferência na presença de agentes capazes de fixar ácidos - como por exemplo carbonatos ou hidrogenocarbonatos tanto alcalinos como alcalino terrosos.

## VI

Por outro lado, a função amino primária da diamina de fórmula geral 5, pode ser transformada na correspondente amina secundária ou terciária por via de uma aminação reductiva de um aldeído ou cetona ou dos seus derivados apropriados - consoante a relação molar do composto de carbonilo utilizado para o derivado de 7-acilamino-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina de fórmula geral 5. Esta transformação pode realizar-se ou directamente, ou através das bases de Schiff formadas em cada caso como produtos intermédios.

Os aldeídos ou cetonas utilizados como eductos são conhecidos ou podem ser preparados de harmonia com



processos conhecido [aldeídos: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. VII/1 e E5, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1954 ou 1983; cetonas: Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. VII/2a e 2b, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1973 ou 1976].

Os aldeídos ou cetonas apropriados são exemplificados por exemplo por formaldeído, acetaldeído, propionaldeído, acetona, butiraldeído, benzaldeído, fenilacetaldeído, 2-fenilpropionaldeído, 3-fenilpropionaldeído e 4-fenilbutiraldeído.

A preparação das bases de Schiff é realizada em dissolventes orgânicos inertes, eventualmente na presença de um catalisador e se necessário na presença de um agente desidratante.

Como dissolventes inertes prestam-se nestes casos dissolventes orgânicos inertes que não se alterem nas condições de reacção indicadas e que não participem eles próprios desfavoravelmente no curso da reacção. A estes pertencem de preferência álcoois, como por exemplo metanol, etanol, propanol, ou isopropanol, ou éteres como por exemplo éter dietílico, éter t-butílicometílico, éter di-n-butílico, éter glicoldimetílico, éter dietilenoglicoldimetílico, tetrahidrofurano, ou hidrocarbonetos halogenados, como por exemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, ou outros hidrocarbonetos tais como por exemplo fracções de petróleo, benzeno, tolueno, xileno, e especialmente de preferência amidas, como por exemplo dimetilformamida e acetamida, triamida do ácido hexametilfosfórico, ou ainda ácidos carboxílicos como por exemplo ácido fórmico ou ácido acético, ou também misturas dos citados dissolventes.

Como catalisadores são utilizados eventualmente ácidos protônicos. Esta designação abrange de preferência ácidos minerais como por exemplo ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou ácidos carboxílicos orgânicos com 1 a 6 átomos de carbono que podem eventualmente estar substituídos por flúor, cloro e/ou bromo. São exemplos destes ácidos o ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético, ou

o ácido propiônico. Entre o grupo dos ácidos preferidos estão igualmente os ácidos sulfônicos com 1 a 4 átomos de carbono no radical alquilo, ou com radicais arilo, que eventualmente podem estar substituídos por átomos de halogênio, como por exemplo o ácido metanossulfônico, ácido trifluormetanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico ou o ácido toluenossulfônico.

A água que se forma durante a reação pode, se necessário, ser eliminada por adição de agentes desidratantes - como por exemplo pentóxido de fósforo - ou de preferência por meio de crivo molecular, ou em alternativa pode ser eliminada em mistura com o dissolvente utilizado, durante a reação ou depois do seu termo, por exemplo por meio de uma destilação da mistura reactiva.

A reação é realizada em geral num intervalo de temperaturas desde +20°C até ao ponto de ebulição da mistura reactiva particular e de preferência num intervalo de temperaturas de +20°C até 100°C.

Na eliminação por destilação azeotrópica da água formada durante a reação, conjuntamente com o dissolvente ou mistura de dissolventes utilizados em cada caso, é preferível a temperatura de ebulição da mistura azeotrópica particular.

A reação é realizada em geral à pressão normal, mas também pode ser realizada a uma pressão mais alta ou mais reduzida.

Para a preparação da amina secundária a 7-acetamido-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e o composto de carbonilo particular são utilizados em quantidades equimolares. Para a preparação da amina terciária o composto de carbonilo particular é utilizado em excesso.

As bases de Schiff, ou as enaminas ou os sais de imônio, que surgem como produtos intermediários na preparação das aminas secundárias ou terciárias, podem ser hidrogenadas ou reduzidas ou por meio de hidrogênio em água ou em dissolventes orgânicos inertes, tais como álcoois, éteres ou em hidrocarbonetos halogenados, ou nas suas misturas com água na

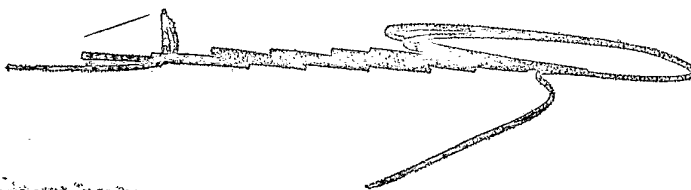
presença de catalisadores apropriados, ou então com hidretos complexos, eventualmente na presença de um catalisador. Neste caso a reacção pode realizar-se no mesmo meio reactivo ou então também num outro dissolvente, ou numa outra mistura de dissolventes. Neste último caso o dissolvente ou mistura de dissolventes utilizados em primeiro lugar são de preferência eliminados por destilação.

Como catalisadores têm aplicação na redução catalítica com hidrogénio por exemplo Raney-níquel, paládio, paládio sobre carvão animal, platina, e de preferência paládio sobre carvão (10% de teor de Pd).

Na redução com hidretos são utilizados de preferência hidretos complexos de boro. Emprega-se com particular preferência o borohidreto de sódio.

Como dissolventes prestam-se todos os dissolventes orgânicos inertes que nas condições de reacção seleccionadas não se alterem, ou que pelo menos permaneçam essencialmente inalterados e que não tomem parte no curso da reacção de forma desfavorável. A estes pertencem amidas, como por exemplo dimetilformamida ou triamida do ácido hexametilfosfórico, ou éteres, tais como por exemplo o éter dietílico, o éter t-butil-metílico, éter di-n-butílico, éter glicoldimetílico, o éter diglicoldimetílico, tetrahydrofurano e dioxano, e especialmente de preferência álcoois, como por exemplo metanol, etanol, propanol ou isopropanol.

Na redução com hidrogénio a reacção é realizada em condições de reacção conhecidas para a hidrogenação catalítica, em função do catalisador, dissolventes e reagentes utilizados em cada caso particular [K. Harada in Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double-Bond", Interscience Publishers, London 1970, pag. 276 e literatura citada; P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York 1967, pag. 123; F. Möller e R. Schröter in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, pag. 602; W.S. Emerson, Org. Reactions 4 (1949) 174; E.M. Hancock e A.C. Cope, Org. Synth., Coll. Vol. III (1955) 501; J.C. Robinson e H.R. Snyder, Org.



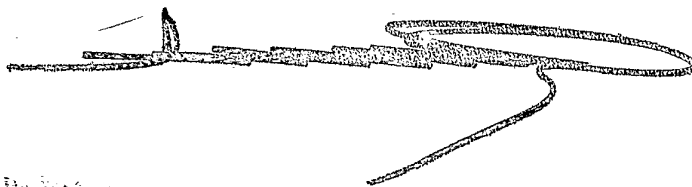
Synth., Coll, Vol. III (1955) 717; D.M. Malcolm e C.R. Noller, Org. Synth., Coll. Vol. IV (1963) 603].

Preferivelmente a hidrogenação é realizada com paládio sobre carvão (10% de teor de paládio) em metanol e numa gama de temperaturas de 20 até 50°C - e especialmente de preferência num intervalo de temperaturas compreendido de 25°C até 35°C - a uma pressão de hidrogénio de preferência de 0,1 a 0,8 MPa, e particularmente de preferência a uma pressão de hidrogénio de 0,4 a 0,6 MPa.

Na realização do processo de acordo com a invenção com utilização de hidretos complexos revelou-se ser vantajoso fazer reagir a amina com o correspondente aldeído ou cetona numa reacção sem separação intermédia (Eintopf) com utilização de um dissolvente inerte, de preferência uma carboxilamida e especialmente de preferência com utilização de dimetilformamida, num intervalo de temperaturas compreendido entre 50°C e 100°C, eliminar por destilação o dissolvente depois do termo da reacção a uma pressão reduzida, dissolver ou dispersar o resíduo obtido num dissolvente orgânico - de preferência um álcool - e fazê-lo reagir com uma quantidade pelo menos equimolecular de um redutor - de preferência de um hidreto complexo e particularmente de preferência borohidreto de sódio - depois do termo da reacção proceder a um tratamento hidrolítico, isolar o produto da reacção por meio de uma extracção da mistura reactiva e eventualmente purificá-lo cromatograficamente ou submetê-lo por outra via a um passo de purificação e isolá-lo.

