

(11) Número de Publicação: PT 91299 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 5)

C07D417/12 A	C07D405/12 B
C07D417/14 B	C07D311/58 B
C07D311/64 B	C07D213/75 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1989.07.27	(73) Titular(es): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT - 5090 LEVERKUSEN, BAYERWERK DE
(30) Prioridade: 1988.07.28 DE 3825609 1989.01.23 DE 3901814	
(43) Data de publicação do pedido: 1990.02.08	(72) Inventor(es): BODO JUNGE DE RUDOLF SCHOHE DE PETER-RUDOLF SEIDEL DE THOMAS GLASER DE JORG TRABER DE
(45) Data e BPI da concessão: 08/94 1994.08.17	(74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMINOMETILTETRALINAS SUBSTITUÍDAS E DE SEUS ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS	
(57) Resumo:	

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 299

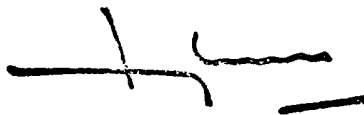
REQUERENTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial, com sede em D-5090 Leverkusen, Bayerwerk, República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMINOMETILTERALINAS SUBSTITUÍDAS E DE SEUS ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS "

INVENTORES: Bodo Junge, Rodolf Schohe, Peter-Rudolf Seidel, Thomas Glaser, Jorg Traber, Ulrich Benz, Teinis Schuurman e Jean-Marie-Viktor de Vry.

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

República Federal Alemã, em 28 de Julho de 1988 sob o nº. P 38 25 609.6 e 23 de Janeiro de 1989 sob o nº. P 39 01 814.8.



MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

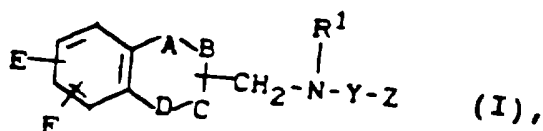
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de aminometiltetralinas substituídas, assim como os seus análogos heterocíclicos, as quais podem ser preparadas a partir das tetralinas substituídas, por alquilação, alquilação redutiva, reacção com derivados ácidos reactivos e subsequente redução. Os novos compostos podem ser utilizados, como substâncias activas, em medicamentos.

=====

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

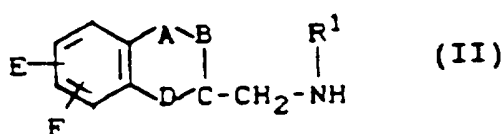
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMINOMETILTETRALINAS SUBSTITUÍ-
DAS E DE SEUS ANALOGOS HETEROCÍCLICOS"

Os compostos preparados de acordo com o invento apresentam a fórmula (I):



em que Y é uma cadeia alquilenos; Z é, por exemplo, -NH₂ ou -OH; R¹ é, por exemplo hidrogénio, alquilo ou aralquilo; A e D são por exemplo CH₂, O, S, ou NH; B é, por exemplo, CH₂; C é, por exemplo, CH; E e F são, por exemplo, hidrogénio, alquilo ou alcoxi; e seus sais.

O processo para a preparação dos referidos compostos consiste, por exemplo, se fazer reagir compostos de fórmula (II):



com agentes de alquilação de fórmula (III):



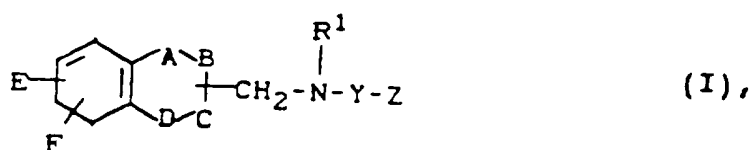
em que L é um grupo separável.

O invento diz respeito a aminometiltetralinas substituídas e aos seus compostos análogos heterocíclicos, assim como aos processos para a sua preparação e à sua utilização em medicamentos.

Sabe-se que 2-N-dipropil-amino-8-hidroxi-tetralina se liga com elevada afinidade e selectividade aos receptores centrais do tipo 5-HT₁. Sabe-se também que as aminometilbenzodioxanas substituídas tem elevadas afinidades com receptores do tipo 5-HT₁ e têm um efeito quer sobre o sistema cardiovascular, quer sobre o sistema nervoso central (EP-A 0 236 930).

Além disso, é também sabido que as 3-aminocromanas e as 3-aminometilcromanas têm um efeito estimulante sobre o sistema nervoso central (Ind. J. Chem., Sect. B. 21B (4), 344-347).

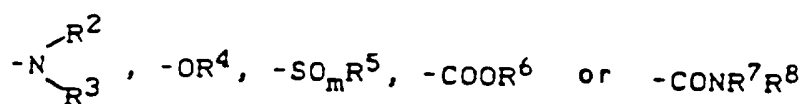
Aminometiltetralinas substituídas e os seus compostos análogos heterocíclicos da fórmula geral



na qual

Y - significa uma cadeia alquilenos, de cadeia linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono,

Z - significa um grupo da fórmula

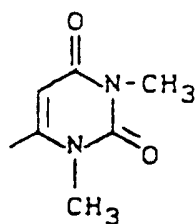


em que

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo, alcenilo ou cicloalquilo,

- representam arilo, aralquilo ou heteroarilo, em que os radicais arilo e heteroarilo podem ser, eventualmente, substituídos por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi ou trifluorometilo,
- representam um grupo da fórmula



ou

- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ ou SO_2R^{10}
- em que

R^9 - representa hidrogénio ou

- representa alquilo ou alcoxi ou
- representa arilo ou aralquilo que pode, eventualmente, ser substituído, até vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino, ou dialquilamino, iguais ou diferentes,

ou

- representa heteroarilo, que pode ser, eventualmente, substituído, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio,

- halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, ou

- representa um grupo NHR^{11} ,

R^{11}

- representa alquilo que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, halogénio, trifluorometilo, ou trifluorometoxi, ou

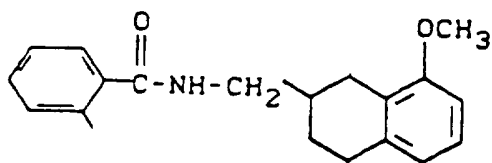
- representa arilo ou aralquilo que podem ser, eventualmente, substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino-alquilamino, ou dialquilamino, iguais ou diferentes,

R^{10}

- representa alquilo que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, halogénio, alcóxicarbonilo, trifluorometilo, ou trifluorometoxi, ou

- representa arilo, aralquilo ou heteroarilo que pode ser, eventualmente, substituído, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, iguais ou diferentes, ou

- representa um grupo da fórmula



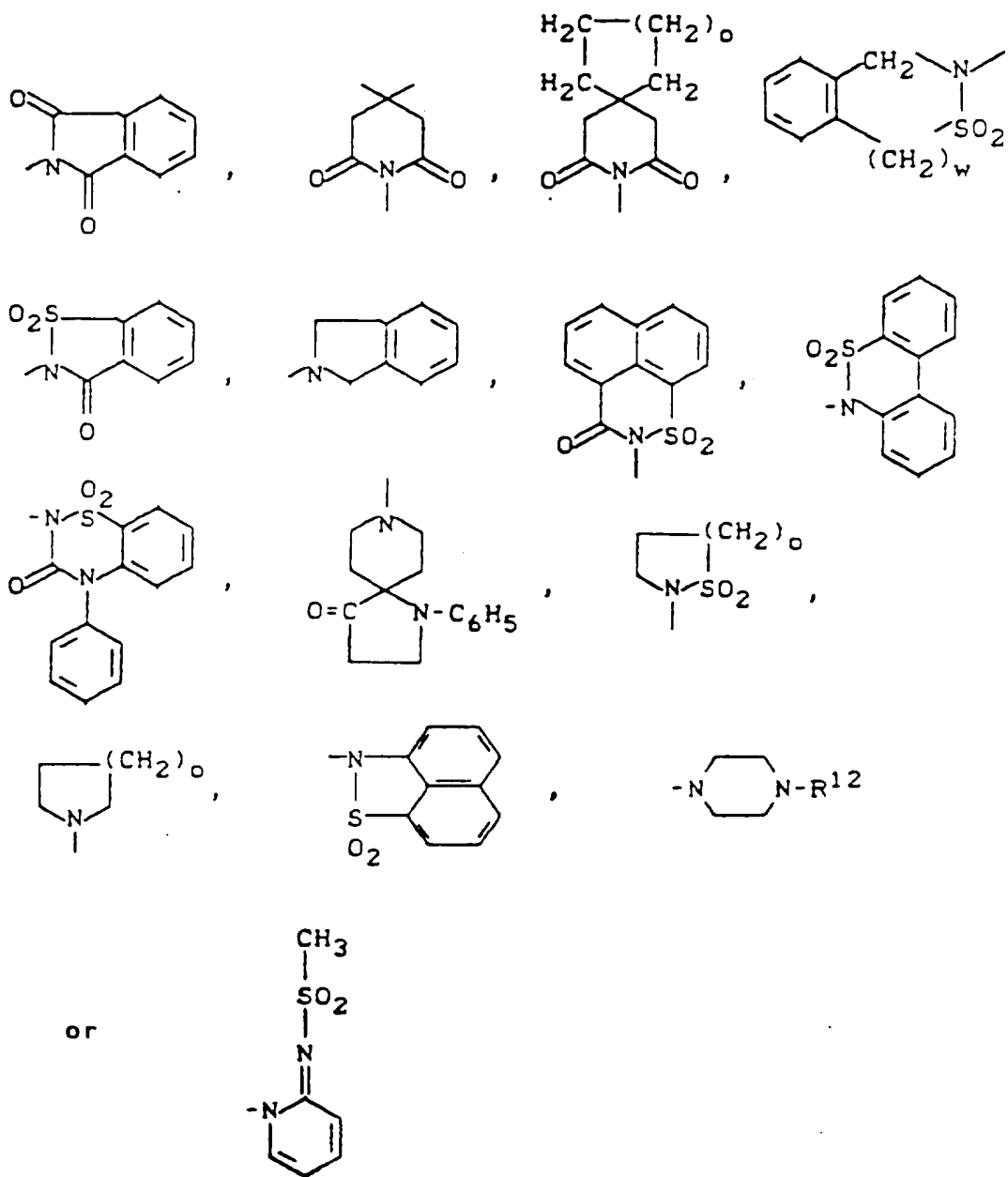
ou

- representa um grupo da fórmula $-NR^7R^8$

em que

R^7 e R^8 têm o significado atrás mencionado, ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de hidrogénio, formam um heterociclo da série



em que

w - significa o número 0, 1 ou 2,

o - significa o número 1 ou 2,

- R^{12} - representa acilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, alquilarilsulfonilo, carbamoilo ou sulfamoilo,
- R^4 - representa hidrogénio, alquilo ou alcenilo, ou
- representa cicloalquilo ou
 - representa alcóxicarbonilo, ou
 - representa arilóxicarbonilo ou aralcóxicarbonilo
- R^5 - representa alquilo, alcenilo ou cicloalquilo, ou
- representa arilo ou aralquilo, eventualmente substituído, até 3 vezes, por halogénio, ciano, alquilo, alcoxí, trifluorometilo ou trifluorometoxi, iguais ou diferentes, ou
 - representa um grupo de fórmula $-NR^7R^8$, em que R^7 e R^8 têm o significado atrás mencionado,
- m - representa o número 0, 1 ou 2,
- R^6 - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,
- R^1 - representa hidrogénio, alquilo ou aralquilo, ou
- representa heteroarilo, ou
 - significa o grupo $-(Y^1-Z^1)$, em que Y^1 e Z^1 podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e têm o significado atrás mencionado de Y e Z.
- A e D significam um grupo da fórmula $-CH_2$, O, S, NR^{13} ou a parte $-CH$ ou N de uma ligação dupla $C=C$ ou $C=N$, com a condição de que ou apenas A ou apenas D represente oxigénio, enxofre, ou $N-R^{13}$, em que
- R^{13} - representa hidrogénio, alquilo, alcoxí, acilo, alcóxicarbonilo ou alquilsulfonilo,
- B - significa um grupo da fórmula $-CH_2-$, $>CH$ ou a parte $CH-$ ou N- de uma ligação dupla $C=C$ ou $C=N$

C - significa um grupo da fórmula -CH ou a parte C de uma ligação dupla C=C ou C=N,

E e F são iguais ou diferentes e

- significam hidrogénio, alquilo, alcoxi, halogénio, nítro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxi, ou

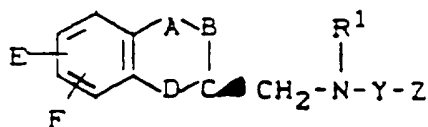
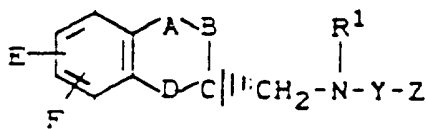
- significam um grupo da fórmula $\text{-CONR}^2\text{R}^3$

em que

R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado, ou

E e F, em conjunto, formam um carbociclo, saturado ou insaturado, contendo 6 átomos de carbono e os seus sais.

No âmbito do presente invento, os compostos de acordo com o invento podem ter vários átomos de carbono assimétricos e, por esta razão, existem em várias formas estereo-químicas. Para além disto, os compostos contendo um grupo sulfóxido podem, igualmente, existir sob as mais diversas formas estereo-químicas. Como exemplos, podem ser mencionadas as seguintes formas isómeras das aminometiltetralinas substituídas e dos seus compostos análogos, heterocíclicos.





Os compostos de acordo com o invento podem também existir sob a forma dos seus sais. De uma maneira geral, são aqui referidos sais com ácidos anorgânicos ou orgânicos.

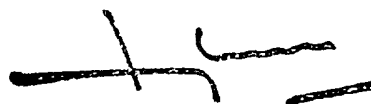
No âmbito do presente invento, preferem-se sais fisiologicamente inofensivos.

Sais fisiologicamente inofensivos das aminotetralinas substituídas e os seus compostos análogos heterocíclicos podem ser sais das substâncias de acordo com o invento, com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos. Particularmente preferidos são, por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico ou ácido benzóico.

Surpreendentemente, as substâncias de acordo com o invento tem um efeito vantajoso sobre o sistema nervoso central e podem ser utilizadas no tratamento terapêutico de homens e animais. Em comparação com os compostos já conhecidos, de estrutura semelhante, elas distinguem-se por uma maior selectividade para a receptor 5-HT^{1A}-devido, em parte, a um efeito antagonístico da serotonina e a menores efeitos secundários.

No âmbito do presente invento, os substituintes têm, geralmente, o seguinte significado:

Alquilo representa, geralmente, um radical hidrocarboneto, de cadeia linear ou ramificado, contendo 1 a 12 átomos de carbono. Preferidos é o alquilo inferior com 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Como exemplos, são referidos metilo, etilo



propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, iso-heptilo, octilo e iso-octilo.

Alcenilo representa, geralmente, um radical hidrocarboneto, de cadeia linear ou ramificada, com 2 a 12 átomos de carbono e um ou mais, de preferência, com um ou dois compostos duplos. Preferidos é o radical alquilo inferior com 2 a cerca de 6 átomos de carbono e um composto duplo. Particularmente preferido é um radical alcenilo, com 2 a 4 átomo de carbono e um composto duplo. Como exemplos, são referidos, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentilo, isopentilo, hexenilo, iso-hexenilo, heptenilo, iso-heptenilo, octenilo e iso-octenilo.

Cicloalquilo representa, geralmente, um radical hidrocarboneto cíclico com 5 a 8 átomos de carbono. Preferidos são o anel ciclopentano e o anel ciclo-hexano. Como exemplos, são referidos ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclo-octilo.

Arilo representa, geralmente, um radical aromático com 6 a cerca de 12 átomos de carbono. Os radicais arilo preferidos são, fenilo, naftilo e bifenilo.

Aralquilo representa, geralmente, um radical arilo ligado por meio de uma cadeia alquileno, com 7 a 14 átomos de carbono. São preferidos os radicais aralquilo com 1 a 6 átomos de carbono, na parte alifática, e 6 a 12 átomos de carbono, na parte aromática. Como exemplos, são referidos os seguintes radicais aralquilo benzilo, naftil-metilo, fenetilo e fenilpropilo.

Alcoxi representa, geralmente, um radical hidrocarboneto, de cadeia linear ou ramificado, com 1 a 12 átomos de carbono, que é ligado por meio de um átomo de oxigênio. Preferido é alcoxi inferior com 1 a cerca de 6 átomos de carbono; espe-

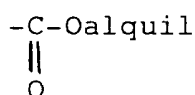
cialmente preferido é um radical alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono. Como exemplos, são referidos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutil, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, iso-hexoxi, heptoxi, iso-heptoxi, octoxi ou iso-actoxi.

Alquiltio representa, geralmente, um radical hidrocarboneto, de cadeia linear ou ramificado, ligado por meio de um átomo de enxofre, com 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se alquil inferior-tio com 1 a cerca de 6 átomos de carbono.

Particularmente preferido é um radical alquiltio com 1 a 4 átomos de carbono, Como exemplos, são referidos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, isopentiltio, hexiltio, iso-hexiltio, heptiltio, iso-heptiltio, octiltio ou iso-octiltio.

Acilo representa, geralmente, fenilo ou alquilo inferior de cadeia linear ou ramificado, com 1 a cerca de 6 átomos de carbono, que são ligados por meio de um grupo carbonilo. Prefere-se fenilo e radicais alquilo, contendo até 4 átomos de carbono. Como exemplos são referidos: benzoilo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo e isobutilcarbonilo.

Alcoxycarbonilo pode ser representado, por exemplo, pela fórmula



Neste caso, alquilo representa um radical hidrocarboneto, de cadeia linear ou ramificado, com 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se o alcoxi inferior-carbonilo com 1 a cerca de 6 átomos de carbono na parte do alquilo.

Particularmente preferido é um alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte do alquilo. Como exemplos, são referidos os seguintes radicais de alcóxicarbonilo: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo ou isobutóxicarbonilo.

Arilóxicarbonilo pode ser representado, por exemplo, pela fórmula -COO-aril. Neste caso, arilo representa, geralmente, um radical aromático com 6 a 12 átomos de carbono. Como exemplos, são referidos: fenóxicarbonilo e naftilóxicarbonilo.

Aralcóxicarbonilo pode ser representado, por exemplo, pela fórmula -COO-aralquil. Neste caso, aralquilo representa, geralmente, um radical arilo, ligado por meio de uma cadeia alquileno, contendo 7 a 14 átomos de carbono; são preferidos os radicais aralquilo com 1 a 6 átomos de carbono, na parte alifática e 6 a 12 átomos de carbono, na parte aromática. Como exemplos, são referidos: benzilóxicarbonilo, naftilmetilóxicarbonilo.

Heteroarilo no âmbito da definição atrás apresentado, representa, geralmente, um anel aromático de 5 a 6 membros, que pode conter oxigênio, enxofre e/ou azoto, como heteroátomos, e ao qual pode ser condensado um outro anel aromático. Preferidos são anéis aromáticos de 5 e 6 membros, que contêm um oxigênio, um enxofre e/ou até 2 átomos de azoto e que, eventualmente, podem estar condensados com benzeno. Como radicais heteroarilo particularmente preferidos, podem ser indicados: tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazínio, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirazolilo e indolilo.

Halogênio representa, geralmente, fluor, cloro, bromo ou iodo e, de preferência, flúor, cloro ou bromo. Com particular

preferência, o halogênio representa fluor ou cloro.

Sulfamoilo (aminosulfonilo)
representa o grupo $-SO_2-NH_2$

Alquilsulfonilo representa, geralmente, um radical hidrocarb_oneto, de cadeia linear ou ramificado, com 1 a 12 átomos de carbono, que é ligado por meio de um grupo SO_2 . Prefere-se alquil inferior-sulfonilo com 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Como exemplos, podem ser referidos: metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo.

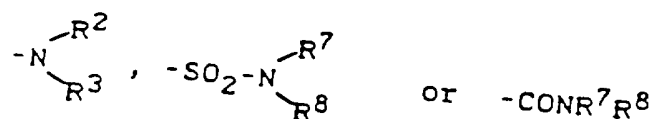
Arilsulfonilo representa, geralmente, um radical aromático com 6 a cerca de 12 átomos de carbono, que é ligado através de um grupo SO_2 . Como exemplos, podem ser referidos: fenilsulfonilo, naftilsulfonilo e bifenilsulfonilo e, especialmente, fenilsulfonilo.

Aralquilsulfonilo representa, geralmente, um radical aralquilo com 7 a cerca de 14 átomos de carbono, em que os radicais alquilos são ligados através de uma cadeia SO_2 . Preferem-se radicais aralquilsulfonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alifática e 6 a 12 átomos de carbono na parte aromática. Como exemplos, podem ser referidos: benzilsulfonilo, naftilmetilsulfonilo, fenetilsulfonilo e fenilpropilsulfonilo e, especialmente, benzilsulfonilo.

Preferem-se compostos da fórmula geral (I), na qual

Y - significa uma cadeia alquilen_o, de cadeia linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono,

Z - significa um grupo da fórmula



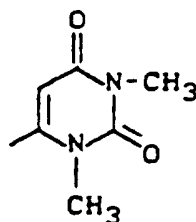
em que

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo, inferior, ciclo-alquilo, fenilo, benzilo ou fenetilo,

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior ou alcenilo inferior, ou
- representam ciclo-alquilo, ou
- representam fenilo, benzilo ou piridilo que são, eventualmente, substituídos por fluor, cloro, bromo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo, ou
- representam um grupo da fórmula

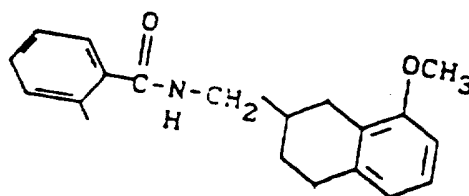


- representam um grupo da fórmula $-\text{COR}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, em que

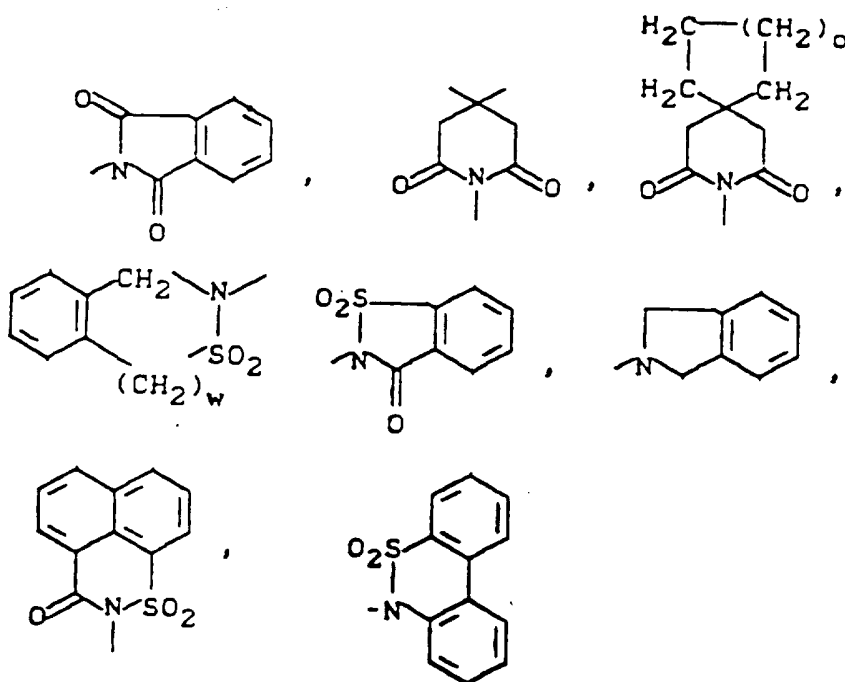
- R^9
- representa hidrogénio ou
 - representa alquilo inferior ou alcoxi inferior ou
 - representa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo que podem ser, eventualmente, substituídos, até 2 vezes, por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino, ou
 - representa um grupo da fórmula $-NHR^{11}$ em que

R^{11}

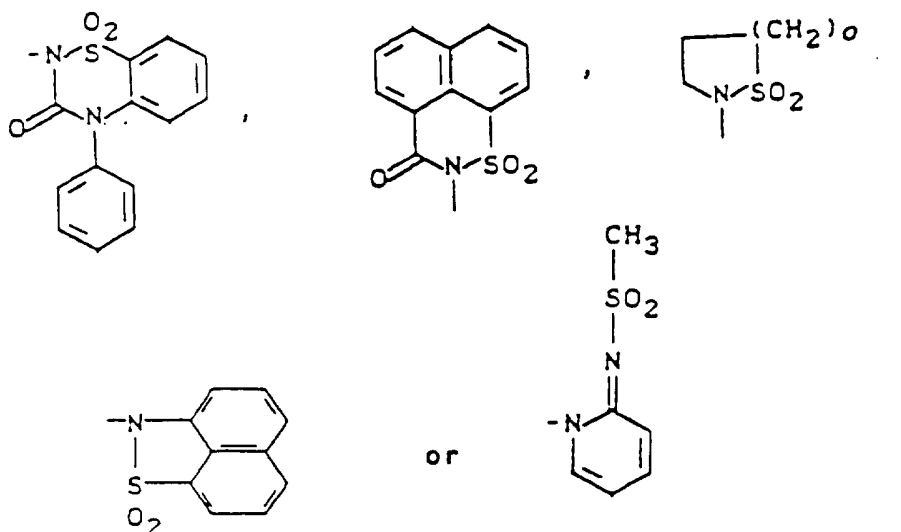
 - representa alquilo inferior que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, flúor, cloro ou bromo, ou
 - representa fenilo, benzilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotio-azolilo que são, eventualmente, substituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino,
- R^{10}
- representa alquilo inferior que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, flúor, cloro, bromo, tri - fluorometilo ou alcoxi inferior-carbonilo, ou
 - representa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo, pirimidilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo, eventualmente, substituído até 2 vezes por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino, ou diatilamino, ou
 - representa um grupo da fórmula



- representa um grupo da fórmula NR^7R^8
 em que
 R^7 e R^8 tem o significado atrás mencionado
 ou
 R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogénio formam
 um hetrocíclo da série



[Handwritten signature]



em que

w - significa um numero 0, 1 ou 2 .

o - significa um numero 1 ou 2 ,

R¹ - significa hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou
- significa o grupo -(Y¹-Z¹), em que Y¹ e Z¹
podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e têm o si -
gnificado atrás mencionado de Y e Z,

A e D - podem significar um grupo da fórmula -CH, ou oxigénio, enxofre, NR¹³ ou a parte CH ou N de uma ligação dupla C=C ou C=N

com a condição de que ou só A ou só D represente um grupo da fórmula O, S ou NR¹³ e

em que

R¹³ - representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo ou alquil inferior-sul

fonilo.

- B - significa um grupo da fórmula $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$
ou a parte CH de uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$
- C - significa um grupo da fórmula $-\text{CH}$ ou a parte C de uma
ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$.
- E e F são iguais ou diferentes e
- significam hidrogénio, alquilo inferior ou alcoxi inferior, ou
 - significam flúor, cloro, bromo, ciano, ou um grupo da
fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$

em que

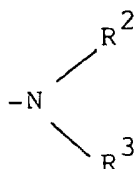
R^2 e R^3 representam hidrogénio

ou

E e F, em conjunto, formam um fenilo ou anel ciclo-hexano e os seus sais.

Particularmente preferidos são os compostos da fórmula 1, na qual

- Y - significa uma cadeia alquilenos de cadeia linear, contendo 2-5 átomos de carbono,
- Z - significa um grupo da fórmula

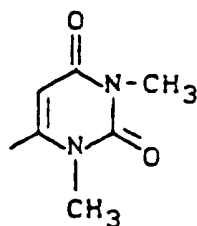


em que

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, ou

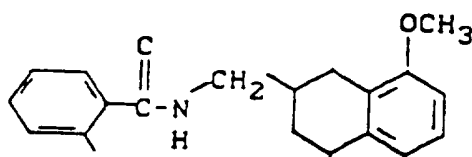
- representam fenilo, benzilo ou piridilo, que é, eventualmente, substituído por fluor, cloro, metilo ou metoxi,
- representam um grupo da fórmula



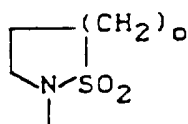
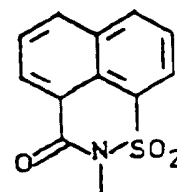
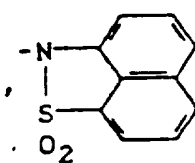
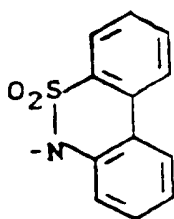
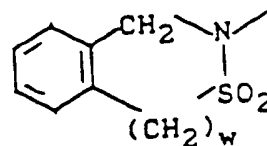
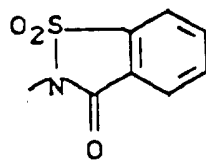
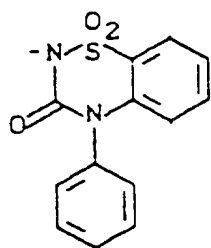
- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$ em que

- R^9
- representa metilo, etilo ou etoxi, ou
 - representa fenilo ou benzilo, eventualmente substituído por metilo, metoxi, flúor ou cloro

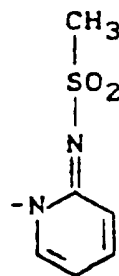
- R^{10}
- representa metilo, etilo ou propilo, ou
 - representa fenilo, naftilo ou benzilo que é eventualmente substituído por flúor ou cloro, ou
 - representa um grupo da fórmula



R^2 e R^3 juntamente com o átomo de hidrogénio formam um heterociclo da série



or



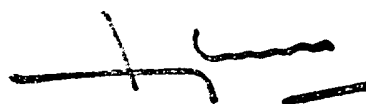
em que

w - significa um numero 0, 1 ou 2

o - significa um numero 1 ou 2

R¹ - significa hidrogénio, etilo, metilo, propilo ou benzilo, ou

- significa o grupo -(Y¹-Z¹), em que Y¹ e Z¹ podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e têm o significado atrás mencionado de Y e Z



A e D representam um grupo da fórmula $-\text{CH}^2$, oxigénio ou a parte CH ou N de uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$, com a condição de que ou apenas A ou apenas D pode representar oxigénio,

B - representa um grupo da fórmula CH_2 ou CH ou representa a parte CH de uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

C - representa um grupo da fórmula CH ou a parte C de uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

E e F são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, etoxi, metoxi, flúor, ciano, ou um grupo da fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, em que R^2 e R^3 significam hidrogénio,

ou

E e F, em conjunto, formam um fenilo ou anel ciclohexano e os seus sais.

Muito especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, na qual

Y - significa uma cadeia alquilenos de cadeia linear com 2-5 átomos de carbono,

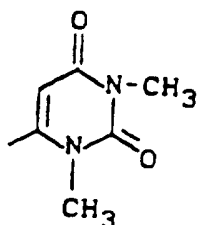
Z - significa um grupo da fórmula



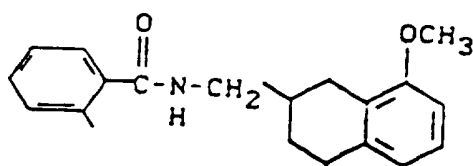
em que R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, benzilo ou piridilo

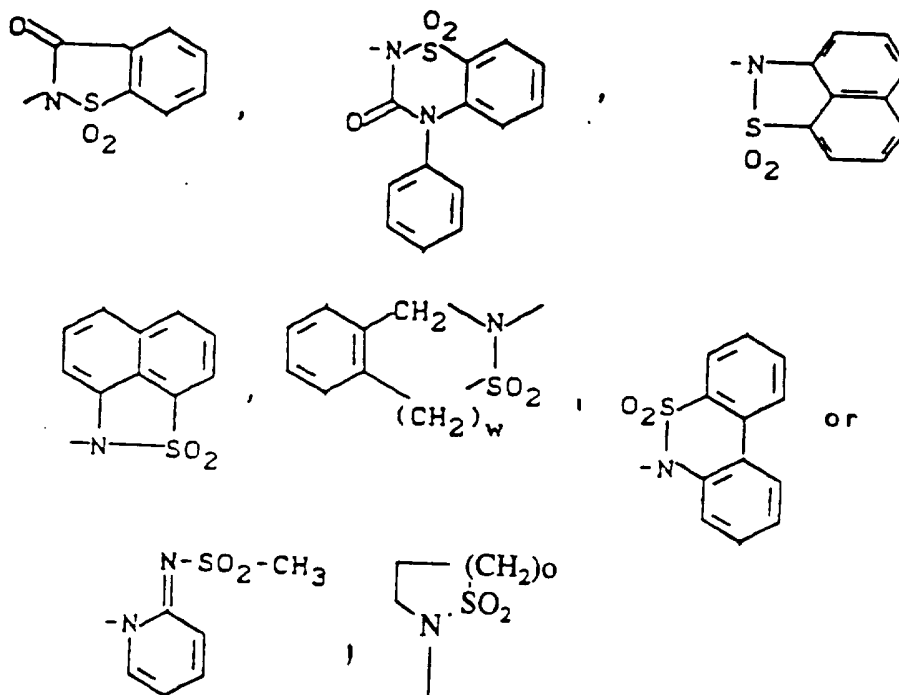
- representam um grupo da fórmula



- representam um grupo da fórmula $-\text{COR}^9$ ou SO_2R^{10} em que
- R^9 - representa fenilo ou etoxi
- R^{10} - representa fenilo ou naftilo, que pode ser substituído por flúor, ou
- representa metilo
- ou um grupo da fórmula



R^2 e R^3 , em conjunto com o átomo de nitrogénio, formam um heterocíclo da fórmula



em que

w - significa um número 0, 1 ou 2 e

o - significa um número 1 ou 2,

R¹ - significa hidrogénio, metilo, propilo ou benzilo, ou

- significa um grupo $-(Y^1-Z^1)$

em que Y¹ e Z¹ podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e tem o significado atrás mencionado de Y e Z

A e D representam um grupo da fórmula $-CH_2$, oxigénio ou a parte CH ou N de uma ligação dupla C=C C=N, com a condição de que ou apenas A ou apenas D pode representar oxigénio,

B - representa um grupo da fórmula $>CH_2$ ou $>CH$ ou a parte CH

de uma ligação dupla C=C ou C=N,

C - representa um grupo da fórmula >CH ou a parte C de uma ligação dupla C=C ou C=N,

E e F são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, etoxi, metoxi, flúor, ciano ou um grupo da fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, em que R^2 e R^3 significam hidrogénio,

E e F, em conjunto, formam um ciclohexano ou anel fenilo e os seus sais.

Além disso, foram inventados processos para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), de acordo com o invento, caracterizados pelo facto de se fazer reagir

[A] compostos da fórmula geral (II)



na qual

A, B, C, D, E, F e R^1 têm o significado atrás mencionado, (A) com agentes de alquilação da fórmula (III)



na qual

Y e Z têm os significados atrás mencionados, com a condição de que

Z não represente amino e

R^2 não represente hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo

e

L significa um grupo separável para agentes de alquilação

ou

(A2) são redutivamente alquilados com aldeídos da fórmula (IV)



na qual

Z tem o significado atrás mencionado e Y^2 é uma cadeia alquilenos reduzida por um grupo metileno,

ou

(A3) se fazem reagir com derivados ácidos reactivos da fórmula geral (V)



na qual

Y^2 e Z têm o significado mencionado nas variantes do processo (A1) e M significa um "leaving group" para agentes de acilação,

e os respectivos amino-ácidos são reduzidos com hidrogénio em presença de um catalisador, com boranos ou com hidretos de metal, complexos,

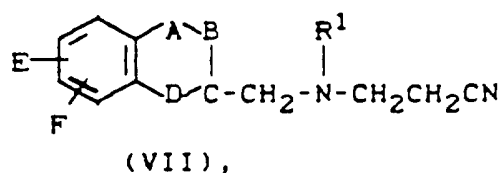
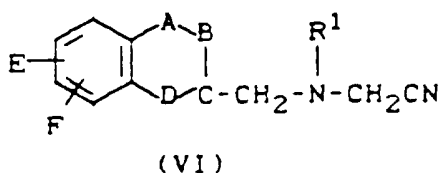
ou

(A4) são alquilados com nitrilos da fórmula G-CN

na qual

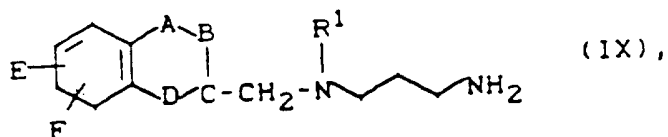
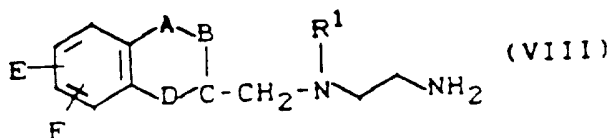
G representa alquilo inferior monocloretado (C_1 a C_3), vinilo ou vinilo substituído por alquilo inferior (C_1 a C_3),

para formar compostos das fórmulas (VI) e (VII)



em que

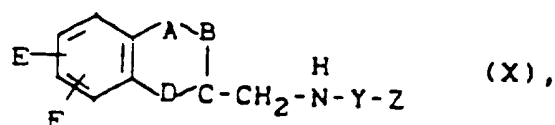
A, B, C, D, E e R¹ têm o significado atrás mencionado, os nitrilos obtidos são hidrogenados para dar as aminas (VIII) e (IX)



em que

A, B, C, D, E, F e R¹ têm o significado atrás mencionado e aquelas entram em reacção, numa maneira conhecida como tal, por alquilação, alquilação redutiva, acilação, reacção com isocianatos ou sulfonilações, ou

[B] compostos da fórmula geral (X)



na qual

A, B, C, D, E, F, Y e Z têm o significado atrás mencionado com a condição de que

Z não representa amino e

R^2 não represente hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo,

(B^1) são alquilados com agentes de alquilação da fórmula (XI)



em que

R^1 tem o significado atrás mencionado e

L significa um grupo separável para agentes de alquilação,

ou

(B^2) alquilando redutivamente com aldeídos da fórmula (XII)



na qual R^{14} significa um radical R^1 encurtado por um grupo metileno

ou

(B3) se fazem reagir com derivados ácidos reactivos da fórmula geral (XIII)



na qual

R^{14} tem o significado atrás mencionado e

M significa um "leaving group" para agentes de acilação

e os respectivos amino-ácidos são reduzidos com hidrogénio na presença de um catalisador ou com hidretos de metal, complexos,

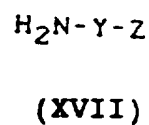
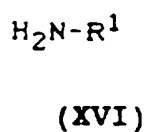
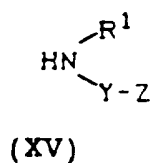
ou

[C] aldeídos da fórmula (XIV)



na qual

A, B, C, D, E e F têm o significado atrás mencionado, são redutivamente aminados, numa maneira conhecida como tal, com aminas das fórmulas (XV), (XVI) ou (XVII)



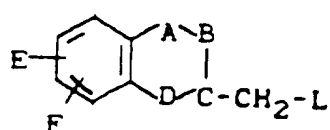
em que R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado,
com a condição de que

Z não represente amino e

R^2 não represente hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo, ou

[D] compostos da fórmula geral (XVIII),

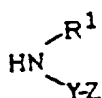


(XVIII),

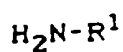
na qual

A, B, C, D, E e F e X têm o significado atrás mencionado e

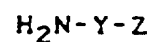
L significa um grupo separável para agentes de alquilação, se fazem reagir com aminas das fórmulas