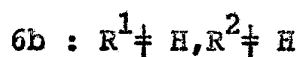
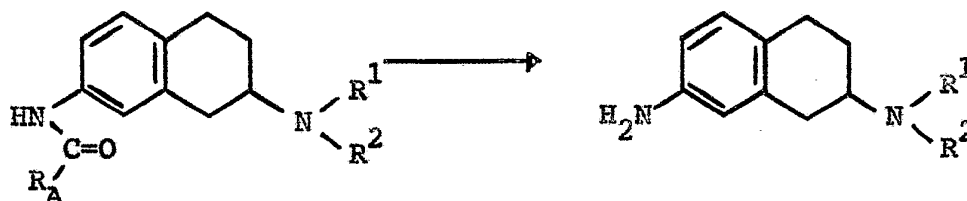
## VII

A preparação dos compostos de acordo com a invenção, no quadro de uma aminação redutiva, é realizável numa outra variante de síntese pela via de uma reacção de Leukart-Wallach que se presta em particular para a obtenção de aminas terciárias. As condições de reacção destas aminações redutivas são conhecidas [diversos autores, Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlim 1986 (16ª Edição) pag. 491; C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1978, pag. 133 e literatura citada; F. Möl



ler e R. Schröter in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. XI/1, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1957, pág. 648].

As aminas terciárias de acordo com a invenção de fórmula geral 6b podem ser igualmente obtidas por combinação dos métodos de preparação descritos.

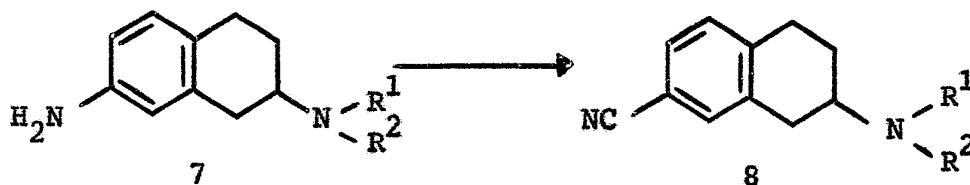


#### VIII

O grupo acilo é dissociado para a posterior obtenção de derivados na função amino de anilina, de onde resultam as diaminas de fórmula geral 7.

A saponificação destas arilamidas é conhecida e pode ser conseguida por reacção de uma carboxilamida de fórmula geral 6b com soluções aquosas de hidróxidos alcalinos ou de ácidos [F. Möller in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. XI/1, Georg Thieme Verlag Estugarda 1957, pág. 927 e seguintes e 934 e seguintes; R.M. Herbst e D. Shemin, Org. Synth., Coll. Vol. II (1943) 491; P.E. Fanta e D.S. Tarbell, Org. Synth., Coll. Vol. III (1955) 661]. É preferida a reacção com ácidos minerais diluídos sob condições de refluxo, sendo a saponificação realizada especialmente de preferência com ácido clorídrico 2N que produz imediatamente, numa reacção sem isolamento intermédio (Eintopf) os correspondentes cloridratos que podem ser isolados depois da destilação da mistura reactiva e da remoção da mistura reactiva dos restantes constituintes voláteis - de preferência a pressão reduzida - e da suspensão num dissolvente orgânico, de preferência um álcool, sendo especialmente preferido o etanol, assim como depois da filtração e secagem.

#### IX



A preparação do derivado de 2-amino-2-ciano-tetralina 8 é realizada de forma conhecida por si [Organikum, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 17ª Edic., Berlim 1988, pág. 547; Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4ª Edition, Longman, London 1978, pág. 703] através de uma chamada reacção de Sandmeyer, por reacção do derivado, eventualmente bloqueado, de 2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina de fórmula 7, por exemplo com cianeto de potássio na presença de cianeto de cobre (I).

Na realização do processo de acordo com a invenção formam-se em geral sais de diazônio como produtos intermediários, os quais podem ser isolados. Revelou-se, contudo, conveniente realizar o processo sem isolamento do produto intermediário.

Como dissolventes inertes prestam-se neste caso água ou álcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou amidas, tais como formamida ou dimetilformamida, sendo preferida como dissolvente a água.

Como ácidos utilizam-se em geral ácidos minerais, como por exemplo ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, sendo preferido o ácido sulfúrico. Todavia, também é possível utilizarem-se misturas dos ácidos mencionados.

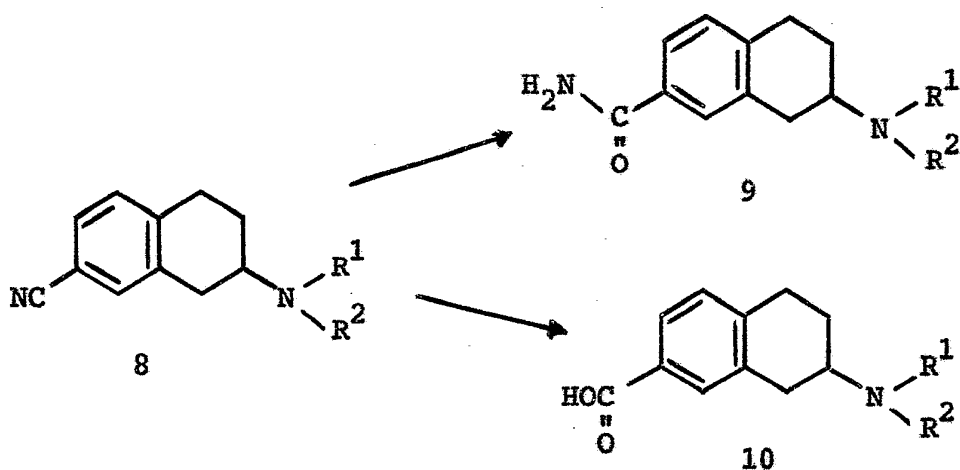
Como nitrilos utilizam-se em geral cianetos alcalinos como por exemplo os cianetos de sódio ou de potássio, É preferida a utilização do cianeto de potássio.

A reacção é realizada em geral num intervalo de temperaturas desde -10°C até +150°C, mas de preferência desde -50°C até +50°C.

A reacção é realizada em geral à pressão normal. É igualmente possível, no entanto, realizar-se a reacção a pressões mais altas ou mais reduzidas (por exemplo, de 0,5 a 5 bar).

O processo de acordo com a invenção é realizado em geral misturando-se primeiro a 2-amino-tetralina em ácido sulfúrico aquoso com uma solução do nitrito em água, e tratando-se em seguida a solução reactiva com o cianeto alcalino - de preferência cianeto de potássio - e com o cianeto de cobre(I). O sal de diazônio em geral não é isolado.

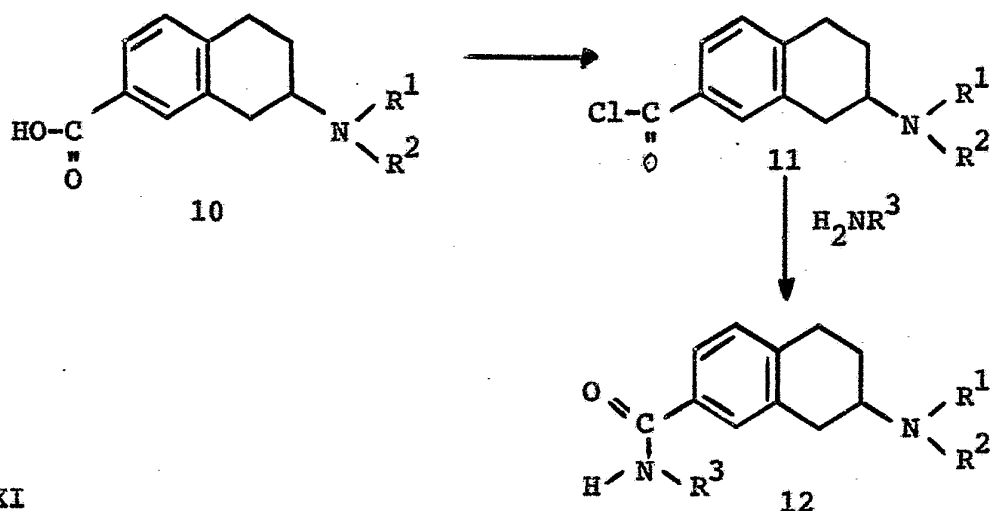
O tratamento final é realizado em geral por neutralização da mistura reactiva com solução aquosa de amônia ou com hidróxidos ou carbonatos alcalinos, assim como por extracção das bases livres assim obtidas, a partir das quais, por reacção com ácidos correspondentes, podem ser obtidos os seus sais.



X

Por saponificação posterior do derivado de 2-amino-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalina 8 na presença de ácido metanossulfônico e um pouco de água são obtidas por um lado as amidas correspondentes de fórmula 9, enquanto que a saponificação do composto de ciano 8 com ácido clorídrico concentrado permite obter os correspondentes derivados de ácido tetralinocarboxílico de fórmula 10. Também é possível, no entanto, a utilização de outros ácidos minerais fortes que são apropriados para a hidrólise de grupos nitrilo a grupos aminocarbonilo. As reacções de saponificação de nitrilos, por si sós, são conhecidas na técnica [P.L. Compagnon e M. Mioque, Ann. Chim. (Paris) [14] 5 (1970) 11-22; P.L. Compagnon e M. Mioque, *ibid.* 23-37; E.N. Zil'berman, Russ. Chem. Rev. 31 (1962) 615]. Como meio re-activo utiliza-se de preferência a água. A realização da reac-

ção é efectuada num intervalo de temperaturas desde 0°C até ao ponto de ebulição da mistura reactiva, e à pressão normal. É preferida uma temperatura situada no intervalo de 20°C a 120°C.