(XV)



(XVI)



(XVII),

em que R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado,
com a condição de que

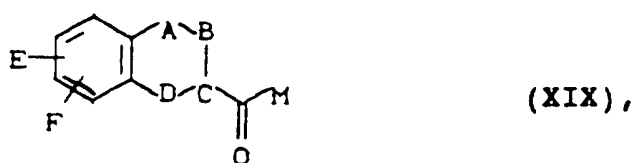
Z não represente amino e

R^2 não represente hidrogénio, se

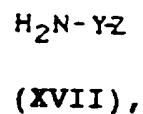
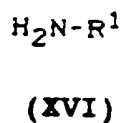
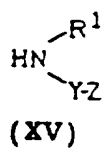
R^3 não represente alquilo ou arilo,

ou se fazem reagir com um azida alcalino e, em seguida, a azido-função é reduzida a uma amino-função,

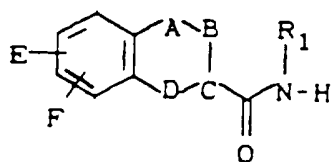
ou quando
se faz reagir
[E] derivados ácidos carboxílicos reactivos da fórmula
(XIX),



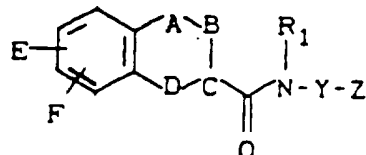
em que
A, B, C, D, E e F têm o significado atrás mencionado e
M significa um grupo separável para agentes de acila-
ção, com aminas das fórmulas



em que
 R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado, com a
condição de que
Z não represente amino e
 R^2 não represente hidrogénio, se
 R^3 representar alquilo ou arilo
e os amidos assim obtidos das fórmulas (XX) e (XXI),



(XX)



(XXI),

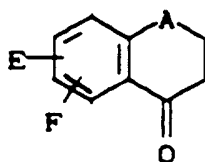
em que

A, B, C, D, E, F, R¹, Y e Z têm o significado atrás mencionado,

são cataliticamente reduzidos com hidrogénio, com hidretos de metal, complexos, ou com boranos

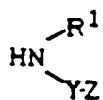
ou quando

[F] compostos da fórmula geral (XXII),



(XXII),

na qual A, E e F têm o significado atrás mencionado, reagem com formaldeído e aminas da fórmula (XV)



(XV),

em que

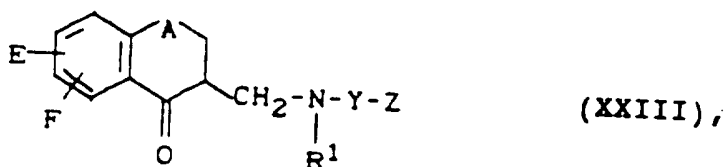
R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado, com a condição de que

Z não represente amino e

R^2 não represente hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo

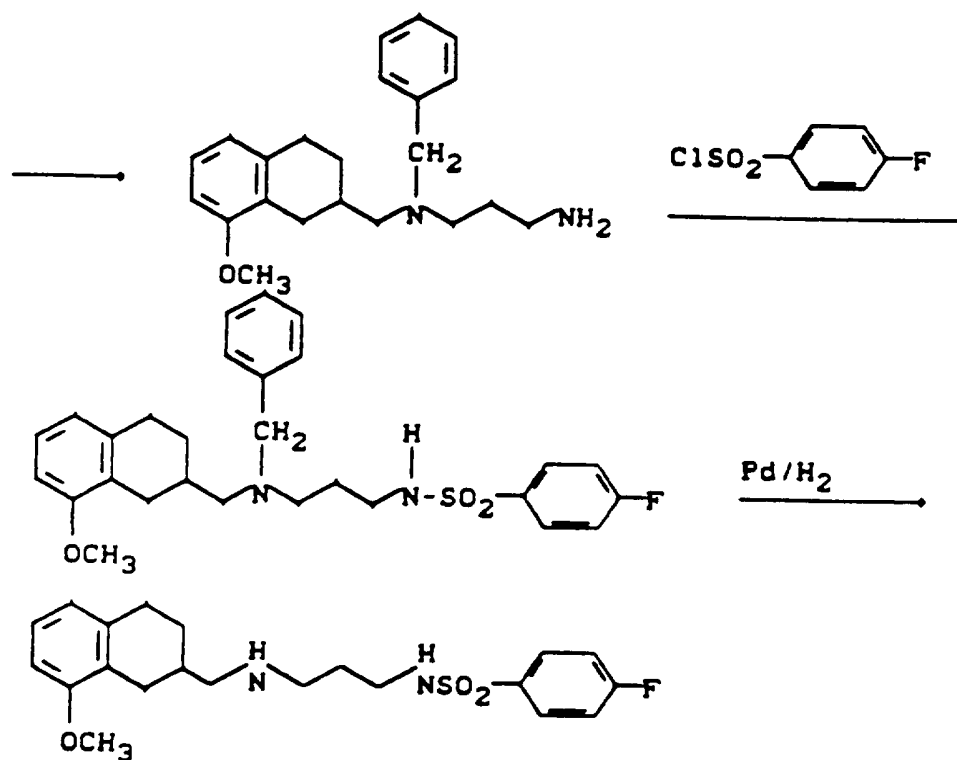
e os produtos intermédios obtidos da fórmula geral (XXIII),



na qual

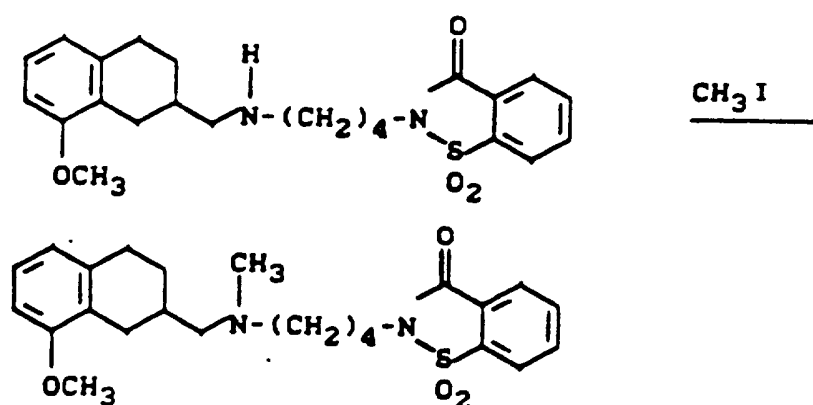
A, E, F, R^1 e Z têm o significado atrás mencionado, continuam a ser postos em reacção, por redução da função carbonilo ou por redução parcial da função carbonilo em função álcool, por subsequente redução de água e, eventualmente, por uma hidrogenação da ligação dupla C=C com hidrogénio.

As fórmulas, que se seguem, ilustram os processos para a preparação dos compostos da fórmula geral I, de acordo com o invento:

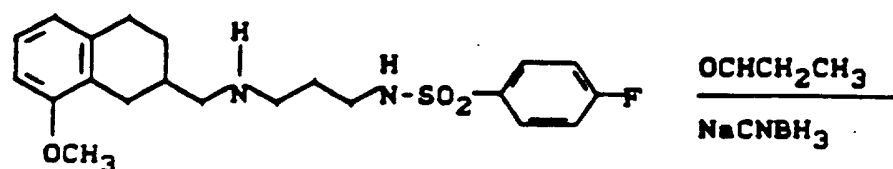


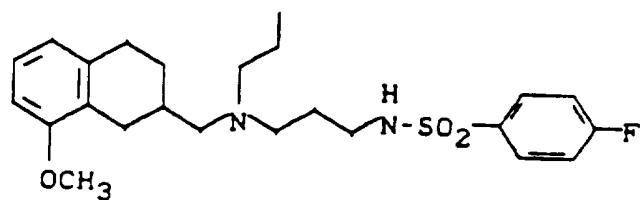
Process B:

Variante B1:

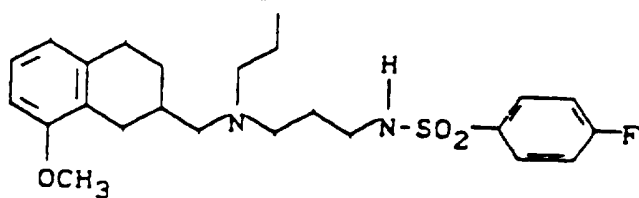
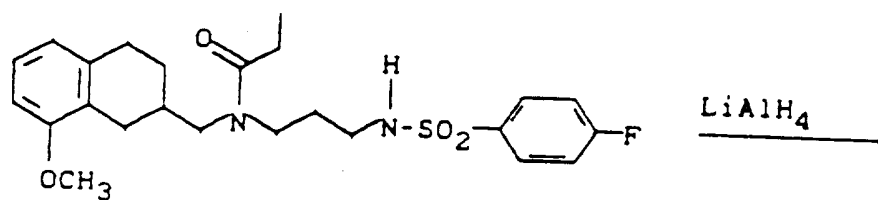
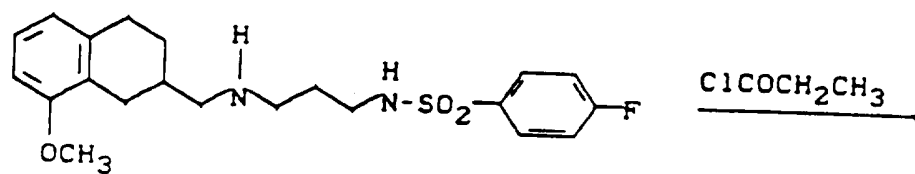


Variante B2:

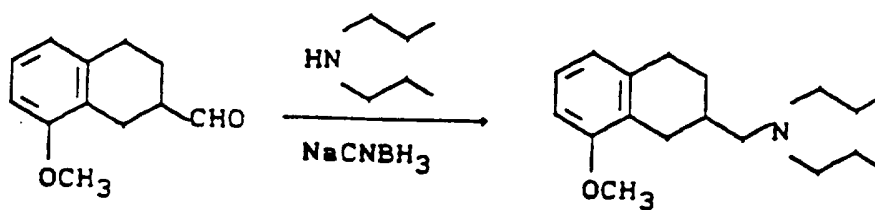




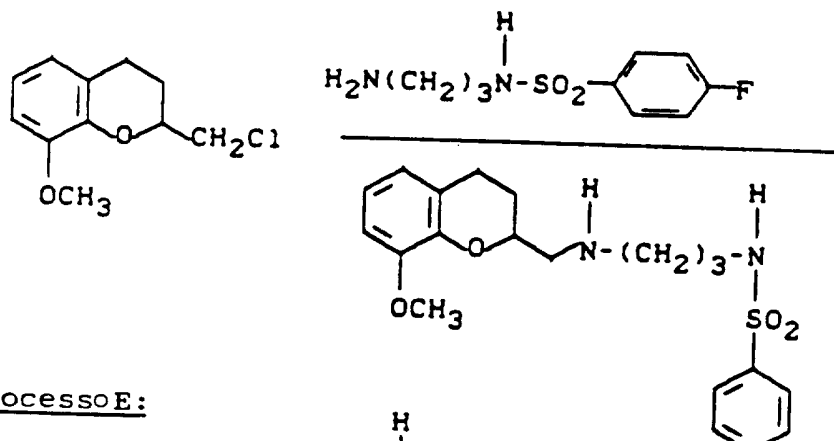
Variante B3:



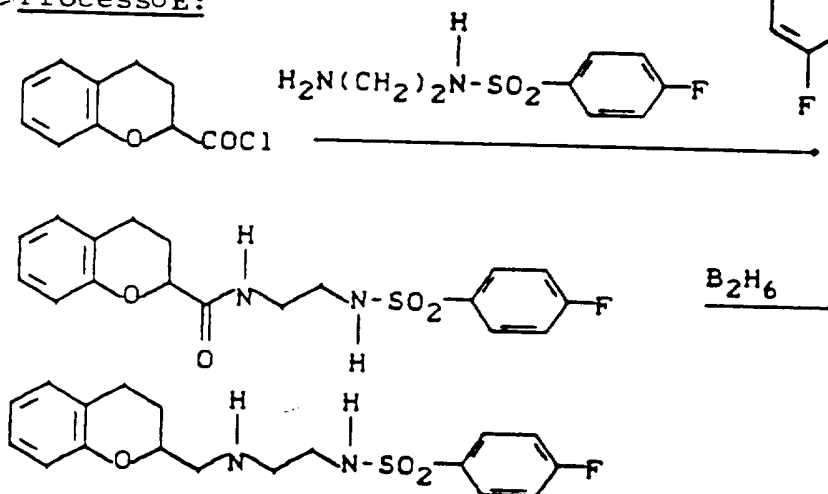
Process C:



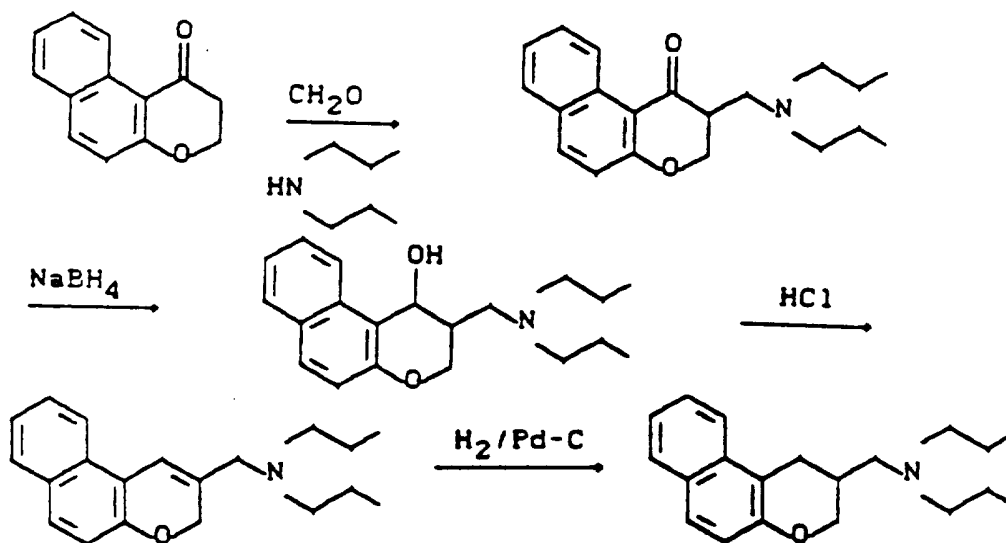
Processo D:



Processo E:



Processo F:



As aminas das fórmulas (II) e (X) utilizadas como materiais básicos são conhecidos como tal e podem ser preparadas de uma maneira conhecida como tal, a partir das respectivas cetonas, por aminação redutiva, alquilação ou alquilação redutiva (compare GB 1.043.857, J. Med. Chem, 29 1619, 1968, J. Med. Chem. 11, 844 (1968), EP-A 0.192.288). P.A. Robins, J. Walev, J. Chem. Soc. 1958, 409, J. Chem. Soc. 1942, 689).

Como solventes para a reacção das aminas (II) e (X) com os agentes de aquilação (III) e (XI), podem, aqui, ser utilizados os habituais solventes orgânicos, que não se alteram com as condições de reacção. Nestes, incluem-se, de preferência, álcoois, tais como, metanol, etanol, propanol, ou isopropanol, ou éteres, tais como, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter butil- metílico, ou cetonas, como acetona ou butanona, ou amidas, como dimetilformamida ou hexametil-fosfortriamida, ou dimetil-sulfóxido, acetonitrilo, éster acético ou hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou piridina, picolína ou N-metilpiperidina. Também se podem utilizar misturas dos solventes referidos.

Como bases são indicadas as habituais bases inorgânicas ou orgânicas. Nestas incluem-se, de preferência, hidróxidos alcalinos, tais como, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou carbonetos alcalinos, tais como carbonato de sódio ou de potássio, ou alcoolatos alcalinos, tais como, por exemplo, alcoolato de sódio ou alcoolato de potássio, metóxido de sódio ou metóxido de potássio, ou etóxido de sódio ou etóxido de potássio, ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, picolina ou N-metilpiperidina, ou amidas, tais como amida de sódio ou diisopropilamida de lítio, ou compostos organo-metálicos, tais como butil-lítio ou fenil-lítio.

Grupos separável para agentes de alquilação (L) são conhecidos como tal (Lit. H.R. Christen, Grundlagen der organischen Chemie (Bases de Química Orgânica) Sauerlaender-Diesterweg-Salle 1975). Como exemplos, podem aqui ser referidos cloro, bromo, iodo, tosilato, mesilato ou o grupo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

Grupos separáveis para agentes de acilação (M) são conhecidos como tal (Lit. H.R. Christen, Grundlagen der organischen Chemie "Bases de Química Orgânica", Sauerlaender-Diesterweg-Salle 1975). Como exemplos, podem aqui ser referidos cloro, bromo, alcoxi (C_1 a C_4), ariloxi, imidazolilo, tiazolilo, metanossulfoniloxi ou alcoxi (C_1 a C_4) carbonilo.

A reacção é efectuada, geralmente, numa gama de temperaturas de 0°C a $+150^\circ\text{C}$; de preferência, numa gama de temperatura ambiente até $+80^\circ\text{C}$.

De uma maneira geral, a reacção é efectuada à pressão normal. No entanto, também é possível efectuar a reacção com pressão elevada ou reduzida.

Como aceleradores de reacção, utilizam-se, geralmente, iodetos alcalinos, sendo preferidos o iodeto de sódio ou o iodeto de potássio.

A base é aqui utilizada numa quantidade de 1 a 5, de preferência de 1 a 2 moles, relativamente a 1 mole do composto halogénio. O composto halogénio é utilizado, de preferência, numa quantidade excedente até 10 vezes, de preferência até 5 vezes, acima dos compostos de fórmula (II) ou (X).

A alquilação redutiva das aminas (II) e (X) com os aldeídos (IV) e (XII) processa-se, geralmente, num passo. Se a amina (II), é uma amina primária, a reac-

ção pode também ser efectuada em dois passos, obtendo-se, primeiro, uma base de Schiff ou uma enamina.

A preparação das bases de Schiff ou enaminas no primeiro passo é executada em solventes orgânicos, inertes, eventualmente, na presença de um catalisador e, eventualmente, na presença de um agente que liga por meio de água. O processo, de acordo com o invento, pode ser executado em dois passos, isto é, com isolamento dos produtos intermédios. Também é, igualmente, possível, efectuar a redução pelo processo "tudo de uma só vez".

Como solventes inertes, são indicados para este efeito os habituais solventes orgânicos, que não se alteram com as condições de reacção. Nestas incluem-se de preferência, alcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres como éter dietílico, éter butil-metílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dietílico dietileno-glicol ou hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono ou hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, xileno ou fracções de petróleo, ou amidas como dimetilformamida ou triamida hexametilfosfórico ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem ser, igualmente utilizados.

Como catalizadores, são, em geral, utilizados ácidos protónicos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou ácidos orgânicos carboxílicos, contendo 1-6 átomos C, eventualmente substituídos por flúor, cloro e/ou bromo, tais como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloracético ou ácido propiónico, ou ácidos sulfónicos com radicais alquilo C_1-C_4 ou com radicais arilo, tais como, por exemplo, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico ou ácido tolueno-sulfónico.

A água que se forma durante a reacção pode, eventualmente, ser eliminada, durante ou após a reacção, ou misturada com o solvente utilizado, por exemplo, por destilação ou mediante adição de agentes que fazem presa com a água, tais como, por exemplo, pentóxido fosfórico, ou, de preferência, através de peneiro molecular.

A reacção é, geralmente, efectuada numa gama de temperaturas de 0°C a 150°C; de preferência, de +20°C a +100°C.

A reacção pode ser efectuada com pressão normal, elevada ou reduzida (por exemplo, 0,5 - 5 bar). Geralmente, é executada com pressão normal.

Quando da execução, o composto (XV) é utilizado numa quantidade de 0,1 - 10, de preferência, de 0,5 - 5 moles, relativamente a 1 mole dos compostos (II) ou (X).

A redução das bases de Schiff ou enaminas num segundo passo é executada ou por meio de hidrogénio em água ou em solventes orgânicos, inertes, tais como álcoois, éteres ou hidrocarbonetos halogenados, ou misturas destes, utilizando catalizadores, tais como níquel Raney, paládio, paládio em carvão animal ou platina, ou utilizando hidretos em solventes inertes, eventualmente, na presença de um catalisador.

De preferência, a reacção é executada utilizando hidretos, tais como boro-hidretos complexos ou hidretos de alumínio. Com especial preferência são, aqui, utilizados, boro-hidretos de sódio, hidreto de lítio-alumínio ou cianoboro-hidreto de sódio.

Como solventes, são adequados para este caso todos os solventes orgânicos inertes, que não se alteram com as condições de reacção. Nestes incluem-se, de preferência, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dimetilico dietileno-glicol, ou amidas, tais como triamida hexametilfosfórico ou dimetilformamida, ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem ser, igualmente, utilizadas.

Como catalizadores, na redução com cianoboro-hidreto de sódio, são, geralmente, utilizados ácidos protónicos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou ácidos orgânicos carboxílicos, contendo 1-6 átomos C, eventualmente, substituídos por fluor, cloro e/ou bromo, tais como, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético ou ácido propiónico, ou ácidos sulfónicos, contendo radicais alquila C_1-C_4 ou radicais arila, tais como, por exemplo, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico ou ácido tolueno-sulfónico.

Ao executar-se o processo de acordo com o invento, provou-se ser vantajoso executar, pelo processo "tudo de uma vez só", a reacção dos aldeídos (IV) e (XII) com as aminas (II) e (X) num solvente inerte, de preferência em ácido acético ou álcoois, tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol ou misturas destes, na presença de ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido acético, e na presença de um redutor, de preferência de hidretos complexos, tais como, por exemplo, boro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, eventualmente, na presença de um agente desidratante, de preferência peneiro molecular.

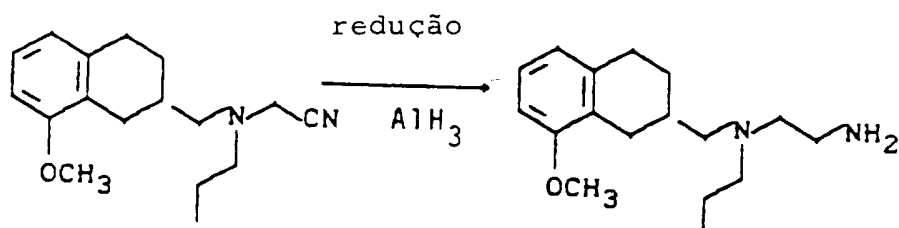
Neste caso, a reacção é efectuada numa gama de temperaturas de 0°C a + 150°C; de preferência, de 0°C a + 100°C à pressão normal. É igualmente possível efectuar a reacção a baixa ou a alta pressão (por exemplo no tubo de Carus).

A conversão de grupos funcionais noutros grupos funcionais nos processos de preparação atrás referidos é executada, de acordo com o tipo dos grupos funcionais, por oxidação, redução, hidrólise ou por reacção com reagentes electrofilicos e é ilustrada como se segue.

1. A redução do grupo nitrilo em grupo amino é, geralmente, executada, utilizando hidretos de metal, de preferência hidreto de alumínio de lítio, hidreto de alumínio (preparado, por exemplo, por reacção de hidreto de alumínio de lítio com ácido sulfúrico a 100% ou com cloreto de alumínio) ou misturas destes em solventes inertes, como éteres ou hidrocarbonetos cloretados, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dioxano, numa gama de temperaturas de -20°C a + 100°C, de preferência de 0°C a + 50°C, à pressão normal.

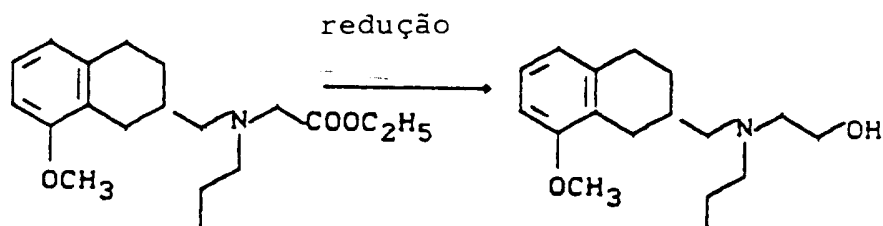
Além disso, a redução também é possível mediante hidrogenação dos nitrilos em solventes inertes, como álcoois tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol na presença de um catalisador de metal nobre, como platina, paládio, paládio em carvão animal ou níquel Raney, numa gama de temperaturas de 0°C a + 150°C, de preferência da temperatura ambiente até + 100°C à pressão normal ou a alta pressão.

A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema:



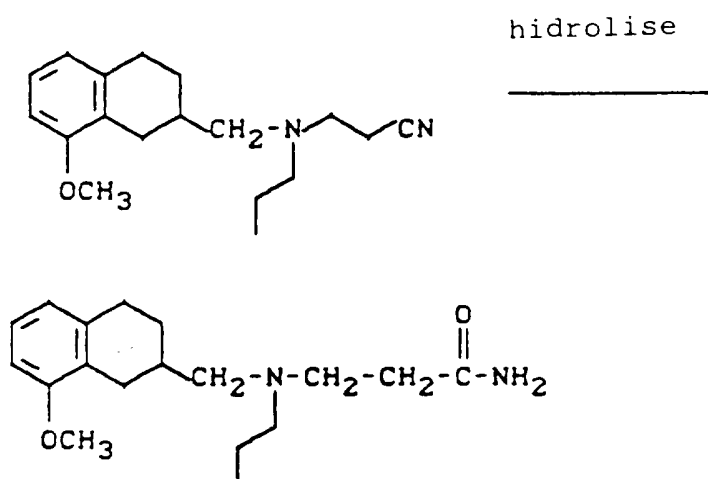
2. A redução de grupos alcoxi-carbônios em grupos álcool é, geralmente, executada, utilizando hidretos, de preferência utilizando hidreto de alumínio de lítio em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano numa gama de temperaturas de 0°C a $+150^\circ\text{C}$, de preferência de $+20^\circ\text{C}$ a $+100^\circ\text{C}$, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema:



3. A hidrólise do grupo nitrilo em grupo carboxamida é, geralmente, executada com a ajuda de ácidos minerais fortes, de preferência com cloreto de hidrogénio em solventes inertes, tais como água e/ou álcoois, como por exemplo, metanol, etanol, propanol ou isopropanol numa gama de temperaturas de 0°C a + 150°C, de preferência de +20°C a +100°C, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada pelo seguinte esquema:



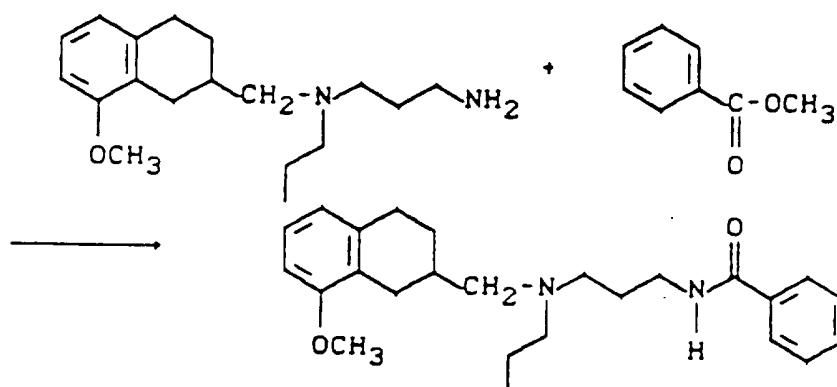
4. Por reacção de compostos ácidos NH- ou OH- (Z na fórmula (I) é NR^2R^3 , em que $\text{R}^2 = \text{H}$ e $\text{R}^3 = \text{H}$, alquilo, arilo ou aralquilo) com reagentes electrofilicos obtém-se um grande número de outros compostos de acordo com o invento:

a) A conversão de aminas em carboxamidas é, geralmente, executada, por reacção com ésteres ácidos carboxílicos em solventes inertes, tais como éteres ou misturas destes, ou hidrocarbonetos, de prefe-

rência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano, eventualmente na presença de bases, como metais alcalinos, hidretos alcalinos, alcoolatos alcalinos ou compostos orgânicos de lítio, de preferência, na presença de metais alcalinos, tais como, por exemplo, sódio ou hidretos alcalinos, tais como hidreto de ácido ou hidreto de potássio, numa gama de temperaturas de + 20°C a + 150°C, de preferência à temperatura de ebulição do solvente, utilizado à pressão normal.

Além de tudo isto, é possível preparar os amidos, utilizando haletos ou anidridos de ácido carboxilico, de preferência utilizando cloretos de ácido carboxílico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano, ou hidrocarbonetos halogenados, como cloreto de metileno ou clorofórmio, eventualmente na presença de bases, tais como carbonatos alcalinos, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou aminas orgânicas, tais como, por exemplo, trietilami-na ou piridina, numa gama de temperaturas de -20°C a + 100°C, de preferência de 0°C a + 60°C, à pressão normal.

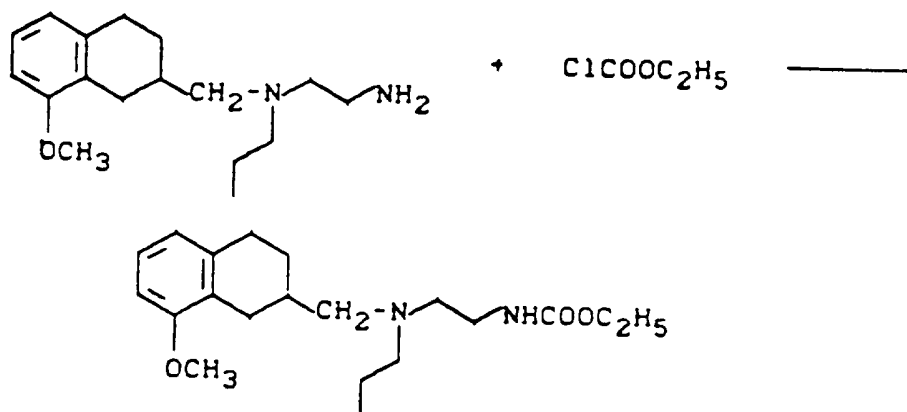
A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema:



- b) A conversão de aminas em carbamatos é, geralmente, executada, utilizando ésteres de ácido carbónico, de preferência com ésteres de ácido carbónico, que comportam um radical éster fenílico ou com ésteres de ácido cloro-carbónico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano, numa gama de temperaturas de +20°C a +150°C, de preferência de +20°C a +100°C, à pressão normal. A reacção pode também ser executada num sistema de duas fases, contendo a fase aquosa uma base auxiliar, tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio ou hidrogenocarbonato de sódio, ou hidrogenocarbonato de potássio.

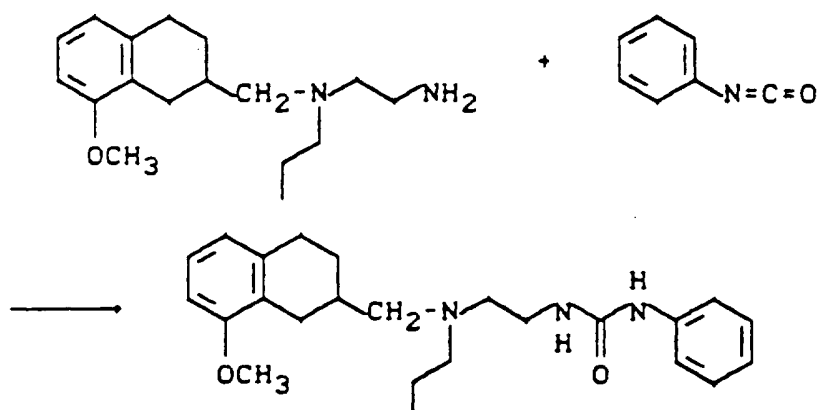
A reacção pode ser ilustrada atra-

vés do seguinte esquema:

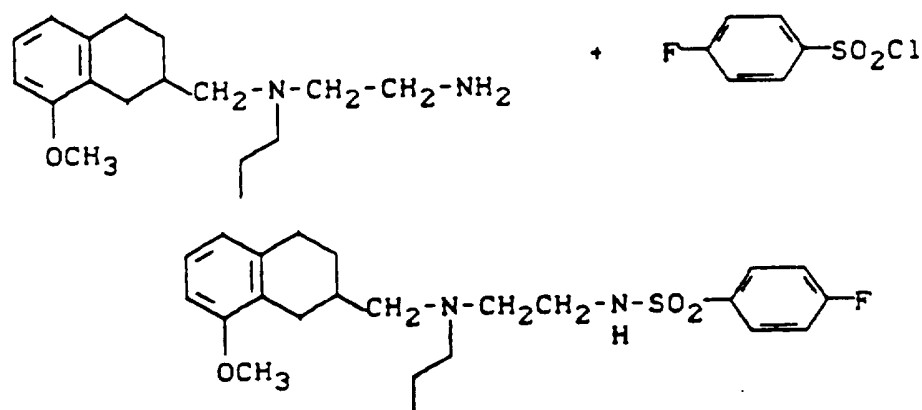


- c) A conversão de aminas em ureias é, geralmente, executada, por reacção com isocianatos em solventes inertes tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em éteres, tais como, por exemplo, éter dietílico ou tetra-hidrofurano, ou em hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno ou clorofórmio, numa gama de temperaturas de 20°C a $+150^\circ\text{C}$, de preferência de 0°C a $+100^\circ\text{C}$, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema:

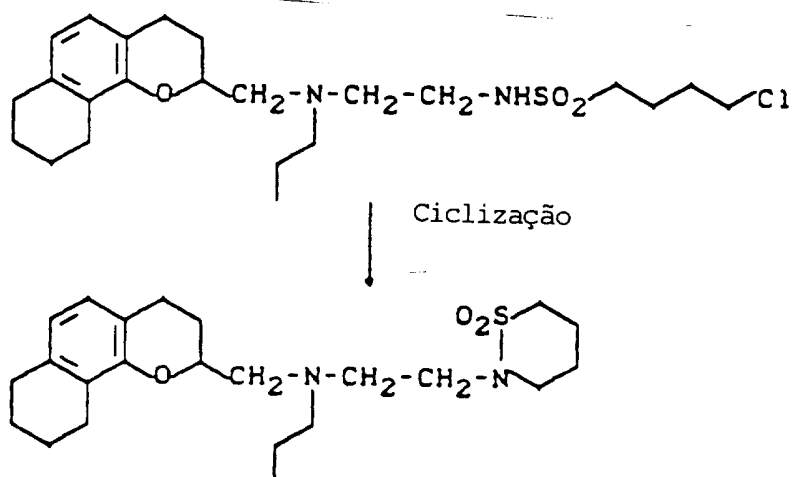


- d) A conversão de amins em sulfonamidas ou derivados de aminosulfamóil é, geralmente, efectuada, utilizando haletos de sulfonilo ou haletos de amidosulfónilo, de preferência com os respectivos cloretos em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, de preferência em hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno ou clorofórmio, eventualmente na presença de bases, tais como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, alcoolatos alcalinos ou amins orgânicas, de preferência com hidróxidos alcalinos, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos alcalinos, tais como, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou amins orgânicas, tais como trietilamina ou piridina, numa gama de temperaturas de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.



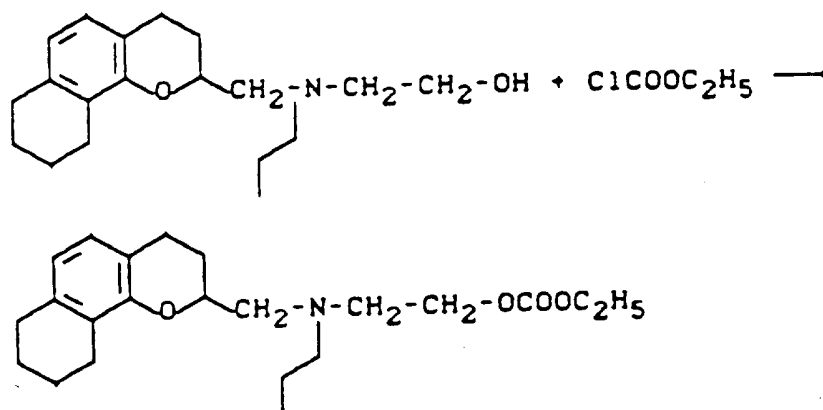
e) Sulfonamidas ciclicos são, geralmente, preparados, por reacção de electrófilos intramoleculares em solventes inertes, dipolarmente apróticos, de preferência em dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica ou sulfóxido de dimetilo, eventualmente, na presença de bases, tais como metais alcalinos, hidretos alcalinos, amidas alcalinas, alcoolatos alcalinos ou compostos organolíticos, de preferência na presença de hidretos alcalinos, como hidreto de sódio ou hidreto de potássio, ou amidas alcalinos, como amida de sódio ou diisopropilamida de lítio, eventualmente na presença de quantidades catalíticas de um iodeto alcalino, tais como, por exemplo, iodeto de sódio ou iodeto de potássio, numa gama de temperaturas de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema



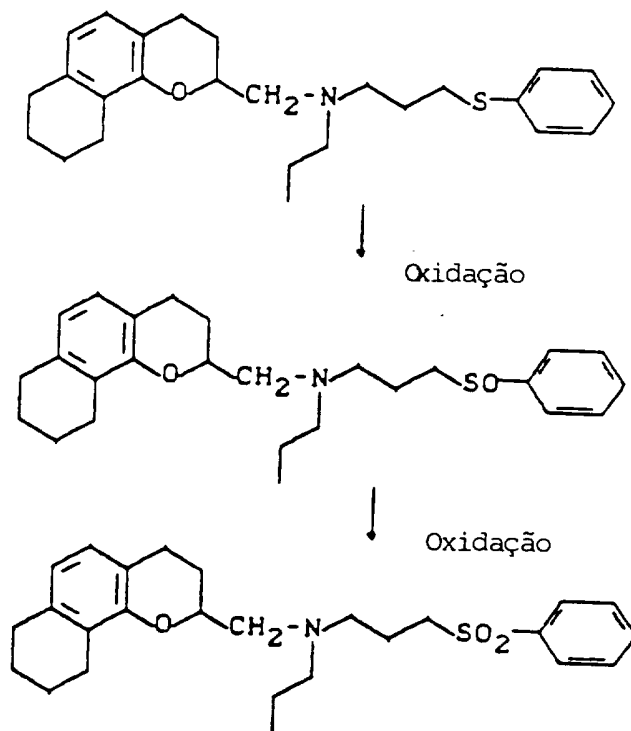
- f) A conversão do grupo hidróxilo em éster de ácido carbónico é, geralmente, efectuada por reacção com ésteres de ácido halofórmico, de preferência utilizando ésteres de ácido clorofórmico em solventes inertes, tais como éteres, hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos halogenados, de preferência em hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou em éteres, tais como éter dietílico ou tetra-hidrofurano, eventualmente na presença de bases, tais como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos ou aminas orgânicas, de preferência na presença de aminas orgânicas, como trietilamina, piridina, picolina ou dimetilamino-piridina, numa gama de temperaturas de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C à temperatura ambiente, à pressão normal.

A reacção pode ser ilustrada pelo seguinte esquema:



5. A oxidação do grupo tio-éter em sulfóxidos ou sulfonas é, geralmente, executada, com agentes de oxidação, tais como compostos peroxo ou o próprio peróxido de hidrogénio, de preferência com peróxido de hidrogénio em solventes inertes, tais como ácidos carboxílicos e anidridos de ácido carboxílico, de preferência em ácido acético, numa gama de temperaturas de -20°C a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$.