XI

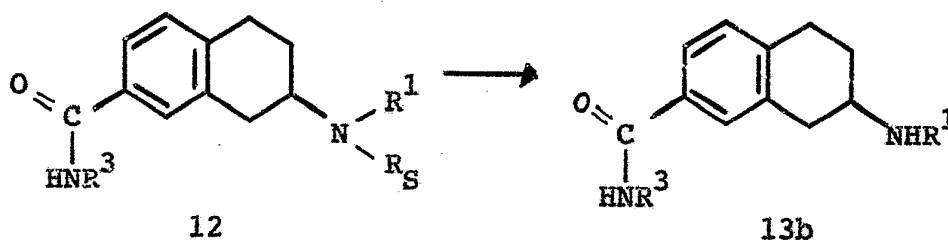
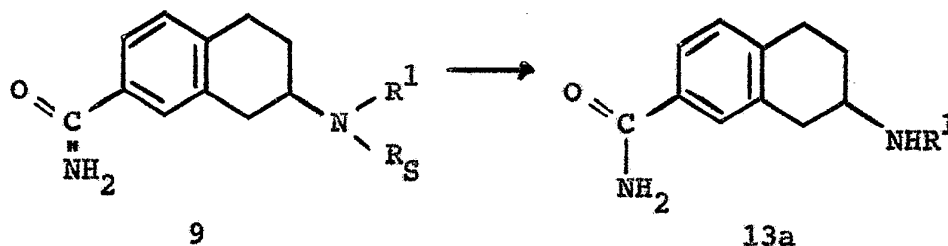
O derivado do ácido tetralinocarboxílico 10 pode ser transformado com recurso a métodos já conhecidos da literatura [J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edição, New York, N. Y. 1985, pág. 388 e literatura citada] preferivelmente com utilização de cloreto de tionilo, no correspondente halogeneto de acilo ou cloreto de acilo 11 [C. Ferri, *Reaktionen der organischen Synthese*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, pag. 192 e literatura citada; *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 17ª Ed., Berlin 1988. pág. 422, J.S. Pizey, *Synthetic Reagents*, Vol. 1, 321, Wiley, New York N.Y. 1974].

A reacção subsequente do halogeneto de acilo ou cloreto de acilo resultante com uma amina primária conduz, de forma conhecida por si [C. Ferri, *Reaktionen der organischen Synthese*, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1978, págs. 223 e literatura citada] à correspondente amida de ácido 12. A reacção é realizada preferivelmente em dissolventes inertes.

Dissolventes inertes são neste caso em geral dissolventes que não se alteram nas condições da reacção. A esta categoria pertencem de preferência éteres tais como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, ou o éter glicoldimetílico, ou hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno, xileno ou fracções de petróleo, ou hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. É

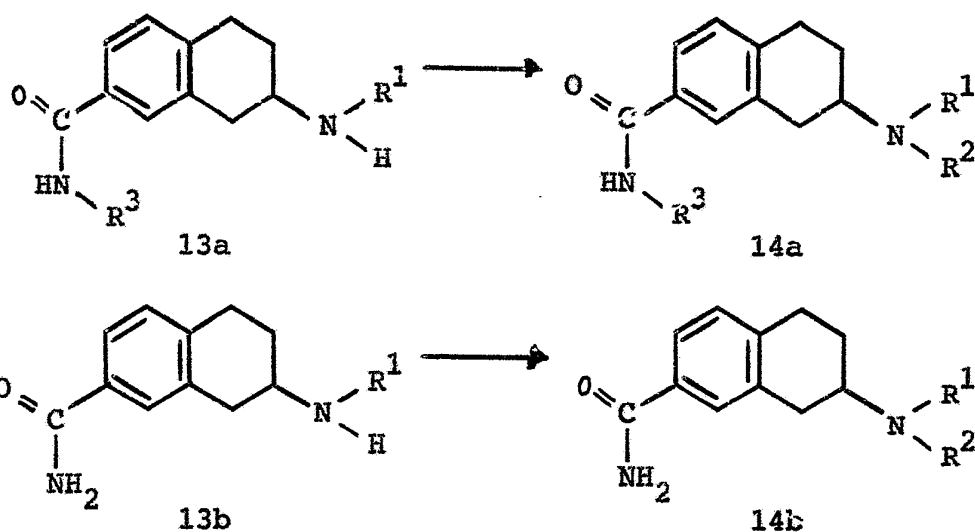
igualmente possível utilizar misturas dos dissolventes mencionados.

A aminação dos halogenetos de acilo ou dos respectivos cloretos de acilo de fórmula 11 é realizada em geral num intervalo de temperaturas de  $-20^{\circ}\text{C}$  até  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferência de  $-20^{\circ}\text{C}$  até  $50^{\circ}\text{C}$ , e à pressão normal.



## XII

A dissociação subsequente do grupo de bloqueio  $\text{R}_S$  ( $\text{R}^2 = \text{R}_S$ ) da função amino na posição 2 na tetrahidronaftalina de fórmula geral 9 ou 12 - consoante a natureza do grupo de bloqueio e ainda em função da estabilidade química da estrutura parcial de carbamilo - é realizada com recurso a processos conhecidos da técnica actual [T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York 1981, pág. 218 e seg.; U. Petersen in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Vol. E4, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1983, pág. 144], de onde resulta o derivado de 1,2,3,4-tetrahidronaftalina de fórmula geral 13a ou 13b. Por exemplo, a partir dos compostos de fórmula 9 e 12 que transportam na função amino um radical benzilo como grupo de bloqueio, é possível realizar-se a dissociação dos grupos de bloqueio por hidrogenação catalítica com um catalisador de paládio, de onde resulta a tetrahidronaftalina de fórmula 13a.



### XIII

Para a transformação da função amino se-  
cundária no derivado de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina de  
fórmula geral 14a ou 14b numa amina terciária - de onde resulta  
um derivado de tetrahidronaftalina de fórmula geral 14a ou 14b  
- são igualmente conhecidos na técnica inúmeros processos - co-  
mo foram descritos em V e VI - [G. Spielberger in Houben-Weyl,  
Methoden der organischen Chemie, Vol. XI/1, Georg Thieme Verlag,  
Estugarda 1957, pág. 24; J. March, Advanced Organic Chemistry,  
3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York 1985, pág. 1153], tendo,  
na aminação redutiva, que escolher-se o redutor de modo tal que  
a função carboxilamida não seja atingida [J. March, Advanced Or-  
ganic Chemistry, 3<sup>a</sup> edição, John Wiley and Sons, New York, N.  
Y. 1985, pág. 1095].

É preferível, por um lado, realizar-se  
a alquilação com halogenetos de alquilo ou de aralquilo - even-  
tualmente na forma de derivados - ou com os respectivos sulfa-  
tos, tosilatos, metanossulfonatos ou trifluormetanossulfonatos,  
como por exemplo os halogenetos de metilo, etilo, propilo, iso-  
propilo, butilo, alilo, propargilo, benzilo, fenetilo, o-, m- e  
p-metilbenzilo, o-, m- e p-metoxibenzilo, 1-halogeno-3-fenilpro-  
panos,

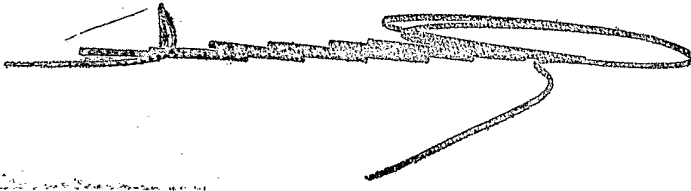
1-halogeno-3-fenil-propa-2-enos,

1-halogeno-4-fenilbutanos,

1-halogeno-3-(p-clorofenil)-propanos,

éteres (2-halogenometil)-metílicos,





Para além disso os compostos de acordo com a invenção podem ser obtidos por qualquer outra reacção que parta de aminas secundárias como componente amino, por exemplo pela via de uma reacção de Michael. Os parceiros de reacção apropriados para esta variante de obtenção são materializados por exemplo por derivados de ácido acrílico, de ácido metacrílico ou de ácido crotónico [C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, G. Thieme Verlag, Estugarda 1978, págs. 173 e literatura citada; M.B. Gasc, A. Lattes e J.J. Périé, Tetrahedron 39, (1983) 703; H. Pines e W.M. Stalick in "Base-Catalized Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds", Academic Press, New York N.Y. 1977, pág. 423; M.S. Gibson in Patai "The Chemistry of the Amino Group", Interscience, New York N.Y. 1968, Pág. 61 ff].

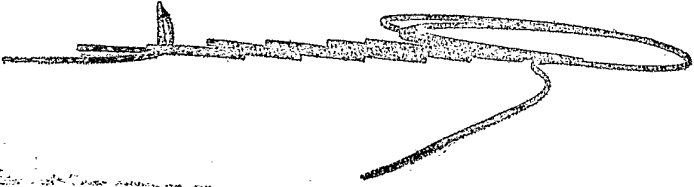
As aminas terciárias de acordo com a invenção de fórmula geral 14a ou 14b podem igualmente ser obtidas por combinação dos métodos de preparação descritos.

Os exemplos que se seguem servem para elucidar a presente invenção sem contudo a limitarem: o prefixo (+)/(-) indicado nos exemplos de preparação antes do nome das substâncias, pretende significar que estas sínteses são realizáveis tanto com os isómeros ópticos levógiros como também com os isómeros ópticos dextrógiros, ou com as suas misturas, ou com o correspondente racemato.