A reacção pode ser ilustrada através do seguinte esquema:



As aminas das fórmulas gerais (XV), (XVI) e (XVII), utilizados como materiais de base, são conhecidas ou podem ser preparadas segundo métodos conhecidos [Houben-Weyl's "Methoden der Organischen Chemie" ("Métodos de Química Orgânica"), volume XI/1 e XI/2].

De acordo com o invento, como aminas, podem, por exemplo, ser utilizadas as seguintes:

Amônia, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, 4-dimetilaminobutilamina, 4-dietilaminobutilamina, 3-dimetilaminopropilamina, 3-dietilaminopropilamina, 2-dimetilaminoetilamina, 2-dietilamino-etilamina, 2-amino-1-etoxycarbonilamido-etano, 3-amino-1-etoxycarbonilamido-pro-



pano, 4-amino-1-etoxicarbonilamidobutano, 3-aminoquinuclidina, 2-[(fenilaminocarbonil)amino]etilamina, 2-[(fenilaminocarbonil)amino]propilamina, 4-aminometilpiperidina, 4-(etoxicarbonil)amino-etilpiperidina, N-metilpiperazina, 4-amino-1-carboxi-etil-piperidina, N,N-dimetilpropilidenodiamina, N,N-dietilpropilidenodiamina, N,N-dietiletilidenodiamina, N,N-dimetiletilenodiamina, N-(2-aminoetil)etilcarbamato, N-(2-aminometil)propilcarbamato.

As reacções dos compostos das fórmulas gerais (XIX), (XXII) e (XIV) são executadas com aminas das fórmulas gerais (XV), (XVI) e (XVII) em solventes orgânicos inertes, eventualmente, na presença de um catalisador e, eventualmente, na presença de agentes, que fazem presa com a água.

Como solventes inertes são indicados, neste caso, os habituais solventes orgânicos, que não se alteram com as condições de reacção. Nestes incluem-se, de preferência, álcoois como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou éteres, tais como éter dietílico, éter butil-metílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dimetílico dietileno-glicol, ou hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, ou hidrocarbonetos como benzeno, tolueno, xileno ou fracções de petróleo, ou amidas tais como dimetilformamida ou triamida hexametilfosfórico, ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos podem ser, igualmente, utilizadas.

Como catalizadores, são geralmente utilizados ácidos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou ácidos sulfónicos ou ácidos carboxílicos, orgânico, tais como, por exemplo, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, ácido acético ou ácido propiónico.

A água que se forma com a reacção pode, eventualmente, ser referida, durante ou após a reacção, misturada com o solvente utilizado, por exemplo, por destilação ou por adição de agentes que fazem presa com a água, tais como, por exemplo, pentóxido fosfórico ou, de preferência, através de peneiro molecular.

De uma maneira geral, as reacções são executadas numa gama de temperaturas de 0°C a +150°C; de preferência, de +20°C a +100°C.

A reacção pode ser executada à pressão normal, elevada ou reduzida (por exemplo 0,5 - 5 bar). De uma maneira geral, trabalha-se com pressão normal.

As reduções dos compostos das fórmulas (XX), (XXI) e (XXIII) são executadas ou por meio de hidrogénio em água ou solventes orgânicos inertes, tais como álcoois, éteres, ou hidrocarbonetos, halogenados ou misturas destes, com catalizadores, tais como níquel Raney, paládio, paládio em carvão animal ou platina ou, então, utilizando hidretos em solventes inertes, eventualmente, na presença de um catalizador.

As reacções são, de preferência, executadas com hidretos, tais como boro-hidretos, complexos ou hidretos de alumínio. Neste caso, são utilizados com particular preferência boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, cianoboro-hidreto de sódio ou ácido hidrobórico.

Como solventes, são indicados, neste caso, todos os solventes orgânicos inertes, que não se alteram com as condições de reacção. Neste incluem-se, de preferência, álcoois tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol ou éter, como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicol-dimetílico ou éter dimetílico dietileno-glicol, ou amidas, tais como triamida hexametilfosfórico

ou dimetilformamida ou ácido acético. Misturas dos solventes referidos pode ser, igualmente utilizadas.

Como catalizadores, quando da redução com cianoboro-hidreto de sódio, são, geralmente, utilizados ácidos. Nestes incluem-se, de preferência, ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou ácidos orgânicos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, tais como, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metano-sulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico ou ácido tolueno-sulfônico.

A redução das amidas ácidas é executada ou por meio de hidrogênio em água ou solventes orgânicos inertes em álcoois, éteres ou hidrocarbonetos halogenados ou misturas destes, com catalizadores, tais como níquel Raney, paládio, paládio em carvão animal ou platina, ou então com hidretos em solventes inertes, eventualmente na presença de um catalizador, ou com boranos, diboranos ou os seus compostos complexos.

As reacções são, de preferência, executadas, utilizando hidretos, tais como boro-hidretos complexos ou hidretos de alumínio. Neste caso, são utilizados, com particular preferência, boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio-lítio, cianoboro-hidreto de sódio ou ácido hidrobórico.

Os compostos da fórmula geral (XIX) são conhecidos como tal ou podem ser preparados segundo métodos habituais (J. Med. Chem. 1972, 15, 8650, J. Gen. Chem. (USSR) 36, 3856 (1960)).

Os compostos da fórmula (XXII) são conhecidos ou podem ser preparados segundo métodos habituais (J. Med. Chem., 1972, 15, No. 8, Publs. Soc. Chim. Tr. 1958,

325, J. Am. Chem. Soc. (9, 2341, 1947).

Os compostos halogenados das fórmulas gerais (III) e (XI) são conhecidos ou podem ser preparados segundo métodos conhecidos [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie "Manual de Química Orgânica de Beilstein" 2, 197, 201, 250, 278,; 3, 9, 10; 21, 461, 462, 463].

De acordo com o invento, como compostos halogenados podem ser utilizados os seguintes:

cloracetonitrilo, 2-cloropropionitrilo, 3-clorobutironitrilo, 3-bromopropilftalimida, 3-cloropropilftalimida, 2-bromoetilftalimida, 4-bromobutilftalimida, 4-clorobutilftalimida, dietilcloroacetamida, dimetilcloroacetamida, cloroacetato de metilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, bromoacetato de metilo, 2- δ -bromobutil-1,2-benzoisotiazol-3-(2H)-ona-1,1-dióxido, 2- γ -bromopropil-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido.

Os aldeídos das fórmulas gerais (IV) e (XII), utilizados como materiais básicos, são conhecidos e podem ser preparados segundo métodos conhecidos [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie "Manual de Química Orgânica de Beilstein", 1, 594, 629, 662].

De acordo com o invento, como aldeídos podem ser utilizados os seguintes:

acetaldeído, propionaldeído, butiraldeído, benzaldeído.

Os compostos de acordo com o invento podem ser utilizados como substâncias activas em medicamentos.

As substâncias de acordo com o invento têm uma afinidade particularmente elevada com recepto-

res cerebrais de 5-hidroxitriptamina do tipo 5-HT₁.

Eles têm efeitos agonísticos, parcialmente agonísticos ou antagonísticos no receptor de serotonina. Em comparação com os compostos conhecidos, estruturalmente aparentados, eles apresentam uma maior amplitude terapêutica.

Os ligantes de elevada afinidade com o receptor de serotonina-1, descritos no presente invento, constituem, assim, substâncias activas para combater doenças que são caracterizadas por perturbações do sistema serotoninérgico, envolvendo, especialmente, receptores que possuem elevada afinidade com 5-hidroxitriptamina (tipo 5-HT₁). Por esta razão, eles são indicados para tratamento de afecções do sistema nervoso central, tais como estados de ansiedade, tensão e depressão, disfunções sexuais provocadas pelo sistema nervoso central e perturbações do sono e de absorção alimentar. Além disso, são também indicados para eliminar deficiências cognitivas, para melhorar as capacidades de aprendizagem e a memória e para tratamento da doença de Alzheimer.

Mais ainda, estas substâncias activas são também indicadas para a modulação do sistema cardiovascular. Elas intervêm também na regulação da circulação cerebral e constituem, assim, agentes eficazes no combate às enxaquecas.

Elas são também apropriadas para a profilaxia e controle dos efeitos de infartos cerebrais (apoplexia cerebral), tais como ataques, isquemias cerebrais. Os compostos de acordo com o invento podem igualmente ser utilizados no controle de estados dolorosos. Eles são também indicados no controle de afecções do tracto intestinal que se caracterizam por perturbações do sistema serotoninérgico e também por perturbações do metabolismo dos hidratos de carbono.

As novas substâncias activas podem, na forma já conhecida, ser convertida nas formulações habituais, tais como comprimidos, drageias, pílulas, granulados, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, mediante utilização de excipientes ou solventes, inertes, não tóxicos, e adequados sob o ponto de vista farmacêutico. Neste caso, o composto terapêuticamente activo deve existir sempre numa concentração de cerca de 0,5 a 90% em peso da mistura total, ou seja, em quantidades que são suficientes para se atingir a gama de doseamento indicada.

As formulações são preparadas, por exemplo, aumentando as substâncias activas com solventes e/ou excipientes, eventualmente, utilizando emulsionantes e/ou dispersantes, podendo, no caso de se utilizar água como diluente, serem aplicados solventes orgânicos como solventes auxiliares.

Como produtos auxiliares podem, por exemplo, ser mencionados: água, solventes orgânicos não-tóxicos, tais como parafinas (por exemplo, fracções de petróleo), óleos vegetais (por exemplo, óleo de amendoim e de sésamo), álcoois (por exemplo, álcool etílico, glicerina), excipientes, tais como minerais naturais moídos (por exemplo, caulinos, aluminas, talco, greda), minerais sintéticos moídos (por exemplo, sílica altamente dispersa, silicatos) açúcares (por exemplo, sacarose, lactose e dextrose), emulsionantes (por exemplo, éster de ácido gordo de polioxietileno, éter de ácido gordo de polioxietileno), dispersantes (por exemplo, líquidos residuais do sulfito da lenhina, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e sulfato de sódio).

A administração processa-se de forma habitual: de preferência, por via oral, parentérica e, especialmente, por via sublingual ou intravenosa. No caso de

administração oral, evidentemente que os comprimidos, além dos excipientes referidos, também podem conter aditivos, tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico, juntamente com diversos aditivos, tais como amido, de preferência amido de batata, gelatina e afins. Além disso, na preparação de comprimidos, podem também ser utilizados lubrificantes, tais como estearati de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco. No caso de suspensões aquosas, além dos auxiliares atrás referidos, podem adicionar-se às substâncias activas vários agentes para melhorar o sabor ou corantes.

No caso de administração parentérica, podem empregar-se soluções das substâncias activas, utilizando-se excipientes líquidos apropriados.

De uma maneira geral, provou-se ser vantajoso, no caso da administração intravenosa, ministrar quantidades de cerca de 0,001 a 1 mg/kg, de preferência cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg do peso do corpo, para se obterem resultados eficazes e, no caso de administração oral, a dosagem é de cerca de 0,01 a 20mg/kg, de preferência 0,1 a 10 mg/kg do peso do corpo.

Apesar de tudo, pode, eventualmente, ser necessário fazer-se um desvio em relação às quantidades referidas, consoante o peso do corpo e o tipo das vias de administração, o comportamento individual perante o medicamento, o tipo da sua formulação e a altura ou intervalo em que se verificou a administração. Assim, em muitos casos, pode ser possível ter-se bons resultados com menos do que o que é indicado na quantidade mínima, enquanto que noutros casos o limite máximo referido tem de ser ultrapassado. No caso da administração de quantidades maiores, pode ser aconselhável dividir estas em várias doses individuais ao longo do dia.

EXEMPLOS DE PREPARAÇÃO

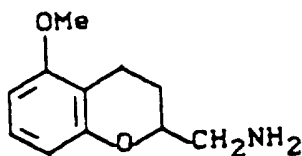
Cada um dos valores R_f mencionados foi determinado - salvo especificações em contrário - por cromatografia de camada fina em gel de sílica (folha de alumínio, gel de sílica 60 F 254, E. Merck). A visualização da mancha das substâncias foi feita por observação com luz ultravioleta e/ou por aspersão com solução de permanganato de potássio a 1%.

A cromatografia com flash foi executada em gel de sílica 60, 0,040 - 0,064 mm, E. Merck (ver Still et al., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; para problemas de separação mais simples, ver Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). A eluição com gradientes de solventes significa o seguinte: ao começar com o componente puro, misturado com solvente não polar, o componente polar, eluente é adicionado de forma a que o produto desejado seja eluído (Controle por cromatografia de camada fina).

Em todos os produtos, o solvente foi finalmente destilado a cerca de 0,1 Torr. Os sais foram armazenados durante a noite, a esta pressão, por meio de hidróxido de potássio e/ou pentóxido de fósforo.

Compostos básicos e exemplo de preparaçãoEXEMPLO 1

2-aminometil-5-metoxi-cromano



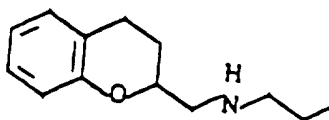
Adicionam-se, gota a gota, 0,85 g (4,1 mmol) de 2-carboxamido-5-metoxi-cromano em 5 ml de THF, a uma suspensão em ebulição de 0,30 g (8,2 mmol) de hidreto de alumíniolitio. Após aquecimento durante 3 horas, até ao refluxo, a mistura foi arrefecida e foram-se adicionando, sucessivamente, 0,3 ml de água e 0,5 ml de solução de hidróxido de sódio a 20%. Com a filtração por meio de diatomite e com a concentração, obtiveram-se 0,62 g de produto em bruto, que foi purificado por cromatografia "flash" (gradientes de acetato de tolueno-etilo e, depois, gradientes de etanol).

Rendimento: 0,52 g (66%)

 R_f : (tolueno/metanol 4:1) = 0,16IR (CHCl_3): 3389, 3009, 2947, 1607, 1593, 1470.

EXEMPLO 2

2-(N-propil)aminometil-cromano

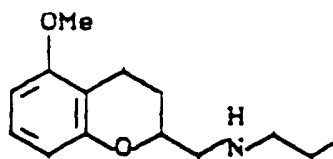


O composto foi preparado à semelhança das normas do exemplo 1.

IR (CHCl_3): 3320 (largo), 3010, 2965, 2879, 1607, 1584, 1490, 1457, 1235.

EXEMPLO 3

2-(N-propil)aminometil-5-metoxi-cromano

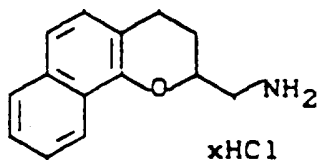


O composto foi preparado à semelhança das normas do exemplo 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,85 (t; 3H), 1,55 (quint.; 3H), 1,7 (m; 1H), 2,0 (m; 1H), 2,5-3,0 (m; 6H), 3,7 (s; 3H), 4,1 (m, 1H), 6,4 (d; 1H), 6,5 (d; 1H), 7,0 (t, 1H).

EXEMPLO 4

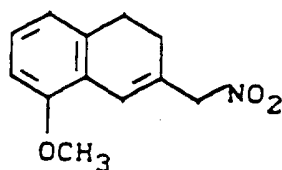
Hidrocloreto de 2-aminometil-benzo(h)cromano



O composto foi preparado à semelhança do exemplo 24, a partir de carboxamido-benzo(h)cromano.

EXEMPLO 5

1-metoxi-5,6-dihidro-7-nitrometil-naftaleno



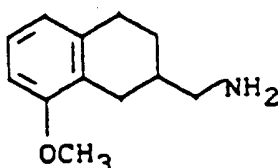
44,1 g de 8-metoxi-tetralona (0,25 mmol) foram agitados durante 3 horas, sob argon, a 70°C, em 402 ml de nitrometano (7,50 mmol) e 2,5 ml de etilenodiamina. Depois de a mistura ter arrefecido à temperatura ambiente, um cristalizado amarelo e filtrado por sucção. O nitrometano é destilado da solução sob vácuo. O resíduo é dissolvido em 500 ml de tolueno. O solvente é novamente destilado sob vácuo, para remover resíduos de nitrometano. Depois, o resíduo é novamente dissolvido em 200 ml de tolueno. Um componente insolúvel é filtrado e a solução é concentrada até 50 ml. A solução concentrada é, então, cromatografada em 500 g de sílica com tolueno. A seguir à concentração da fracção principal, o produto final é obtido sob a forma de óleo amarelo.

Rendimento: 40,4 g = 73% do valor teórico

$R_f = 0,45$

EXEMPLO 6

2-aminometil-8-metoxitetralina



14,9 g do composto do exemplo 5 (68 mmol) são hidrogenados em 300 ml de metanol com hidrogénio elementar. Como catalizador, utilizam-se 3,4 g de paládio/carvão activo. A temperatura é limitada a 25-30°C mediante um ligeiro arrefecimento. Em seguida, o catalizador é filtrado por sucção e a solução de reacção é fortemente concentrada sob vácuo. Adicionam-se, depois, 300 ml de tolueno e destilam-se, novamente, sob vácuo, para retirar os resíduos de metanol. O resíduo é novamente dissolvido em 300 ml de tolueno e a solução é lavada com solução de carbonato de potássio a 5% e água. A fase orgânica é seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é, então, novamente destilado sob vácuo.

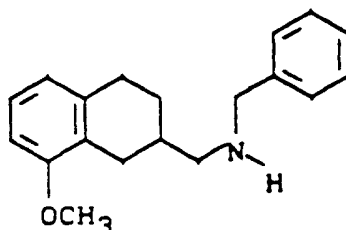
O produto em bruto é dissolvido em 25 ml de tolueno e a solução é aplicada a 60 g de gel de sílica 60 (Merck). Primeiramente, faz-se a lavagem com tolueno e, em seguida, o produto final é eluído com metanol/trietilamina na proporção de 95:5. Após concentração da solução metanólica obtém-se um óleo amarelo claro.

Rendimento: 9,5 g = 73% do valor teórico

Rf: 0,28 (gel de sílica; metanol/trietilamina 95:5).

EXEMPLO 7

2-(N-benzil)-aminometil-8-metoxitetralina



Dissolvem-se 13,4 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (70 mmol) em 420 ml de metanol. Em seguida, adicionam-se, gota a gota, 3,0 ml de ácido acético (52,5 mmol). Ao fim de 5 minutos, adicionam-se 5,3 g de cianoboro-hidreto de sódio (84 mmol). A solução de reação é aquecida a 60°C e, depois, uma solução de 7,4 g de benzaldeído (70 mmol) em 74 ml de metanol é adicionada, gota a gota, durante 30 minutos. Após 3 horas*, a mistura é, então, fervida sob refluxo.

Após o arrefecimento, o solvente é destilado sob vácuo e o resíduo é dissolvido em 420 ml de diclorometano e 210 ml de água. A fase orgânica é novamente lavada com água e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é novamente destilado sob vácuo e o resíduo é agitado com 700 ml de éter dietílico e 140 ml de solução de hidróxido de sódio 5N. A fase orgânica é lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é destilado sob vácuo.

*) N.T: após 3 horas ou ainda durante 3 horas ????. O texto em Alemão não é bem claro.

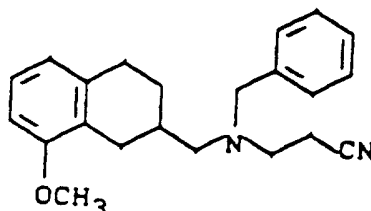
O resíduo é cromatografado em 200 g de gel de sílica 60 (Merck). Como eluente, utiliza-se éter diisopropílico. O produto final obtido, neste caso, é um óleo incolor viscoso.

Rendimento: 11,7 g = 59% do valor teórico

$R_f = 0,25$ (gel de sílica; toluol/metanol 95:5).