#### EXEMPLO 1

##### Separação dos enantiómeros de 2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina

81,0 g (0,5 mol) de 2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são dissolvidos em 1 litro de uma mistura metanol/água (95:5) e aquecem-se a 50°C. A esta temperatura adiciona-se uma solução de 37,5 g (0,25 mol) de ácido L-(+)-tartárico em 200 ml de metanol. Os cristais que precipitam passado pouco tempo são removidos por filtração, são extraídos à ebulição por três vezes com 300 ml de uma mistura metanol/água (95:5) de cada vez e são recristalizados em água uma vez. Em segui-



da põe-se em suspensão o tartarato em 70 ml de água, mistura-se a suspensão com 33 g (0,6 mol) de hidróxido de potássio e extrai-se de cada vez por duas vezes com 70 ml de tetrahidrofurano. Depois da secagem da fase orgânica com sulfato de magnésio e da separação do desidratante por filtração o dissolvente é eliminado em vácuo e o resíduo é destilado a uma pressão reduzida de 0,08 hPa.

Isola-se a (+)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina na forma de cristais incolores.

Rendimento: 9,7 g (12 %)

p.f. : 33 - 34°C

p.e. : 108 - 110°C

O enantiômero (-) é obtido por uma via idêntica com utilização do ácido R(-)-tartárico.

Rendimento: 9,8 g (12 %)

p.f. : 33 - 34°C

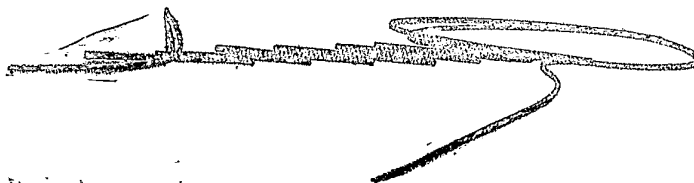
p.e. : 108 - 110°C

Nos exemplos adiante para a preparação dos compostos enantiomericamente puros parte-se em cada caso da (+)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina ou da (-)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina.

#### EXEMPLO 2

#### (+)/(-)-7-amino-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

A uma solução de 20 g (0,12 mol) de (+)/(-)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e 17,1 ml (0,12 mol) de trietilamina em 250 ml de tetrahidrofurano anidro adiciona-se gota a gota a -10°C uma solução de 28,7 ml (0,12 mol) de pirocarbonato de di-t-butilo em 140 ml de tetrahidrofurano anidro. Agita-se 30 minutos a -10°C repetidamente e em seguida deixa-se aquecer a mistura reactiva até à temperatura ambiente. O dissolvente é eliminado por destilação em vácuo e o resíduo é misturado com 500 ml de acetato de etilo e é lavado duas vezes com 100 ml de água de cada vez. Em seguida a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, o dissolvente é eliminado em vácuo



e o resíduo é recristalizado em éter dietílico.

Rendimento: 25 g (80 %)

p.f. : 119 - 121°C

### EXEMPLO 3

#### (+)/(-)-7-acetamido-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina

25 g (95 mmol) de 7-amino-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e 14,5 ml (100 ml) de trietilamina são dissolvidos em 120 ml de tetrahidrofurano anidro e misturam-se à temperatura ambiente com 9,9 ml (105 mmol) de anidrido acético. Agita-se continuamente 1 hora à temperatura ambiente e adicionam-se em seguida 450 ml de água gelada. Os cristais que precipitam são isolados por filtração e são lavados com 200 ml de água, com 35 ml de acetona e com 60 ml de éter dietílico e são secos em estufa de secagem por circulação de ar até peso constante.

Rendimento: 25,9 g (93 %)

p.f. : 193 - 195°C

### EXEMPLO 4

#### cloridrato de (+)/(-)-7-acetamido-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina

50 g (0,16 mol) de 7-acetamido-2-t-butoxicarbonilamido-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são postos em suspensão em 300 ml de etanol. Durante cerca de 10 minutos faz-se passar através da suspensão uma forte corrente de HCl gasoso, fazendo-se assim subir a temperatura a cerca de 70°C. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente, removem-se os cristais precipitados por filtração, lavam-se de cada vez com 100 ml de acetona e 100 ml de éter dietílico e secam-se numa estufa de secagem com circulação de ar primeiro à temperatura ambiente e depois a 80°C, à pressão normal, até peso constante.

Rendimento: 36 g (91 %)

p.f. : 260°C

EXEMPLO 5

cloridrato de (+)/(-)-7-acetamido-2-propilamino-1,2,3,4-tetra-  
hidronaftalina

(Alquilação)

83,8 g (0,41 mol) de (+)/(-)-7-acetamido-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e 75,6 g (0,61 mol) de brometo de propilo são dissolvidos em 900 ml de tetrahidrofurano e são misturados com 84 g (0,84 mol) de hidrogenocarbonato de potássio, aquecendo-se depois 7 horas à temperatura de refluxo. Em seguida mistura-se com mais 75,6 g (0,61 mol) de brometo de propilo e aquece-se de novo 7 horas à ebulição. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente, filtra-se e concentra-se o filtrado em vácuo, mistura-se depois com 500 ml de acetato de etilo e extrai-se com 500 ml de água. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, depois da remoção do desidratante por filtração concentra-se em vácuo e o resíduo assim obtido é cromatografado através de sílica-gel (granulometria 0,063-0,2 mm) com uma mistura de cloreto de metileno e metanol (80:20). Depois do isolamento cromatográfico, da concentração do eluído em vácuo e da reacção do resíduo com uma solução de ácido clorídrico em éter dietílico, o composto de título precipita na forma de cloridrato, filtra-se para o isolar e seca-se em estufa de secagem por circulação de ar até peso constante.

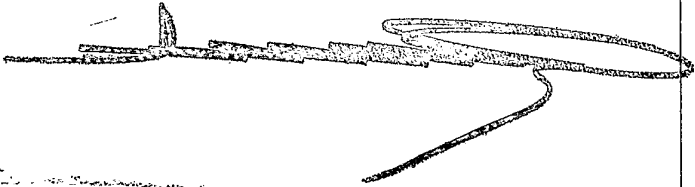
Rendimento: 43,4 g (38 %)

p.f. : 171°C

EXEMPLO 6

cloridrato de (+)/(-)-7-acetamido-2-(N-butil-propilamino)-1,2,  
3,4-tetrahidronaftalina

7 g (24,8 mmol) de cloridrato de (+)/  
/(-)-7-acetamido-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e  
12,8 g (93 mmol) de brometo de butilo são dissolvidos em 80 ml



de dimetilformamida, misturam-se com 10 g (100 mmol) de hidrogenocarbonato de potássio e agitam-se 9 horas a 80°C. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente, filtra-se e concentra-se o filtrado em vácuo, mistura-se com 250 ml de água e extrai-se duas vezes com 200 ml de acetato de etilo de cada vez. Os extractos orgânicos depois de reunidos são secos com sulfato de magnésio e depois da remoção do agente desidratante por filtração concentra-se em vácuo. O resíduo obtido é cromatografado através de sílica-gel (granulometria 0,063 a 0,2 mm) com uma mistura de cloreto de metileno e metanol (80:20).

Depois do isolamento cromatográfico, da concentração do eluído em vácuo e da reacção do resíduo com uma solução de ácido clorídrico em éter dietílico, faz-se precipitar o composto de título na forma de cloridrato, isola-se este por filtração e seca-se até peso constante.

Rendimento: 5,5 g (67 %)

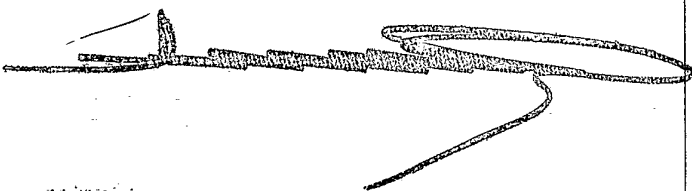
p.f. : 208-210°C

#### EXEMPLO 7

cloridrato de (+)/(-)-7-acetamido-2-N,N-dietilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

(aminação redutiva com hidrogénio)

6,5 g (32 mmol) de 7-acetamido-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e 22 g (500 mmol) de acetaldeído são dissolvidos em 110 ml de metanol e são misturados com 2,2 g de paládio/carvão (10% Pd). Procede-se à hidrogenação durante 18 horas em autoclave a 30°C e a uma pressão de hidrogénio de 500 kPa. Em seguida filtra-se através de sílica-gel e o dissolvente é removido por destilação em vácuo. O resíduo é depois misturado com 150 ml de éter dietílico e é lavado por duas vezes com 60 ml de água de cada vez. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio, o dissolvente, depois da remoção por filtração do agente desidratante é eliminado em vácuo e o resíduo obtido é cromatografado através de sílica-gel (granulometria 0,063-0,2 mm) (eluente: acetato de etilo/metanol; 80:20). Depois



do isolamento cromatográfico o eluido é concentrado e a (+)/(-)-acetamido-2-N,N-dietilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina é transformada no cloridrato com ácido clorídrico etérico. Os cristais são removidos por filtração e são secos em estufa de secagem por circulação de ar até peso constante.