EXEMPLO 8

2-[N-benzil-N-2'-cianoetil]-aminometil-8-metoxi-tetralina



11,7 g do composto do exemplo 7 (41,6 mmol) e 0,15 g de acetato de cobre em 13,7 ml de acrilonitrilo (208 mmol) são fervidos, durante 2 horas, sob refluxo e sob argon. Em seguida, a mistura é diluída com 7 ml de acrilonitrilo. Depois de a mistura ter arrefecido lentamente à temperatura ambiente, ao fim de 2 horas, foi arrefecida para 10°C. O cristalizado foi filtrado por sucção e seco a 40°C sob vácuo.

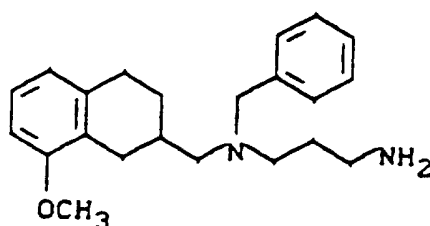
Rendimento: 10,6 g = 76% do valor teórico

$R_f = 0,77$ (gel de sílica; toluol/metanol 95:5).

Ponto de fusão: 111-112°C

EXEMPLO 9

2-[N-benzil-N-3'-aminopropil]-aminometil-8-metoxi-tetralina



Suspendem-se 4,8 g de hidreto de lítio-alumínio (125,6 mmol), sob argon, em 315 ml de éter dietílico absoluto. 10,5 g do composto do exemplo 8 (31,4 mmol) são depois introduzidos, em porções, durante 20 minutos. A temperatura é, neste caso, limitada a 20-25°C, mediante um ligeiro arrefecimento. Depois, a mistura é agitada ainda durante 3 horas à temperatura ambiente.

Em seguida, adiciona-se, gota a gota, uma mistura de 260 ml de tetra-hidrofurano e 15 ml de água. A mistura é ainda agitada durante 30 minutos e o precipitado é, depois, filtrado por sucção. A solução é concentrada até se obterem 250 ml e agitada em 2,5 l de água. A mistura é extraída com tolueno e a fase orgânica é lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. Depois

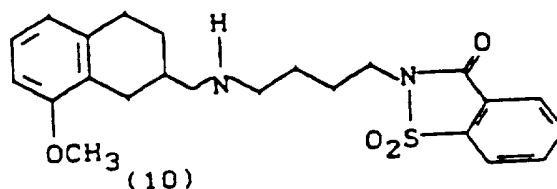
de o solvente ter sido destilado sob vácuo, o produto final continua a ser um óleo amarelo claro.

Rendimento: 10,1 g = 95% do valor teórico

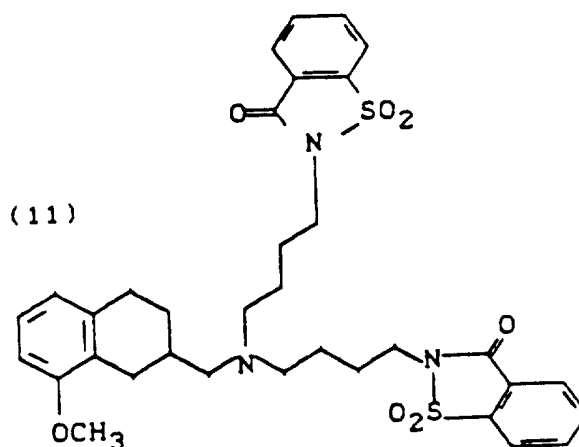
$R_f = 0,32$ (gel de sílica: metanol/toluol 95:5)

EXEMPLO 10 e EXEMPLO 11

2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil]-8-metoxitetralina



2-[N-Di[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil]-8-metoxitetralina



0,95 g de 2-aminometil-8-metoxi-tetralina (5 mmol), 0,70 ml de trietilamina (5 mmol) e 1,59 g de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (5 mmol) são agitados durante 24 horas, a 40°C, em 19 ml de dimetilformamida. A solução de reacção é, depois, agitada numa mistura de 190 ml de solução de cloreto de sódio a 5%, 60 ml de tolueno e 5 ml de ácido clorídrico 1N. Depois da fase orgânica ter sido separada, a fase aquosa que contém o produto final, precipitado sob a forma de hidrocloreto resinoso, é agitada com 60 ml de tolueno e 7 ml de trietilamina (50 mmol). A fase orgânica é novamente separada, lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é destilado sob vácuo. O resíduo é cromatografado em gel de sílica 60 (Merck). Tolueno/metanol 85:15 é, neste caso, utilizado como eluente. As fracções principais contêm os dois produtos finais sob a forma de óleos viscosos, amarelos.

As duas bases podem ser precipitadas, como hidrocloreto, a partir da solução de tolueno com solução etérea de cloreto hidrogenado.

Exemplo 10

Rendimento: 0,59 g = 28% do valor teórico

R_f : 0,30 gel de sílica; (tolueno/metanol 85:15).

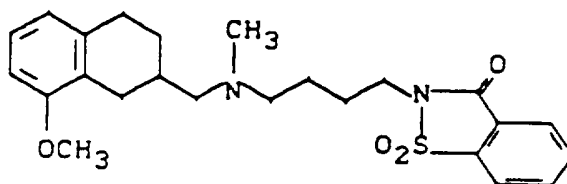
Exemplo 11

Rendimento: 0,50 = 15% do valor teórico

R_f : 0,73 gel de sílica: (tolueno/metanol 85:15).

EXEMPLO 12

2-{N-metil-N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}-8-metoxitetralina



2,9 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (15 mmol), 2,1 ml de trietilamina (15 mmol) e 4,8 g de 2-(4-bromobutil)-1,2benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (15 mmol) são agitados, durante 50 horas, a 40°C, em 58 ml de dimetilformamida. Depois, adiciona-se, gota a gota, uma solução de 1,4 g de iodeto de metilo (10 mmol) e 3,2 ml de dimetilformamida e continua-se a agitar durante 18 horas a 40°C.

A solução de reacção é, depois, agitada numa mistura de 600 ml de água, 3,8 g de carbonato de potássio (27,5 mmol) e 300 ml de tolueno. A fase orgânica é lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é destilado sob vácuo.

O resíduo é dissolvido numa mistura de tolueno-éter diisopropílico (80:20) e pré-purificado por filtração através de 20 g de gel de sílica. O produto final é isolado a partir do resíduo obtido por destilação do solvente, por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (Merck). Neste caso, utiliza-se acetato de etilo, como eluente.

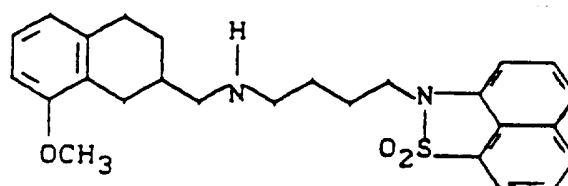
O hidrocloreto pode ser precipitado, como substância sólida, a partir da solução de tolueno com solução etérea de cloreto hidrogenado.

Rendimento: 0,85 = 12,9% do valor teórico

$R_f = 0,25$ (gel de sílica; acetato de etilo ou tolueno/metanol 95:5)

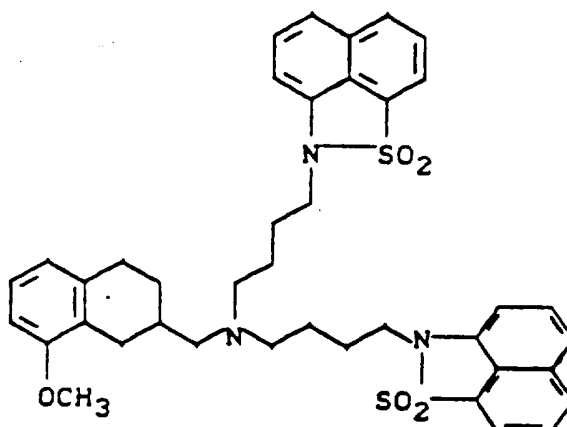
EXEMPLO 13 e EXEMPLO 14

2-{N-[4-(1,1-dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil]-aminometil}-8-metoxitetralina



(13)

2-{N-Di[4-(1,1-dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil]-aminoetil}-8-metoxitetralina



(14)

1,6 g de 2-amino-8-metoxitetralina (8,4 mmol), 1,16 ml de trietilamina (8,4 mmol) e 1,59 g 2-(4-bromobutil)-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-1,1-dióxido são agitados durante 48 horas, a 40°C, em 32 ml de dimetilformamida.

A solução de reacção é, em seguida, agitada numa mistura de 320 ml de solução de sódio a 5%, 100 ml de tolueno, 8,4 ml de ácido clorídrico 1N e diatomite. A diatomite com o hidrocloreto do produto final a ela ligado é filtrada por sucção é integrada numa mistura de 300 ml de água e 100 ml de tolueno. O produto final é transferido para a fase orgânica mediante adição gota a gota, de 9 ml de solução de hidróxido de sódio 1N.

Após filtração, a fase orgânica é separada, lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. Depois do solvente ser destilado sob vácuo, o resíduo é separado nos dois produtos finais por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (Merck). Neste caso, utiliza-se acetato de etilo como eluente.

As duas bases podem ser precipitadas, como hidrocloreto, a partir da solução etérea com solução etérea de cloreto hidrogenado.

Exemplo 13

Rendimento: 1,51 g = 39,8% do valor teórico

$$R_f = 0,28$$

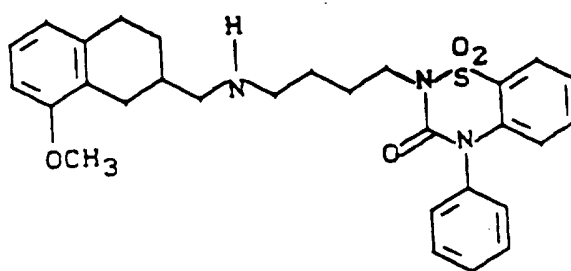
Exemplo 14

Rendimento: 0,63 g = 10,6% do valor teórico

$$R_f = 0,60$$

EXEMPLO 15

2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-2-il)butil]aminometil}8-metoxitetralina



0,95 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (5 mmol), 0,70 ml de trietilamina (5 mmol) e 2,05 g de 2-(4-bromobutil)-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido são agitados durante 24 horas, a 40°C, em 19 ml de dimetilformamida. Em seguida, a solução de reação é agitada numa mistura de 190 ml de solução de cloreto de sódio a 5%, 60 ml de tolueno e 5 ml de ácido clorídrico 1N. Depois de a fase orgânica ter sido separada, a fase aquosa, contendo o produto final precipitado com hidrocloreto resinoso, é agitada com 60 ml de tolueno e 7 ml de trietilamina (50 mmol). A fase orgânica é novamente separada, lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é destilado sob vácuo. O resíduo é cromatografado em gel de sílica 60 (Merck). Tolueno/metanol 85:15 é; neste caso, utilizado como eluente.

O hidrocloreto pode ser precipitado, como um sólido, a partir de solução de tolueno com solu-

ção éterea de cloreto hidrogenado.

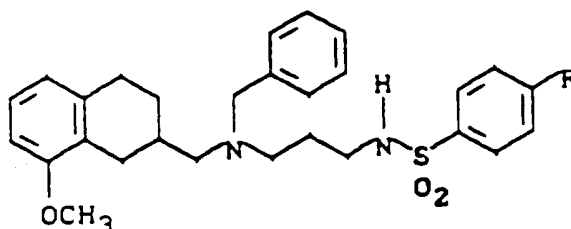
Rendimento: 0,83 g = 31,9% do valor teórico

$R_f = 0,28$ (gel de sílica: tolueno/metanol 85:15)

Ponto de fusão: 148°C

EXEMPLO 16

2-{N-benzil-N-[3-(4-fluorfenilsulfonilamido)propil]aminometil} 8-metoxitetralina



0,95 g (2,8 mmol) do composto do exemplo 9 são dissolvidos em 19 ml de diclorometano. Após adição de 0,39 g (2,8 mmol) de carbonato de potássio finamente moído, adicionando-se, gota a gota, uma solução de 0,60 g de cloreto 4- de ácido fluorobenzenosulfônico e 9,5 ml de diclorometano, a 15-20°C. Em seguida, a solução de reacção é ainda agitada durante 18 horas, à temperatura ambiente.

Depois, adicionam-se 15 ml de água. A fase orgânica é lavada com água até ficar neutra, seca por meio de sulfato de sódio é concentrada sob vácuo. O resíduo

é dissolvido em 50 ml de éter diisopropílico e a solução filtrada. Em seguida a solução é novamente concentrada até cerca de 10 ml de cromatografia em 25 g de gel sílica. Como eluente, é utilizado éter diisopropílico. O produto final obtido é um óleo viscoso, castanho claro.

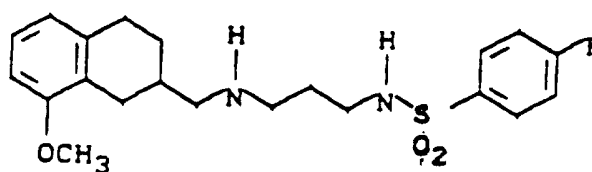
Rendimento: 1,08 g = 78% do valor teórico

$R_f = 0,58$ (gel de sílica: tolueno/metanol 95:5).

$R_f = 0,23$ (gel de sílica: éter diisopropílico)

EXEMPLO 17

2-{N-[3-(4-fluorofenilsulfonamido),propil]aminometil}8-metoxitetralina



1,0 g do composto do exemplo 16 (2 mmol) são hidrogenados em 50 ml de metanol e 2,4 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (0,9 mmol/ml) com hidrogénio elementar. Como catalizador, utilizam-se 0,1 g de paládio/carvão activo.

O catalizador é, depois, filtrado e a solução concentrada a 10 ml, sob vácuo. A solução é, depois, agitada numa mistura de 100 ml de água, 50 ml de diclorometano e 2,5 ml de solução de hidróxido de sódio 1N. A fase orgânica é lavada com água até ficar neutra, seca por meio de sulfato de sódio e concentrada sob vácuo.

O resíduo é aplicado a 20 g de gel de sílica, sendo os resíduos dos primeiros produtos básicos primeiramente eluados com éter diisopropílico e, depois, o produto final é eluado com metanol. Depois do metanol ser destilado, o resíduo torna-se cristalino, por agitação com éter diisopropílico. O cristalizado branco é filtrado por sucção e seco a 50°C, sob vácuo.

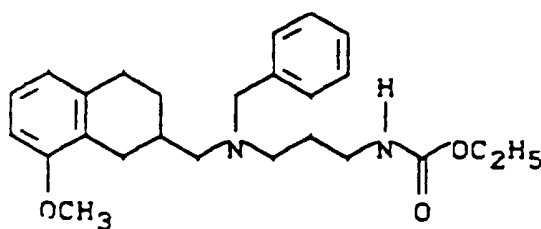
Rendimento: 0,47 g = 58% do valor teórico

$R_f = 0,25$ (gel de sílica; tolueno/metanol 85:15)

Ponto de fusão: 110°C/112-114°C.

EXEMPLO 18

2-{N-benzil-N-[3-(etoxicarbonilamido)propil]aminometil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas para o composto 16, o composto é um óleo viscoso obtido a partir de 1,80 g do composto do exemplo 9 (5,3 mmol) e 0,55 ml de éster etílico de ácido clorofórmico (5,8 mmol).

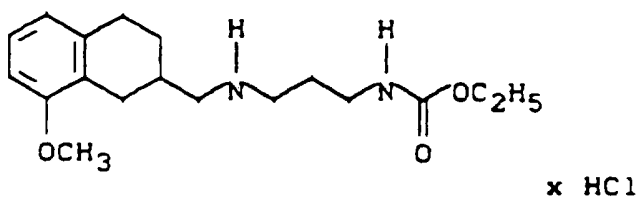
Rendimento: 2,00 g = 92% do valor teórico

$R_f = 0,50$ (gel de sílica: tolueno/metanol 95:5)

$R_f = 0,30$ (gel de sílica; éter diisopropílico)

EXEMPLO 19

2-{N-[3-(etoxicarbonilamido)propil]aminometil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas para o composto 17, o composto é obtido sob a forma de óleo viscoso, após hidrogenação, a partir de 1,80 g do composto do exemplo 18, 90 ml de metanol, 7,3 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado e 0,22 g de paládio/carvão activo.

A base foi dissolvida em éter e um componente insolúvel foi filtrado. O hidrocloreto é precipitado a partir da solução, utilizando solução etérea de cloreto hydrogenado. O corante branco é filtrado por sucção e seco a 40°C, sob vácuo.

Rendimento: 0,60 g = 38% do valor teórico

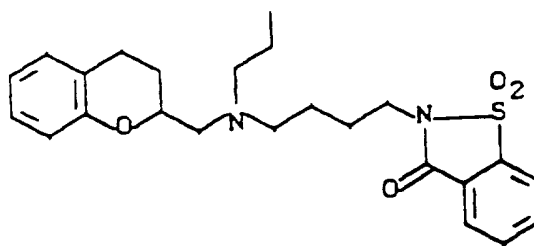
$R_f = 0,40$ (gel de sílica: tolueno/metanol 70:30)

$R_f = 0,20$ (base)

Ponto de fusão: 188°C/191-193°C

EXEMPLO 20

2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil-N-propil]aminometil]-cromano



Uma mistura de 4,90 g (24 mmol) de 3,4-dihidro-2-(N-propil)aminometil-2H-cromano, 8,60 g (27 mmol) 2-(4-bromobutil)-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxi-

do, 6,6 g (48 mmol) de carbonato de potássio em pó e 0,1 g de iodeto de sódio em 100 ml de dimetilformamida anidro foi agitada durante 12 horas a 60-70°C.

Após a filtração e concentração a cerca de 2 Torr, a mistura foi purificada por cromatografia flash (gradiente de tolueno/acetato de etilo; gel de sílica). Deste modo, obtiveram-se 4,5 g (44%) de produto, sob a forma de óleo viscoso.

R_f: (tolueno/metanol 4:1) 0,47

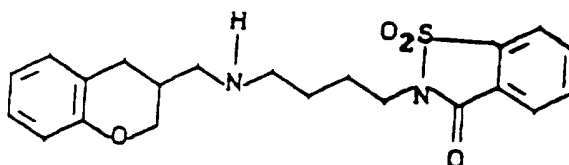
IR (CHCl₃): 3011, 2958, 2874, 1733, 1598, 1584, 1489.

O hidrocloreto foi obtido sob a forma de um sólido amorfo, incolor, tratado com ácido clorídrico etéreo em éter.

¹H-NMR (CD₃OD): 1,0 (t; 3H), 1,6-2,2 (m; 8H), 2,7-3,0 (m; 2H), 5,2-3,6 (m; por baixo, sinal de solvente, CHD₂OD), 3,9 (m; 2H), 4,5 (m; 1H), 6,75-7,1 (m; 4H), 7,8-8,2 (m; 4H), 7,9 (s; -OH, -NH-)

EXEMPLO 21

3-{N-[4(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil}-cromano



A preparação foi executada à semelhança das normas do exemplo 20, a partir de 3-aminometilcromano.

R_f : (Tolueno/metanol 4:1): 0,33

O hidrocloreto é obtido por precipitação com ácido clorídrico etéreo.

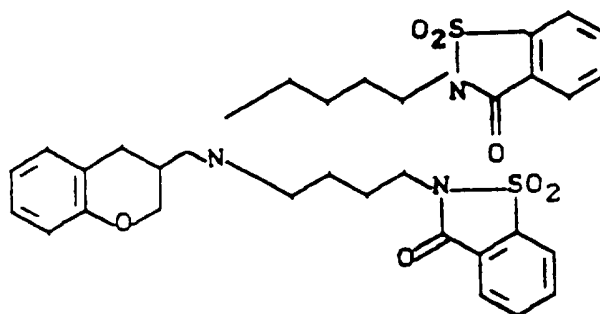
Sólido amorfo, higroscópico.