Rendimento: 1,7 g (18 %)

p.f. : > 265°C

#### EXEMPLO 8

dicloridrato de (+)/(-)-7-amino-2-(N-butil-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

1,5 g (4,4 mmol) de cloridrato de (+)/(-)-7-acetamido-2-(N-butil-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são aquecidos à temperatura de refluxo conjuntamente com 30 ml de HCl 2N durante 2 horas. Em seguida a solução é concentrada em vácuo, o resíduo é misturado com 20 ml de etanol, os cristais são removidos por filtração, são lavados com etanol e são secos em estufa de secagem com circulação de ar até peso constante.

Rendimento: 1,1 g (75 %)

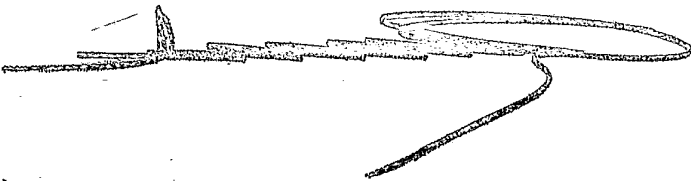
p.f. : > 167°C

#### EXEMPLO 9

(+)/(-)-7-ciano-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

A uma solução de 24,6 g (0,1 mol) de 7-amino-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina em 50 ml de água e 12,5 ml de ácido sulfúrico concentrado adiciona-se, mantendo-se sempre a temperatura no intervalo de temperaturas de -5°C até 0°C, uma solução de 8,5 g (0,12 mol) de nitrito de sódio em 50 ml de água. Deixa-se prosseguir a reacção a -5°C durante 30 minutos.

Em seguida a mistura reactiva é misturada com uma solução, arrefecida a -5°C, de 40 g (0,6 mol) de cian



neto de potássio e 20 g (0,2 mol) de cianeto de cobre(I) em 200 ml de água, espumando a mistura fortemente. Depois de cessar a libertação gasosa agita-se ainda por 30 minutos à temperatura ambiente. Alcaliniza-se a solução reactiva com 400 ml de amônia concentrada. Extrai-se por três vezes com 400 ml de acetato de etilo de cada vez, os extractos orgânicos depois de reunidos são lavados com 500 ml de água, são secos e depois da remoção do desidratante são concentrados em vácuo. O resíduo é destilado em alto vácuo.

Rendimento: 20,2 g (79 %)

p.e. : 132-135°C (0.06 Torr).

Analogamente ao exemplo 9 prepara-se:

(+)/(-)-2-(N-benzil-N-propilamino)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina

Rendimento: 58 %

p.e. : 180-185 ( $10^{-3}$  mbar)

#### EXEMPLO 10

cloridrato de (+)/(-)-7-carbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Dissolvem-se 3,0 g (12 mmol) de 7-ciano-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina numa mistura de 18 ml de ácido metanossulfônico e 2 ml de água e aquece-se a mistura reactiva 1 hora a 110°C. Em seguida deixa-se arrefecer, verte-se a mistura reactiva sobre gelo e alcaliniza-se a mesma com cerca de 60 ml de amônia concentrada. Extrai-se por duas vezes com 100 ml de acetato de etilo de cada vez, os extractos orgânicos depois de reunidos são lavados com 100 ml de água, secam-se e concentram-se em vácuo. A base que fica como resíduo é dissolvida em acetona e o cloridrato precipita por adição de ácido clorídrico etérico.

Rendimento: 3,0 g (81 %)

p.f. : 251-253°C.

Analogamente ao Exemplo 10 preparam-se:

cloridrato de (2R)-7-carbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 78 %

p.f. : 255°C

$[\alpha]_{D,20} = (+) 76,79$  (C = 1; Metanol)

cloridrato de (2S)-7-carbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 79 %

p.f. : 252-254°C

$[\alpha]_{D,20} = 71,99$  (C = 1; Metanol)

cloridrato de (+)/(-)-2-(N-benzil-N-propilamino)-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 65 %

p.f. : 142-144°C

#### EXEMPLO 11

cloridrato de (+)/(-)-7-hidroxicarbonil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

8,1 g (31,5 mmol) de 7-ciano-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são misturados com 150 ml de ácido clorídrico concentrado e aquecem-se ao refluxo 8 horas. Em seguida a mistura reactiva é concentrada em vácuo, o resíduo é misturado com 100 ml de acetona e os cristais que precipitam deste modo são isolados por filtração. Os cristais são lavados uma vez com 30 ml de água fria e uma vez com acetona e éter dietílico, com 50 ml de cada, e em seguida são secos em estufa de secagem a 50°C.

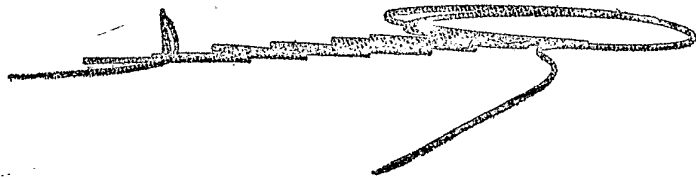
Rendimento: 6,2 g (63 %)

p.f. : 223-226°C

#### EXEMPLO 12

cloridrato de 2-(N,N-dipropilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

5 g (16 mmol) de cloridrato de 7-hidroxicarbonil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são aquecidos 30 minutos sob refluxo e com exclusão de humidade,



com 1,8 ml (24 mmol) de cloreto de tionilo. Em seguida o excesso do cloreto de tionilo é eliminado por destilação em vácuo e mistura-se o resíduo com 100 ml de diclorometano. Arrefece-se a solução até 0°C e adiciona-se-lhe uma solução de 36 g (1,1 mol) de metilamina em 300 ml de tetrahydrofurano anidro de modo que a mistura reactiva não aqueça a uma temperatura superior a 10°C. Deixa-se prosseguir a reacção ainda por 30 minutos à temperatura ambiente, elimina-se o dissolvente em vácuo e mistura-se o resíduo com 150 ml de solução de carbonato de potássio (20 g de  $K_2CO_3$  em 150 ml de água). A mistura é extraída por três vezes utilizando-se de cada vez 150 ml de acetato de etilo, os extractos orgânicos depois de reunidos são lavados com 150 ml de água, são secos e depois da eliminação do desidratante são concentrados em vácuo. A base que fica como resíduo é dissolvida em acetona e, para a precipitação do cloridrato, é misturada com ácido clorídrico etérico.

Rendimento: 4,6 g (88 %)

p.f. : 222-224°C

Analogamente ao Exemplo 12 preparam-se:  
cloridrato de 7-etilcarbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 92 %

p.f. : 195-196°C

cloridrato de (+)-2-(N,N-dipropilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 75 %

p.f. : 233-235°C

$[\alpha]_D^{20} = +73,5^\circ$  (c=1; Metanol)

cloridrato de (-)-2-(N,N-dipropilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

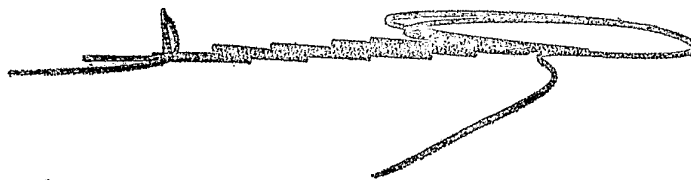
Rendimento: 71 %

p.f. : 233-235°C

$[\alpha]_D^{20} = -73,6^\circ$  (c=1; Metanol)

#### EXEMPLO 13

cloridrato de (2R)-7-carbamoil-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahi-



dronaftalina

28,5 g (85 mmol) de (2R)-7-carbamoil-2-(N-benzil-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina são dissolvidos em 500 ml de metanol e são misturados com 4 g de paládio/carvão (10%). Procedê-se à hidrogenação durante 5 horas em autoclave a 20°C e a uma pressão de hidrogênio de 5 bar. A absorção de hidrogênio termina depois de consumida a quantidade calculada. Filtra-se para recuperação do catalisador através de sílica-gel e concentra-se o filtrado em vácuo. A base que fica como resíduo é dissolvida em etanol e faz-se precipitar o cloridrato com ácido clorídrico etérico.

Rendimento: 15,4 g (68 %)

p.f. : 242-244°C

$[\alpha]_D^{20} = (+) 70,7^\circ$  (C = 1; Metanol)

Analogamente ao Exemplo 13 preparam-se: cloridrato de (2S)-7-carbamoil-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 73 %

p.f. : 244-246°C

$[\alpha]_D^{20} = 68,9^\circ$  (C = 1; Metanol)

cloridrato de (+)/(-)-7-carbamoil-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 97 %

p.f. : 255-257°C

cloridrato de (+)-7-metilcarbamoil-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 91 %

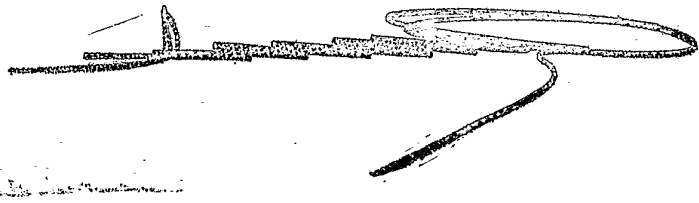
p.f. : 245-247°C

$[\alpha]_D^{20} = +60,5^\circ$  (c=1); Metanol)

EXEMPLO 14

cloridrato de (2R)-2-(N-alil-N-propilamino)-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

7,3 g (27 mmol) de cloridrato de (2R)-7-carbamoil-2-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, 6,4 ml (74 mmol) de brometo de alilo e 5,6 g (41 mmol) de carbonato de



potássio são agitados durante 4 horas a 35°C em 73 ml de dimetilformamida. Em seguida a mistura reactiva é concentrada em vácuo, o resíduo é misturado com 200 ml de água e é extraído duas vezes com acetato de etilo, com 150 ml de cada vez. Os extractos orgânicos depois de reunidos são lavados com 100 ml de água, são secos e depois da eliminação do desidratante são concentrados em vácuo. O resíduo é recristalizado em éter uma vez. Em seguida a base purificada é dissolvida em metanol e o cloridrato precipita por meio de ácido clorídrico etérico.

Rendimento: 67 %

p.f. : 233-235°C

$[\alpha]_{D,20} = -81,1^{\circ}$  (C = 1; Metanol)

Analogamente ao Exemplo 14 preparam-se:  
cloridrato de (-)-2-(N-alil-N-propilamino)-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 62 %

p.f. : 228-233°C

$[\alpha]_{D,20} = -80,1^{\circ}$  (C=1); Metanol)

cloridrato de (+)/(-)-7-carbamoil-2-(n-etil-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 72 %

p.f. : 168-170°C

cloridrato de (+)-2-(N-alil-N-propilamino)-7-metilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 72 %

p.f. : 223-225°C

$[\alpha]_{D,20} = +83,9^{\circ}$  (c=1; Metanol)

cloridrato de (+)-2-(N-butil-N-propilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 84 %

p.f. : >100°C decomposição.

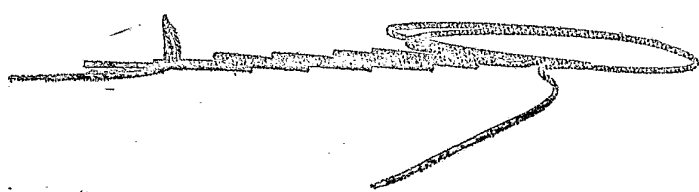
$[\alpha]_{D,20} = +70,9^{\circ}$  (c=1; Metanol)

cloridrato de (+)-7-metilcarbamoil-2-(N-feniletil-N-propilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

Rendimento: 69 %

p.f. : >80°C decomposição.

$[\alpha]_{D,20} = +50,5^{\circ}$  (c=1; Metanol)



EXEMPLO 15

cloridrato de (+)-2-(N-metoxicarboniletil-N-propilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina

1,5 g (5,3 mmol) de cloridrato de (2R)-2-propilamino-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina e 1,4 g de carbonato de potássio são dissolvidos em 15 ml de metanol, são misturados com 2 ml de acrilato de metilo e aquecem-se a 50°C. Aquece-se ao todo durante 36 horas, adicionando-se cada 9 horas mais 2 ml de acrilato. Em seguida a mistura reactiva é concentrada em vácuo, o resíduo é misturado com 50 ml de água e é extraído duas vezes com éter, com 50 ml de cada vez. Os extractos orgânicos são reunidos e são secos, concentram-se e o resíduo assim obtido é filtrado através de uma curta coluna de sílica-gel (cerca de 5 g de sílica-gel e 200 ml de acetato de etilo). As fracções apropriadas são concentradas e com ácido clorídrico etérico faz-se precipitar o cloridrato.

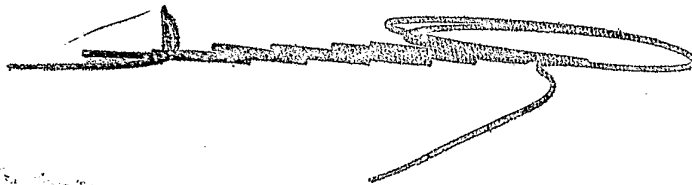
Rendimento: 1,4 g = 71 %

p.f. : >65°C decomposição.

$[\alpha]_D^{20} = +66,89$  (c=1; Metanol)

À presente invenção pertencem também composições farmacêuticas que, além das substâncias veiculares inertes, não tóxicas, farmacêuticamente apropriadas, contêm um ou vários compostos de acordo com a invenção ou que consistem em um ou vários compostos de acordo com a invenção, assim como o processo para a preparação destas composições.

À presente invenção pertencem também composições farmacêuticas em unidades de dosagem. Isto significa que as composições são apresentadas na forma de partes unitárias, por exemplo comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, supositórios e ampolas, cujo conteúdo de substância activa corresponde a uma fracção ou a um múltiplo de uma dose individual. As unidades de dosagem podem conter por exemplo 1, 2, 3 ou 4 doses individuais, ou 1/2, 1/3 ou 1/4 de uma dose individual. Uma dose individual contém de preferência a quantidade de substância activa que é administrada numa aplicação e que corresponde geralmente ao todo, a metade ou a um terço ou a um quarto da dose diária.



Por substâncias veiculares inertes, não tóxicas, farmacêuticamente apropriadas entendem-se diluentes, cargas e agentes auxiliares de formulação de qualquer natureza, tanto sólidos como pastosos ou líquidos.

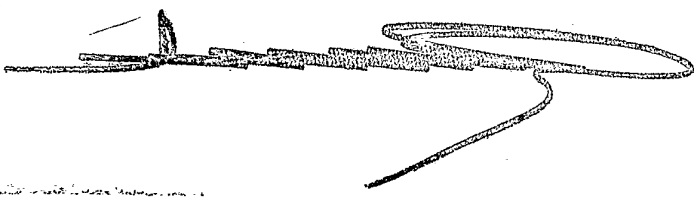
Como composições farmacêuticas preferidas citam-se comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, granulados, supositórios, soluções, suspensões e emulsões.

Os comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e granulados podem conter a ou as substâncias activas, além das substâncias veiculares correntes, tais como (a) cargas e diluentes, por exemplo amidos, lactose, sacarose, glucose, manite e sílica, (b) aglutinantes, por exemplo carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes humectantes, por exemplo glicerina, (d) desintegrantes, por exemplo agar-agar, carbonato de cálcio e carbonato de sódio, (e) retardadores de dissolução, por exemplo parafina e (f) aceleradores de resorção, por exemplo compostos de amónio quaternários, (g) humectantes, por exemplo álcool cetílico, monoestearato de glicerina, (h) adsorventes, por exemplo caolino e bentonite e (i) lubrificantes, por exemplo talco, estearato de cálcio e estearato de magnésio e polietilenoglicóis sólidos, ou misturas das substâncias indicadas em (a) até (i).

Os comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e granulados podem ser dotados com revestimentos e capas correntes contendo eventualmente opacificantes, e podem também ser constituídos de modo tal que libertem a ou as substâncias activas apenas, ou de preferência, numa determinada porção do tracto gastrointestinal, eventualmente de forma retardada, podendo ser utilizadas como massas de incorporação por exemplo substâncias poliméricas e ceras.

A ou as substâncias activas podem eventualmente estar presentes com uma ou várias das substâncias veiculares acima indicadas, também numa forma microencapsulada.

Os supositórios, além da ou das substâncias activas, podem conter as substâncias veiculares solúveis ou insolúveis em água correntes, por exemplo polietilenoglicóis, gorduras, por exemplo manteiga de cacau e ésteres superiores



(por exemplo de álcoois em C<sub>14</sub> com ácidos gordos em C<sub>15</sub>) ou misturas destas substâncias.

As soluções e emulsões, além da ou das substâncias activas, podem conter as substâncias auxiliares correntes tais como dissolventes, auxiliares de dissolução, e emulsionantes, por exemplo água, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, especialmente óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gérmen de milho, azeite, óleo de rícino, e óleo de césamo, glicerina, glicerina-formal, álcool tetrahydrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres gordos de sorbitano, ou misturas destas substâncias.

Para a aplicação parentérica as soluções e as emulsões podem também apresentar-se na forma esterilizada e isotónica ao sangue.

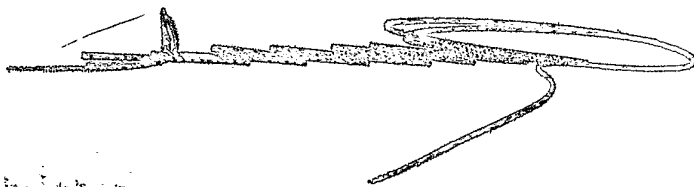
As suspensões, além da ou das substâncias activas, contêm as substâncias de suporte correntes tais como diluentes líquidos, por exemplo água, álcool etílico, propilenoglicol, auxiliares de suspensão, por exemplo álcool isoes tearílico etoxilado, ésteres de polioxietileno-sorbite e -sorbi tano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonite, agar-agar e tragacanto, ou misturas destas substâncias.

As formas de formulação mencionadas podem também conter corantes, conservantes, assim como aditivos para melhorar o aroma e o paladar, por exemplo óleo de hortelã-pimenta e óleo de eucalipto, e edulcorantes, por exemplo sacarina.

Os compostos terapeuticamente eficazes devem estar presentes nas composições farmacêuticas descritas acima de preferência numa concentração de cerca de 0,1 a 99,5%, de preferência de cerca de 0,5 a 95% em peso da mistura global.

As composições farmacêuticas descritas acima podem também conter, além dos compostos de acordo com a invenção, outras substâncias activas farmacêuticas.

A preparação das composições farmacêuticas referidas anteriormente é realizada de forma convencional,



de acordo com métodos conhecidos, por exemplo por mistura da ou das substâncias activas com a ou as substâncias veiculares.