$^1\text{H-NMR}$ (hidrocloreto; CD_3OD):

1,8-2,0 (m; NH), 2,4 (m; 1H), 2,65 ("dd"; 1H), 2,9-3,2 (m; 5H), 3,75 (t; 2H), 4,0 (m; 1H), 4,25 (m; 1H), 6,7-7,1 (m; 4H), 7,9-8,1 (m; 4H)

EXEMPLO 22

3-{N,N-Di[1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil}-cromano



Além do exemplo 21, o composto 22 é formado quando da reacção de 3-aminometil-cromano com 4-bromobutylsacarina.

R_f : (Tolueno/acetato de etilo 1:1): 0,58

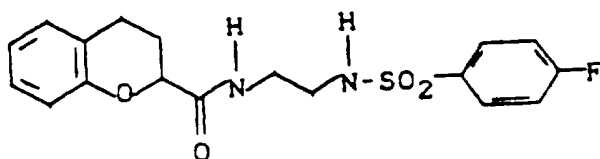
O hidrocloreto foi obtido sob a forma de um sólido amorfo por tratamento com ácido clorídrico etéreo.

$^1\text{H-NMR}$ (hidrocloreto, CD_3OD):

1,8-2,0 (m; 8H), 2,5-2,8 (m; 2H), 2,9-3,4 (m; contém sinais do solvente), 3,75 (m; 4H), 4,0 (m; 1H), 4,25 (m; 1H), 6,7-7,1 (m; 4H), 7,9-8,1 (m; 8H) assim como sinais de cerca de 8% de éter dietílico

EXEMPLO 23

2-[N-2-(4-fluorofenilsulfonamido)etil]carboxamido-2H-cromano



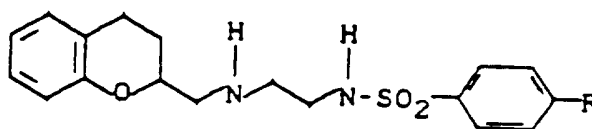
Da reacção de cloreto 2-cromancar-
bonil e 2-(4-fluorofenilsulfonamido)etilamina em presença de
hidrogenocarbonato de sódio em éter/dioxano resulta o exemplo
23.

R_f: (Tolueno/acetato de etilo 1:1): 0,35

EXEMPLO 24

Hidrocloreto de 2-[N-(4-fluorofenilsulfonamido)etil]aminome-
til-cromano

[Handwritten signature]



x HCl

Uma solução de 4,50 g (11,9 mmol) do composto do exemplo 23, em 100 ml de THF absoluto, foi adicionada, a 0°C, a 16,6 ml (16,6 mmol) de uma solução 1M de BH_3 em THF.

Depois, adicionaram-se, gota a gota, 50 ml de THF. Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, a mistura foi arrefecida para 0°C e adicionaram-se 2 ml de ácido clorídrico concentrado.

O precipitado foi filtrado, por sucção, ao fim de 30 minutos e lavado com THF e n-hexano. Deste modo, obtiveram-se 3,35 g (70%) de produto, sob a forma de cristais incolores.

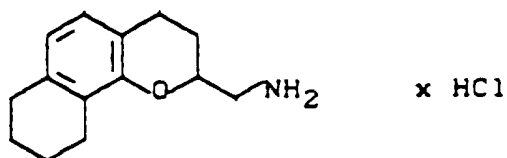
Ponto de fusão: 212-214°C

MS: 364, 231, 176, (100%), 95

1H -NMR (CD_3OD): 1,75 (m; 1H), 2,1 (m; 1H), 2,7-3,0 (m; 2H), 3,1-3,5 (m; contém sinal do solvente), 4,4 (m; 1H), 6,8 (m; 2H), 7,1 (m; 2H), 7,2-7,4 (m; 2H), 8,0 (m; 2H).

EXEMPLO 25

Hidrocloreto de 2-aminometil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo(h)cromano



A preparação foi executada a partir do carboxamido correspondente com complexos de borano-THF, à semelhança das normas do exemplo 24.

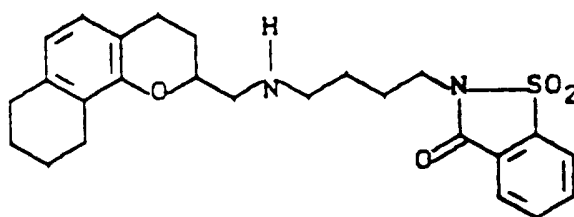
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,4-1,9 (m; 5H), 2,0-2,1 (m; 1H), 2,6-3,0 (m; 6H), 3,1-3,4 (m; vários H; também CD_2HOD), 4,2-4,3 (m; 1H), 4,9 (s; H_2O , $-\text{NH}_2$), 6,6 (d; 1H), 6,8 (d; 1H).

A base livre foi obtida com extração de hidrogenocarbonato de sódio/acetato de etilo.

R_f : (diclorometano/metanol 10:1): 0,27

EXEMPLO 26

2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,4-dihidro-benzisotiazol-2-il)-
butil]aminometil}-7,8,9,10-tetrahidro-benzo-(H)-cromano



O composto do exemplo 25 foi preparado por um processo de trabalho, semelhante ao do exemplo 20.

MS: 454, 424, 267, 200

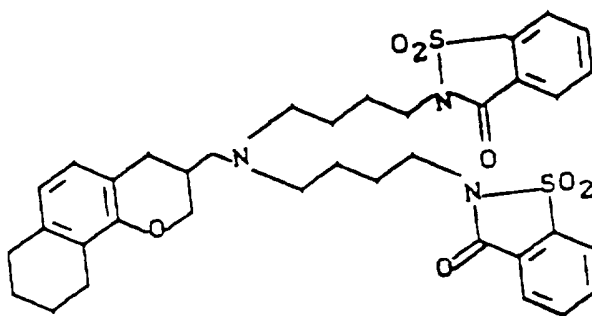
R_f: (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1), 0,58

O hidrocloreto respectivo é amorfo.

¹H-NMR (CD₃OD): 1,6-2,1 (m; 10H), 2,5-3,0 (m; 5H), 3,1-3,4 (m; vários H; por baixo CG₂HOD), 3,9 (t; 2H), 4,3 (m; 1H), 4,9 (s; H₂O, NH), 6,6 (d; 1H), 6,75 (d; 1H), 7,9-8,1 (m; 4H).

EXEMPLO 27

2-(N,N-{di[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil)-7,8,9,10-tetrahidrobenzo(h)cromano



O composto forma-se quando da preparação do exemplo 26.

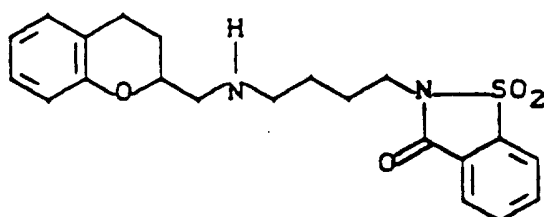
R_f: (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1) 0,86

O hidrocloreto amorfo do composto foi precipitado com ácido clorídrico etéreo em éter.

¹H-NMR (CD₃OD): 1,4-2,1 (m; 14H), 2,5-3,0 (m; 7H), 3,2-3,6 (m; vários H; por baixo CD₂HOD), 3,9 (m; 4H), 4,5 (m; 1H), 4,9 (s; H₂O, NH), 6,5 (d; 1H), 6,75 (d; 1H), 7,9-8,1 (m; 8H).

EXEMPLO 28

2-(N-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-dihidro-benzisotiazol-2-il)butilaminometil]cromano



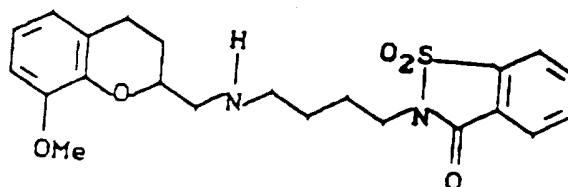
O compostos é preparado a partir de 2-aminometil-3,4-dihidro-2H-cromano, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 20.

O hidrocloreto corespondente tem um ponto de fusão de 188°C-195°C.

R_f : (Tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,37

EXEMPLO 29

2-(N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil)-8-metoxi-cromano



O composto é preparado a partir de 2-aminometil-3,4-dihidro-8-metoxi-2H-cromeno, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 20.

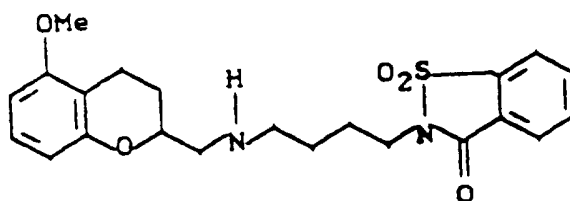
R_f : (Tolueno/metanol 4:1): 0,33

O hidrocloreto correspondente tem um ponto de fusão de 173°C-178°C.

EXEMPLO 30

2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil]-5-metoxi-cromano

[Handwritten signature]



O composto é preparado a partir de 2-aminometil-3,4-dihidro-5-metoxi-2H-cromeno, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 20.

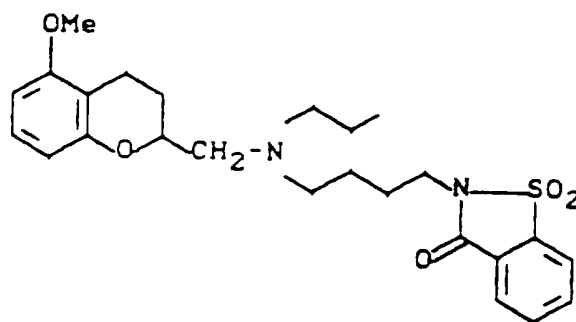
R_f : (Tolueno/metanol 4:1) 0,3

O hidrocloreto tem um ponto de fusão de 253-257°C

EXEMPLO 31

2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil-N-propil]aminometil]-5-metoxi-cromano

[Handwritten signature]



O composto é preparado a partir de 3,4-dihidro-2-(N-propil)aminometil-5-metoxi-2H-cromeno, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 20.

R_f : (Tolueno/metanol 4:1), 0,33

MS: 472, 309, 196.

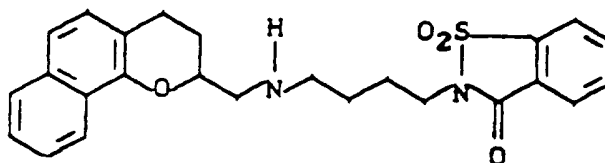
O hidrocloreto correspondente apresenta os seguintes desvios:

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,0 (t; 3H), 1,6-2,2 (m; 8H), 2,5-2,9 (m; 2H), 3,1-3,5 (m; contém sinal de CD_2HOD), 3,7 (s; H_2O , -NH), 6,5 (m; 2H), 7,0 (m; 1H), 7,8-8,1 (m; 4H)

EXEMPLO 32

2-{N-[4(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}benzo(h)cromano

[Handwritten signature]

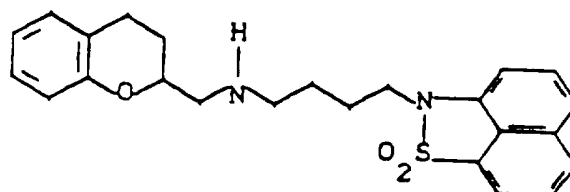


O composto é preparado a partir de hidrocloreto de 2-aminometil-3,4-dihidro-2H-benzo(h)cromeno, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 20.

Ponto de fusão: 97-102°C

EXEMPLO 33

2-[N-[4-(1,1-dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil]aminometil]-cromano



O composto é preparado a partir de 2-aminometil-3,4-dihidro-2H-cromeno e 2-(4-bromobutilo)-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-1,1-dióxido (acessível a partir de 2H-naft[1,8-cd]isotiazol-1,1-dióxido e 1,4-dibromobutano com base), de acordo com as normas de trabalho do exemplo 20.

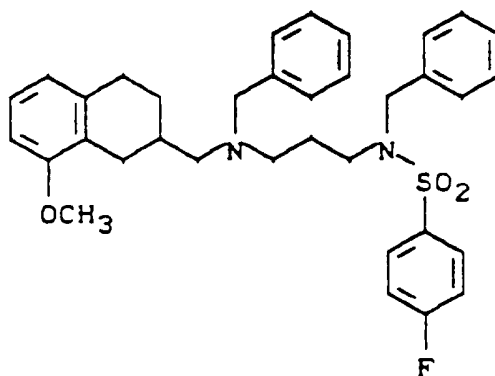
R_f : (tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,41

O hidrocloreto correspondente é amorfo.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,7 (m; 1H), 2,0 (m; 5H), 2,6-2,9 (m; 2H), 3,2-3,5 (m; por baixo, sinais do solvente), 3,9 (m; 2H), 4,5 (m; 1H), 6,65 (dd; 1H), 6,75 (ddd; 1H), 6,9-7,1 (m; 2H), 7,5-7,6 (m; 2H), 7,8 (dd; 1H), 8,05 (d; 1H), 8,2 (d; 1H).

EXEMPLO 34

2-{N-benzil-N-[3-(N-benzil-4-fluorofenil-sulfonamido)propil]-aminometil}8-metoxitetralina



79 mg de hidreto de sódio (3,3 mmol) são postos em suspensão, sob argon, em 15 ml de dimetilformamida seca. Seguidamente e por um período de 30 minutos, uma solução de 1,49 g do composto do exemplo 16 (3 mmol) em 15 ml de dimetilformamida seca é adicionada, gota a gota, a 20-25°C. Depois, a mistura é ainda aquecida, durante 1 hora, a 30°C. Uma solução de 0,56 g de benzilbrometo (3 mmol) em 15 ml de dimetilformamida seca é, então, adicionada, gota a gota, durante 15 minutos. Para completar a reação, a mistura é agitada ainda durante 18 horas, à temperatura ambiente.

Para concluir, esta preparação é agitada numa mistura de 450 ml de solução de cloreto de sódio a 5% e 150 ml de tolueno. A fase orgânica é lavada com água até ficar neutra, seca por meio de sulfato de sódio e o solvente é destilado.

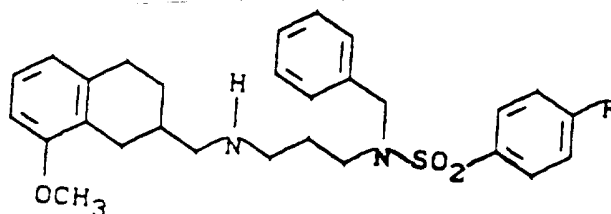
O produto em bruto é cromatografado em 90 g de gel de sílica 60 com éter diisopropílico. Obtém-se uma resina incolor.

Rendimento: 1,26 g = 76% do valor teórico

$R_f = 0,52$ (gel de sílica, éter diisopropílico).

EXEMPLO 35

2-{N-[3-(N-benzil-4-fluorofenilsulfonamido)propil]aminometil}
8-metoxitetralina



O composto é obtido sob a forma de um óleo viscoso, após hidrogenação, a partir de 1,15 g do composto do exemplo 34 (2,1 mmol), 55 ml de metanol, 5,9 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (3,2 mmol) e 0,11 g de paládio/carvão activo, à semelhança das normas de trabalho para o exemplo 17.

Neste caso, a base não cristaliza a partir de éter diisopropílico e, por esta razão, foi precipitada, como hidrocloreto, mediante adição, gota a gota, de solução éterea de cloreto hidrogenado. O precipitado foi filtrado por sucção e seco a 50°C/0,1 mb. Obtém-se um sólido branco.

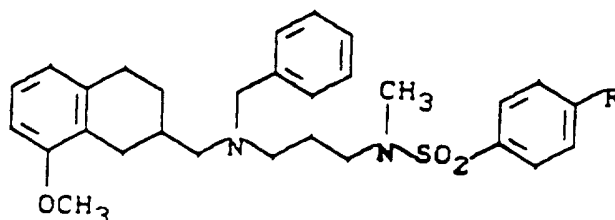
Rendimento: 0,70 g = 70% do valor teórico

Ponto de fusão: 130°C/157-158°C

R_f = 0,40 (gel de sílica; tolueno/metanol 85:15)

EXEMPLO 36

2-[N-benzil-N-[3-(N-metil-4-fluorofenilsulfonamido)-propil]aminometil]-8-metoxitetralina



O composto é preparado a partir de 3,97 g do composto do exemplo 16 (8 mmol), 211 mg de hidreto de sódio (8,8 mmol) e 1,14 g de iodeto de metilo (8 mmol) em dimetilformamida seca, à semelhança das normas de trabalho para o exemplo 34.

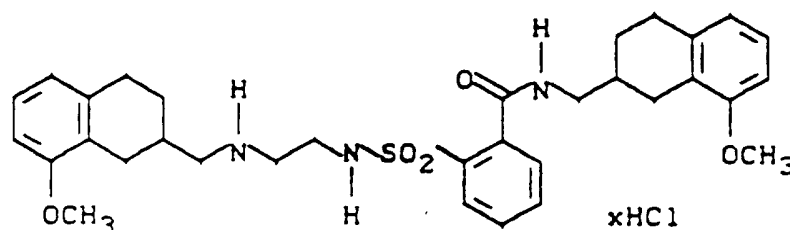
O produto em bruto é cromatografado em 250 g de gel de sílica com éter diisopropílico. Obtém-se uma resina incolor.

Rendimento: 4,03 g = 99% do valor teórico

$R_f = 0,47$ (gel de sílica, éter diisopropílico)


EXEMPLO 37

2-{N-[2-(2-carboxamido-N-(8-metoxitetralina-2-il-metil)-fenilsulfonamido)etil]aminometil}8-metoxitetralina



Agitam-se 1,90 g do composto do exemplo 6 (10 mmol), 1,00 g de trietilamina (10 mmol) e 2,90 g de 2-(2-bromobutil)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido em 38 ml de dimetilformamida, durante 24 horas, a 40°C.

Para terminar, a preparação é agitada numa mistura de 380 ml de solução de cloreto de sódio a 5%, 130 ml de tolueno e 10 ml de ácido clorídrico 1N, sendo o produto final precipitado como hidrocloreto resinoso. As fases líquidas são decantadas e 400 ml de solução de cloreto de sódio a 5% e 130 ml de tolueno são adicionados à resina. Uma solução de hidróxido de sódio 1N, é, então, cuidadosamente adicionada, gota a gota, sob agitação, sendo o valor pH mantido a um máximo de 11. A fase orgânica é, então lavada com água até ficar neutra e seca por meio de sulfato de sódio. O solvente é, então, destilado a 30°C e 40 mb.

O produto em bruto, obtido, é cromatografado em 90 g de gel de sílica 60 com acetato de etilo. Obtém-se uma resina amarela.

A base pode ser precipitada, como hidrocloreto, a partir da solução de tolueno, mediante adição gota a gota, de solução etérea de cloreto hidrogenado.

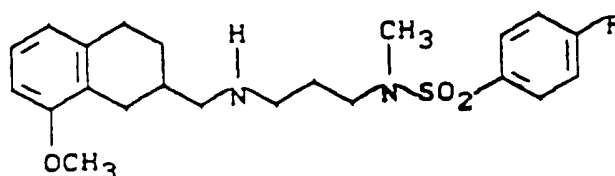
Rendimento: 1,51 g = 51% do valor teórico

$R_f = 0,32$ (gel de sílica: tolueno/metanol 85:15)

$R_f = 0,15$ (acetato de etilo)

EXEMPLO 38

2-{N-[3-(N-metil-4-fluorofenilsulfonamido)propil]-amino-metil}-8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 17, o composto é obtido, sob a forma de óleo viscoso, após hidrogenação a partir de 3,90 g do exemplo 36 (7,6 mmol), 195 ml de metanol, 21 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (11,4 mmol) e 0,38 g de paládio/carvão activo.

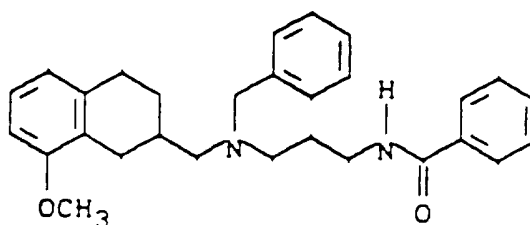
A base cristalina a partir de éter diisopropílico. Obtém-se um sólido branco.