As composições referidas podem ser aplicadas por via oral, rectal, parentérica (intravenosa, intramuscular ou subcutânea). Como composições apropriadas interessam em terapia soluções injectáveis, soluções e suspensões.

Em geral revelou-se vantajoso na medicina humana administrar a ou as substâncias activas de acordo com a invenção numa quantidade total de cerca de 0,5 a cerca de 500 e de preferência de 5 a 100 mg/kg de peso corporal por cada 24 horas, eventualmente na forma de várias administrações individuais, para a obtenção dos resultados pretendidos. A administração individual contém a ou as substâncias activas de acordo com a invenção em quantidades de preferência de cerca de 1 a cerca de 80 mg, especialmente de 3 a 30 mg/kg de peso corporal. Pode contudo ser conveniente desviar-se das doses referidas, e nomeadamente em função da natureza e do peso corporal do paciente a tratar, da natureza e gravidade da doença, da natureza da composição e da aplicação do medicamento, assim como do intervalo de tempo ou período de tempo dentro do qual se deverá realizar a administração.

Assim, por exemplo, em alguns casos pode ser suficiente trabalhar-se com menos do que a quantidade mínima de substância activa acima referida, enquanto que noutros a casos têm que ser excedidos os limites superiores de quantidade de substância activa indicados acima. A determinação da dose óptima necessária para cada caso e da via de aplicação da substância activa pode ser facilmente realizada por cada especialista com base na sua experiência pessoal.

Os exemplos de preparação que se seguem permitem elucidar melhor a invenção sem contudo a limitarem:

#### Comprimidos

1º O comprimido contém os seguintes constituintes:

substância activa de fórmula 1	0,020 partes
ácido esteárico	0,010 "
dextrose	1,890 "
total	<u>1,920 partes</u>

Preparação:

As substâncias são misturadas entre si de forma conhecida e a mistura obtida é moldada em comprimidos dos quais cada um pesa 1,92 g e contém 20 mg da substância activa.

29 Pomada

A pomada é composta pelos seguintes constituintes:

substância activa de fórmula 1	50 mg
Pomada Neribas (produto comercial)	até 10 g

Preparação:

A substância activa é triturada com 0,5 g da base de pomada e o resto da base é misturado intimamente na pomada em porções de 1,0 g adicionadas repetidamente. Obtém-se uma pomada a 0,5%. A distribuição da substância activa na base é controlada opticamente por observação ao microscópio.

39 Creme

Composição:

substância activa de fórmula 1	50 mg
pomada Neribas (produto comercial)	até 10 g

Preparação:

A substância activa é triturada conjuntamente com 0,5 g do creme de base e o resto deste é incorporado em almofariz em porções de 1,0 g adicionadas repetidamente. Obtém-se um creme a 0,5%. A distribuição da substância activa na base é controlada opticamente por observação microscópica.

40 Solução em ampolas

Composição:

substância activa de fórmula 1	1,0 mg
cloreto de sódio	45,0 mg
água para injeções	até 5,0 ml

Preparação:

A substância activa é dissolvida no seu pH próprio ou eventualmente a pH de 5,5 a 6,5 em água e adiciona-se-lhe cloreto de sódio como isotonzante. A solução obtida é filtrada para ficar isenta de pirogêneos e o filtrado é embalado em ampolas em condições assépticas, as quais em seguida são esterilizadas e fechadas por fusão. As ampolas contêm 1 mg, 5 mg e 10 mg da substância activa.

5º Supositórios

Cada supositório contém:

substância activa de fórmula 1	1,0 partes
manteiga de cacau (pf.: 36-37°C)	1200,0 "
cera de carnauba	5,0 "

Preparação:

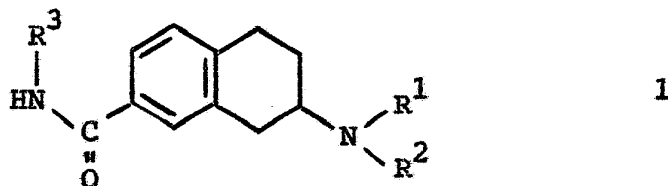
A manteiga de cacau e a cera de carnauba são fundidas em conjunto. A 45°C adiciona-se-lhes a substância activa e agita-se até se formar uma dispersão perfeita.

A mistura é vertida em fôrmas de tamanho correspondente e os supositórios são embalados convenientemente.

## REIVINDICAÇÕES

- 1a -

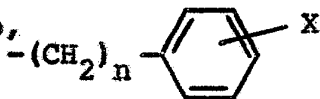
Processo para a preparação de 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoil-tetralinas) de fórmula geral 1



na qual

R<sup>1</sup> representa alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, alquilo com 1 a 12 átomos de carbono, alcenilo com 3 a 6 átomos de carbono, alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono,



R<sup>4</sup> representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, acilo,

R<sup>5</sup> representa alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

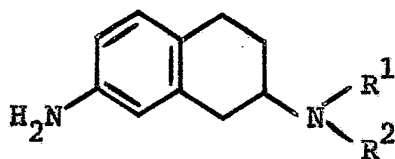
X representa hidrogênio, hidroxí, halogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogenometilo, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

n é um número, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, dos seus enantiômeros, misturas de enantiômeros, do racemato, assim como dos seus sais de adição de ácido,

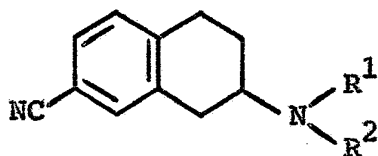
caracterizado por

- a) no caso de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> terem os significados indicados acima e R<sup>3</sup> representar hidrogênio se fizerem reagir (+) ou (-)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalinas de fórmula geral 7



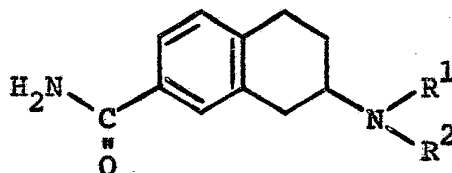
7

na qual  $R^1$  e  $R^2$ , com excepção de hidrogénio, têm os signifi-  
cados acima, mas em que  $R^2$  também pode representar um grupo  
de bloqueio, de forma conhecida por si, com um cianeto alcali-  
no na presença de cianeto de cobre(I), por se fazer rea-  
gir o derivado de 2-amino-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftali-  
na resultante, de fórmula geral 8



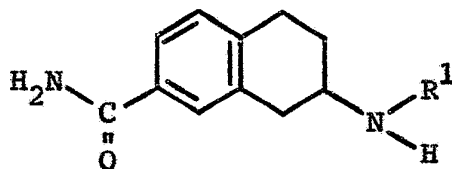
8

em condições de reacção conhecidas por si, com um ácido na  
presença de água, sendo preferido como ácido o ácido meta-  
nossulfónico, por se dissociar um grupo de bloqueio eventu-  
almente existente ( $R^2 = R_S$ ) do derivado de 2-amino-7-carba-  
moil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina resultante de fórmula geral  
9



9

e por eventualmente se fazer reagir o derivado resultante  
de tetralina de fórmula geral 13a



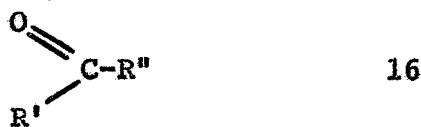
13a

em condições de reacção conhecidas por si, ou  
num dissolvente ou mistura de dissolventes inertes - eventu-  
almente na presença de uma base - com um agente de alquila-  
ção de fórmula geral 15

$$R^2 - Y$$

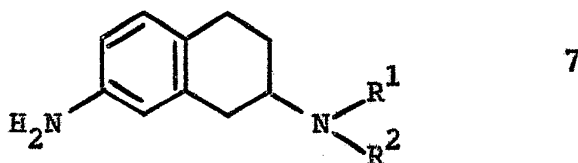
15

na qual Y representa um halogênio, um radical sulfato, um radical tosilato, um radical metanossulfonato, um radical halogenometanossulfonato ou um outro grupo substituível por uma função amino, e R<sup>2</sup> com exceção de hidrogênio tem os significados indicados anteriormente, e por se transformarem grupos funcionais eventualmente bloqueados anteriormente nos respectivos grupos não bloqueados e, no caso da preparação dos diversos sais de adição de ácido, por se fazerem reagir com os ácidos correspondentes e se transformarem nos seus sais de adição de ácido, ou se fazer reagir o derivado de tetrahidronaftalina de fórmula geral 13a, em condições reductivas - eventualmente na presença de um catalisador - num dissolvente inerte, com um composto de carbonilo de fórmula geral 16



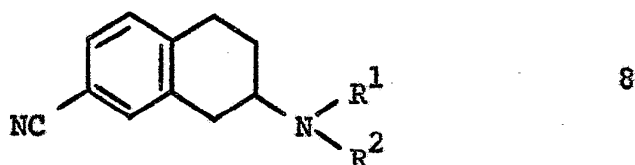
na qual R representa hidrogênio ou um grupo alquilo e -CHR'R'' = R<sup>2</sup> e R<sup>2</sup> possui o significado anteriormente indicado, e por se transformarem grupos funcionais eventualmente bloqueados anteriormente nos correspondentes grupos não bloqueados, e no caso da preparação dos diversos sais de adição de ácido, por se fazerem reagir com os ácidos correspondentes e se isolar o produto final;

- b) No caso de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> possuírem os significados indicados anteriormente e R<sup>3</sup>, com exceção de hidrogênio, ter o significado indicado anteriormente - se fazerem reagir (+) ou (-)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas de fórmula geral 7

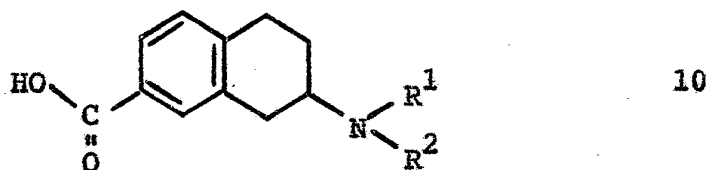


de forma conhecida por si, com um cianeto alcalino na presença de cianeto de cobre(I), por se saponificar o derivado de 2-amino-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalina resultante,

de fórmula geral 8



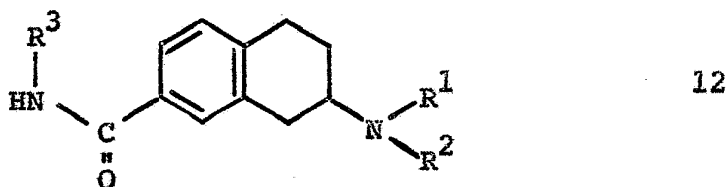
em condições de reacção conhecidas por si, na presença de um ácido, ao derivado de ácido carboxílico de fórmula geral 10



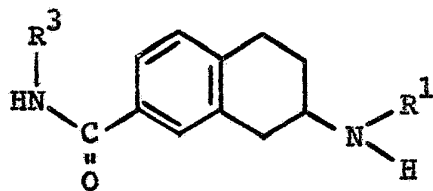
por se transformar o derivado de ácido tetralinocarboxílico resultante, utilizando-se processos conhecidos por si, num halogeneto de acilo, especialmente de preferência no cloreto de acilo de fórmula geral 11, e em seguida se fazer reagir com uma amina de fórmula geral 17



na qual  $\text{R}^3$ , com excepção de hidrogênio, tem os significados anteriormente indicados, em condições de reacção conhecidas por si, obtendo-se a correspondente amida de ácido de fórmula geral 12, por se dissociar um grupo de bloqueio eventualmente existente ( $\text{R}^2 = \text{R}_g$ ) do derivado de 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina resultante de fórmula geral 12

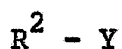


e por eventualmente se fazer reagir o derivado de tetralina resultante de fórmula geral 13b



13b

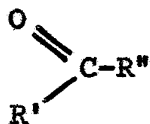
em condições de reacção conhecidas por si, ou num dissolvente ou mistura de dissolventes - eventualmente na presença de uma base - com um agente de alquilação de fórmula geral 15



15

na qual Y representa um átomo de hidrogénio, um radical sulfato, um radical tosilato, ou um radical metanossulfonato, um radical halogenometanossulfonato ou um outro grupo substituível por uma função amino, e  $R^2$  com excepção de hidrogénio, possui o significado anteriormente indicado, e por se transformarem grupos funcionais eventualmente bloqueados previamente nos correspondentes grupos funcionais não bloqueados, e por no caso da preparação dos diversos sais de adição de ácido se fazerem reagir com os ácidos correspondentes e se transformarem nos seus sais de adição de ácido, ou

por se fazerem reagir os derivados de tetrahidronaftalina de fórmula geral 13a em condições reductivas - eventualmente na presença de um catalisador - num dissolvente inerte, com um composto de carbonilo de fórmula geral 16



na qual R representa hidrogénio ou um grupo alquilo e  $-CHR'R'' = R^2$  e  $R^2$  possui os significados anteriormente indicados, e por se transformarem grupos funcionais eventualmente bloqueados anteriormente nos correspondentes grupos não bloqueados, e por no caso da preparação dos diversos sais de adição de ácido se fazerem reagir com os ácidos correspondentes e se isolar o produto final.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoil-tetralinas) de fórmula geral 1 na qual

- R<sup>1</sup> representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;
- R<sup>2</sup> representa alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono,  $(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^4$ ,
- R<sup>4</sup> representa hidrogênio, metilo, etilo, alquilcarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo,
- n é um número 1, 2, 3, 4 ou 5;
- R<sup>3</sup> representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, os seus enantiômeros, misturas de enantiômeros, o racemato, assim como os seus sais de adição de ácido.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoiltetralinas) de fórmula geral 1 na qual

- R<sup>1</sup> representa etilo, propilo, butilo,
- R<sup>2</sup> representa alquilo com 3 a 7 átomos de carbono, alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, alcinilo com 3 ou 4 átomos de carbono,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^4$ ,
- R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, acetilo, trifluoracetilo, etilcarbonilo,
- n representa um número 1, 2, 3 ou 4;
- R<sup>3</sup> representa hidrogênio, metilo, etilo, propilo, os seus enantiômeros, misturas de enantiômeros, o racemato, assim como os seus sais de adição de ácido.



- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o composto (+) ((-)-7-carbamoil-2-(N,N-dipropilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, os seus enantiómeros, misturas de enantiómeros, racematos, assim como os seus sais de adição de ácido.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o composto (+)/(-)-2-(N,N-dipropilamino)-7-metilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, os seus enantiómeros, misturas de enantiómeros, os racematos, assim como os seus sais de adição de ácido.

- 6a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula 1, quando preparado por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, em combinação com substâncias farmacêuticas correntes.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 22 de Julho de 1989, sob o nº. P 39 24 365.6.

- 50 -

Lisboa, 20 de Julho de 1990.

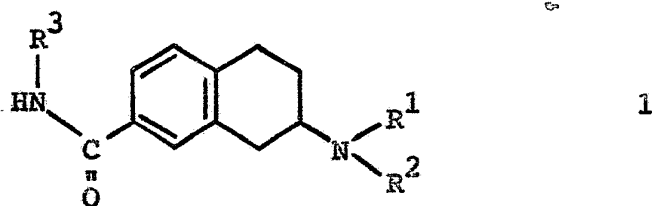
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-7-CARBAMOIL-1,2,3,4-TE-  
TRAHIDRONAFTALINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de 2-amino-7-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalinas (2-amino-7-carbamoiltetralinas) de fórmula geral 1

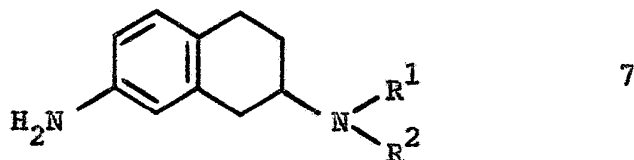


dos seus enantiômeros, misturas de enantiômeros, do racemato, assim como dos seus sais de adição de ácido, que compreende nomeadamente:

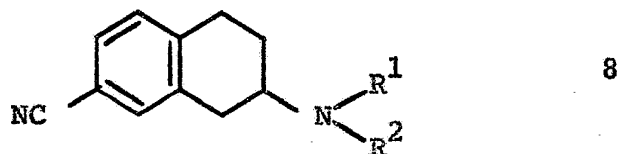
a) no caso

R<sup>3</sup> representar hidrogênio -

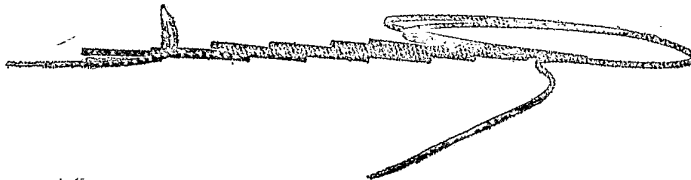
fazerem-se reagir (+) ou (-)-2,7-diamino-1,2,3,4-tetrahidro-  
naftalinas de fórmula geral 7



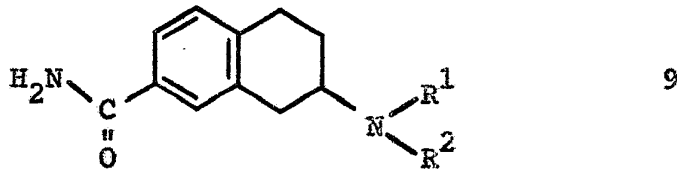
de forma conhecida por si, com um cianeto alcalino na presença de cianeto de cobre(I), fazer-se reagir o derivado de 2-amino-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalina resultante, de fórmula geral 8



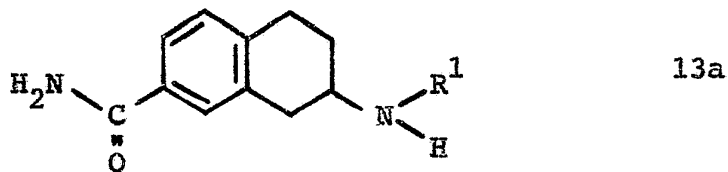
em condições de reacção conhecidas por si, com um ácido na presença de água, sendo preferido como ácido o ácido meta-



nossulfônico, dissociar-se um grupo de bloqueio eventualmente existente ( $R^2 = R_3$ ) do derivado de 2-amino-7-carbamoil--1,2,3,4-tetrahidronaftalina resultante de fórmula geral 9



e eventualmente fazer-se reagir o derivado resultante de tetralina de fórmula geral 13a



em condições de reacção conhecidas por si.