Rendimento: 2,15 g = 67% do valor teórico; ponto de fusão: 66-67°C,

$R_f = 0,23$ (gel de sílica; tolueno/metanol 85:15).

EXEMPLO 39

2-{N-benzil-N-[3-(fenilcarboxamido)propil]amino-metil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 16, o composto foi preparado a partir de 3,39 g do composto do exemplo 9 g (10 mmol), 1,38 g de carbonato de potássio (10 mmol) e 1,41 g de cloreto benzoil (10 mmol) em diclorometano.

O produto em bruto foi cromatografado em 90 g de gel de sílica 60 com éter diisopropílico (para aplicação, foi diluído num pouco de tolueno). O produto puro cristaliza, depois, a partir da fracção principal. O crista-

lizado foi filtrado por sucção e seco a 50°C/1 mb. Obtém-se um cristalizado branco.

Rendimento: 3,6 g = 82% do valor teórico

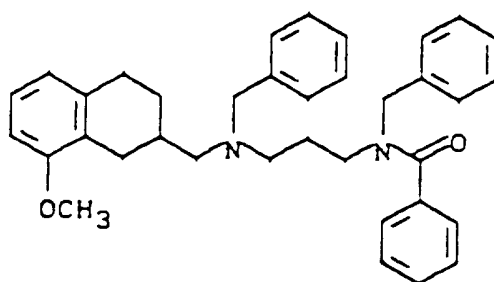
Ponto de fusão: 95,5 - 96,5°C

$R_f = 0,10$ (gel de sílica; tolueno/metanol 85:15)

$R_f = 0,10$ (éter diisopropílico)

EXEMPLO 40

2-{N-benzil-N-[3-(N-benzil-fenilcarboxamido)propil]-7-aminometil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 34, o composto é preparado a partir de 1,77 g do composto do exemplo 39 (4 mmol), 106 mg de hidreto de sódio (4,4 mmol) e 0,68 g de brometo benzílico (4 mmol) em dimetilformamida seca.

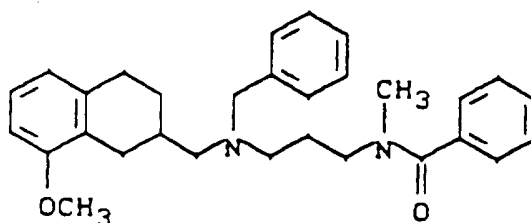
O produto em bruto é cromatografado em 90 g de gel de sílica 60 com éter diisopropílico. Obtém-se uma resina incolor.

Rendimento: 1,73 g = 81% do valor teórico

R_f : 0,28 (gel de sílica; éter diisopropílico)

EXEMPLO 41

2-{N-benzil-N-[3-(N-metil-fenilcarboxamido)propil]-aminometil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 34, o composto é preparado a partir de 1,77 g do composto do exemplo 39 (4 mmol), 106 ml de hidreto de sódio (4,4 mmol) e 0,57 g de iodeto de metilo (4 mmol) em dimetilformamida seca.

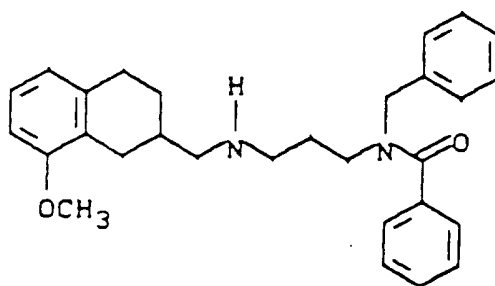
O produto em bruto é cromatografado em 250 g de gel de sílica 60 com éter diisopropílico/metanol 95:5. Obtém-se uma resina incolor.

Rendimento: 1,62 g = 89% do valor teórico.

$R_f = 0,52$ (gel de sílica; tolueno/metanol 90:10)

EXEMPLO 42

2-{N-[3-(N-benzil-fenilcarboxamido)propil)aminometil} 8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 17, o composto é obtido, após hidrogenação, sob a forma de óleo viscoso, a partir de 1,68 g do composto do exemplo 40 (3,2 mmol), 84 ml de metanol, 8,9 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (4,8 mmol) e 0,16 g de paládio/carvão activo.

A base foi convertida no hidrocloreto.

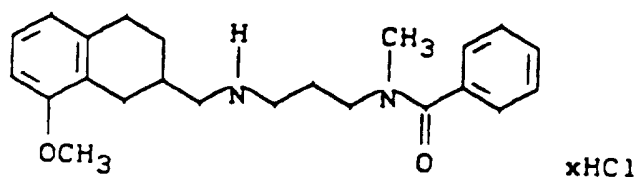
Obtém-se um sólido branco.

Rendimento: 1,18 g = 76% do valor teórico

$R_f = 0,32$ (gel de sílica; tolueno/metanol 85:15).

EXEMPLO 43

2-{N-[3-(N-metil-fenilcarboxamido)propil]aminometil}8-metoxi-tetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 17, o composto é obtido, após hidrogenação, sob a forma de óleo viscoso, a partir de 1,46 g do composto do exemplo 41 (3,2 mmol), 73 ml de metanol, 8,9 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (4,8 mmol) e 0,16 de paládio/carvão activo.

A base foi convertida de hidrocloreto, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 19.

Obtém-se um sólido branco.

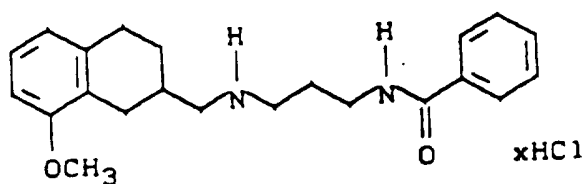
Ponto de fusão: 128-130°C

R_f : 0,38 (gel de sílica; tolueno/metanol 70:30)

R_f = 0,28 (base)

EXEMPLO 44

2-{N-[3-(fenilcarboxamido)propil]aminometil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 17, o composto é obtido, após hidrogenação, sob a forma de óleo viscoso, a partir de 1,20 g do composto do exemplo 39 (2,7 mmol), 60 ml de metanol, 7,6 ml de solução metanólica de cloreto hidrogenado (4,1 mmol) e 0,14 g de paládio/carvão activo.

A base foi convertida no hidrocloreto, à semelhança das normas de trabalho do exemplo 19.

Obtém-se um sólido branco.

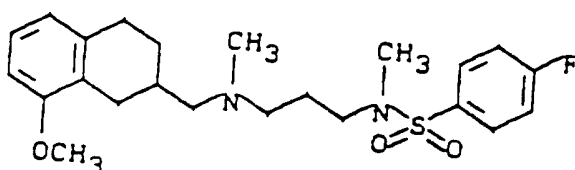
Ponto de fusão: 134,5 - 137°C

$R_f = 0,35$ (gel de sílica; toluol/metanol 70:30)

$R_f = 0,22$ (base)

EXEMPLO 45

2-{N-metil-N-[3-(N-metil-4-fluorofenilsulfonamido)-propil]aminoetil}8-metoxitetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 7, o composto é preparado a partir de 1,05 g do composto do exemplo 38 (2,5 mmol), 0,12 g de ácido acético (1,88 mmol), 0,19 g de cianoboro-hidreto de sódio (3,0 mmol), 33 ml de metanol e de uma solução de 0,21 g de solução aquosa de formaldeído a 37% (2,5 mmol) em 5 ml de metanol.

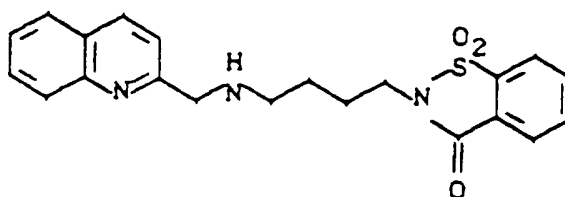
A base é obtida sob a forma de óleo viscoso incolor.

Rendimento: 1,03 g = 95% do valor teórico

$R_f = 0,47$ (gel de sílica, toluol/metanol 85:15)

EXEMPLO 46

2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}quinolina



Uma solução de 8,91 g (28 mmol) de 2-(4-bromobutilo)-1,2-benzisotiazol-3-(2H)-ona- 1,1-dióxido em 30 ml de dimetilformamida anidro é adicionada, gota a gota, a uma mistura de 4,9 g (31 mmol) de 2-aminometilquinolina e 2,8 g (28 mmol) de trietilamina em 100 ml de dimetilformamida anidro e a mistura é agitada, durante 14 horas, a 40°C. Em seguida, decanta-se a mistura em 600 ml de água, extraí-se com acetato de etilo, lava-se a fase orgânica com água e seca-se por meio de sulfato de sódio. Após filtração e evaporação do solvente, obtêm-se 8 g de óleo viscoso, castanho, que é purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: cloreto de metileno/metanol/ solução concentrada de amônia (10:0, 1:0,1)).

Rendimento: 1,75 g = 16% do valor teórico, óleo amarelo

$R_f = 0,32$ (gel de sílica; cloreto de metileno/metanol 100:5)

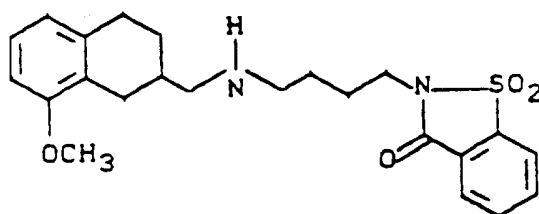
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 1,65-1,72 (m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; 2H), 1,9-2,0 (m; $-\text{CH}_2$; 2H), 2,3-2,6 (m; NH), 2,8 (t; $\text{NH}-\text{CH}_2-$; 2H), 3,82 (t; $-\text{CON}-\text{CH}_2$; 2H), 4,09 (s;

$\text{NH-CH}_2\text{-ar; 2H}$), 7,45-8,15 (m; ar; 10H).

A base pode ser precipitada, como sal de ácido dissulfônico naftaleno 1,5, a partir de solução metanólica, à qual se adicionam, gota a gota, quantidades equimolares de solução metanólica de ácido dissulfônico naftaleno 1,5. Ponto de fusão 224°C.

EXEMPLO 47

2-{N-[4-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-benzisotiazol-2-il)-butil]-aminometil}-8-metoxi-tetralina



2 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (10,5 mmol), 3,2 g de 2-(4-bromobutilo)-1,2-(2H)benzisotiazol-1,1 dióxido (10,5 mmol) e 1,46 ml de trietilamina (10,5 mmol) são agitados durante 24 horas, a 40°C, em 40 ml de dimetilformamida. A solução de reacção é, depois, agitada numa mistura de 440 ml de água e 140 ml de tolueno. A fase orgânica é lavada com água e seca por meio de sulfato de só-

dio. O solvente é destilado sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (Merck) com tolueno/metanol 70:30. O resíduo obtido, depois do solvente ser destilado da fracção principal, cristaliza após trituração com éter.

Rendimento: 900 mg = 21% do valor teórico

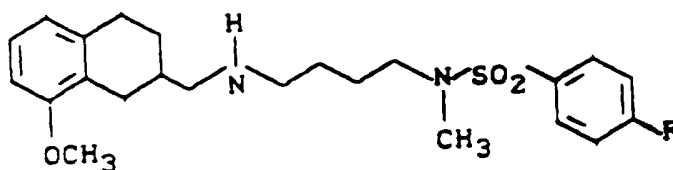
Ponto de fusão: 94-95°C

Cromatografia camada fina: $R_f = 0,3$

gel de sílica/tolueno-metanol 70:30

EXEMPLO 48

2-{N-[4-(N-metil-4-fluorofenilsulfonamido)butil]-aminometil}-8-metoxi-tetralina



A semelhança das normas de trabalho do exemplo 47, o composto é preparado a partir de 1 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (5,2 mmol), 1,7 g de N-metil-N-(4-bromobutilo)-4-fluorofenilsulfonamida (5,2 mmol) e 0,73 ml de trietilamina (5,2 mmol) em 20 ml de dimetilformamida.

O produto final é precipitado, como hidrocloreto, a partir de solução etérea com solução de cloreto hidrogenado.

Rendimento: 400 mg = 16% do valor teórico.

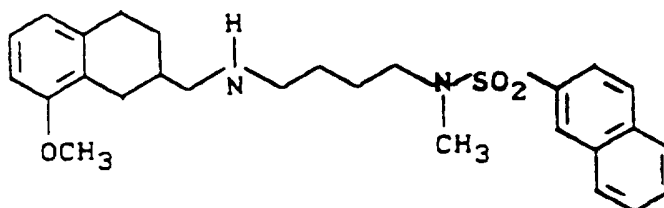
Ponto de fusão: 144°C

Cromatografia de camada fina: $R_f = 0,44$

Gel de sílica/tolueno-metanol
70:30

EXEMPLO 49

2-{N-[4-(N-metil-naftalenil-2-sulfonamido)butil]-amino-metil}-
-8-metoxi-tetralina



À semelhança das normas de trabalho do exemplo 47, o composto é preparado a partir de 1 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (5,2 mmol), 1,9 g de N-metil-N-(4-bromobutil)-naftaleno-2-sulfonamida (5,2 mmol) e 0,73 ml de trietilamina (5,2 mmol) em 20 ml de dimetilformamida.

O produto final é cromatografado em gel de sílica com tolueno/metanol 85:15.

O produto final é dissolvido em diclorometano e precipitado, como hidrocloreto, com solução etérea de cloreto hidrogenado.

Rendimento: 900 mg = 35% do valor teórico

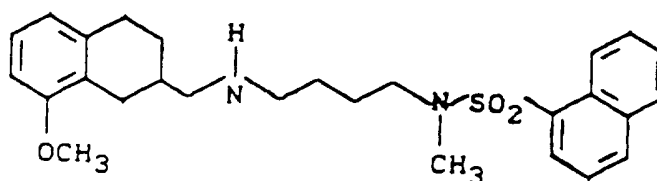
F.p.: 194-196°C

Cromatografia de camada fina: $R_f = 0,13$

Gel de sílica/tolueno-metanol
85:15

EXEMPLO 50

2-{N-[4-N-metil-naftalenil-1-sulfonamido)butil]-aminometil}-
-8-metoxi-tetralina



A semelhança das normas de trabalho para o exemplo 47, o composto é preparado a partir de 2 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (10,5 mmol), 3,7 g de N-

-metil-N-(4-bromobutil)-naftaleno-2-sulfonamida (10,5 mmol) a 1,46 ml de trietilamina (10,5 mmol) em 40 ml de dimetilformamida.

O produto final é cromatografado em gel de sílica com etanol.

O produto final é dissolvido em etanol e precipitado, como hidrocloreto, com a solução etérea de cloreto hidrogenado.

Rendimento: 1,0 g = 19% do valor teórico

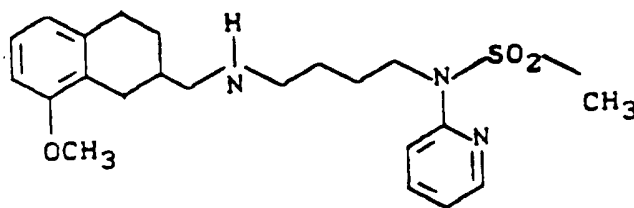
Ponto de fusão: 161-164°C

Cromatografia de camada fina: $R_f = 0,45$

Gel de sílica/tolueno-metanol
70:30

EXEMPLO 51

2-{N-[4-(N-piridinil-2-metanossulfonamido)butil]-aminometil}-
-8-metoxitetralina



-114-

1,60 g de 2-aminometil-8-metoxi-tetralina (8,4 mmol), 2,28 g de N-(4-bromobutil)-piridinil-2-metanossulfonamida (7,4 mmol) e 0,85 g de trietilamina (8,4 mmol) são agitados, sob argon, em dimetilformamida, durante 24 h, a 40°C.

A solução de reacção é, depois, agitada numa mistura de 160 ml de solução de cloreto de sódio a 5%, 80 ml de tolueno e 8,5 ml de solução de hidróxido de sódio 1 n. A fase orgânica é lavada com 1 x 40 ml de água e seca por meio de sulfato de sódio.

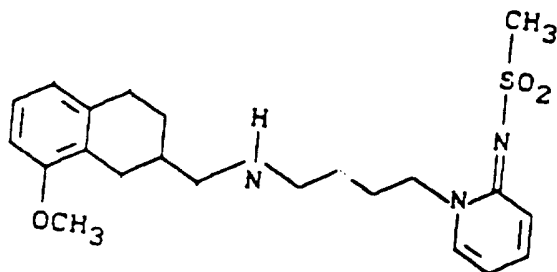
Depois do solvente ser destilado sob vácuo, o produto em bruto, obtido, é cromatografado em gel de sílica 60 (Merck) com metanol.

Rendimento: 1,9 g = 61% do valor teórico

Cromatografia de camada fina: $R_f = 0,25$
gel de sílica/metanol

EXEMPLO 52

8'-metoxi-2'-[4(2-metilsulfonilimino-1,2-dihidro-piridina-1-il)butil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



A semelhança das normas de trabalho no exemplo 51, o composto é preparado a partir de 1,60 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (8,4 mmol), 2,28 g de 1-(4-bromobutil)-2-metilsulfonilimino-1,2-dihidropiridina (7,4 mmol) e 0,85 ml de trietilamina (8,4 mmol) em 32 ml de dimetilformamida.

Rendimento: 2,1 g = 68% do valor teórico

Cromatografia de camada fina:

$R_f = 0,15$

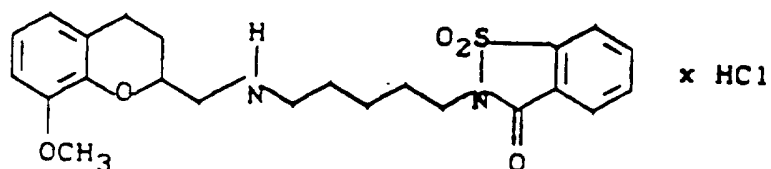
Gel de sílica/tolueno-metanol 70:30

$R_f = 0,43$

Gel de sílica/metanol-trietilamina 95:5

EXEMPLO 53

Hidrocloreto de 2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobencoisotiazol-2-il)pentil]amino}-8-metoxi-cromano

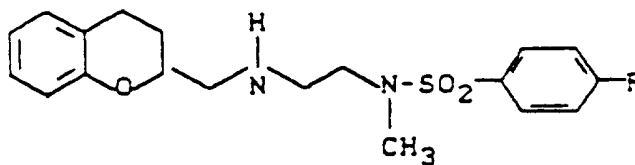


O composto standard foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 20.

Ponto de fusão 110º-118ºC (após sinterização)

EXEMPLO 54

Hidrocloreto de 2-[N-[2-(N-metil-4-fluorofenilsulfonamido)-etil]aminometil]cromano

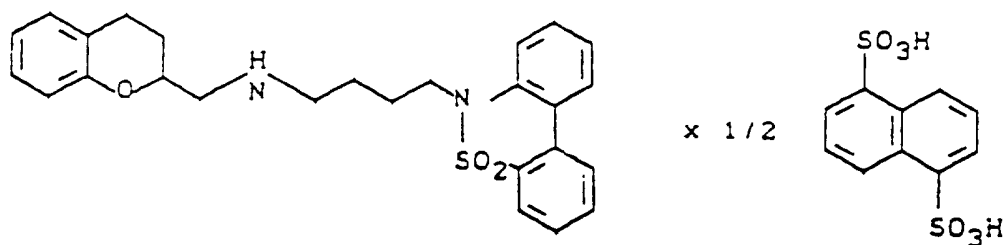


O composto standar foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 20.

Ponto de fusão: 143º-155ºC

EXEMPLO 55

1,5 sal de ácido naftalenodissulfônico de 2-{N-[4-(5,5-dióxido-6H-dibenzo[c,1][1,2]tiazin-6-il)butil]aminometilcromano (estoiquiometria 2:1)



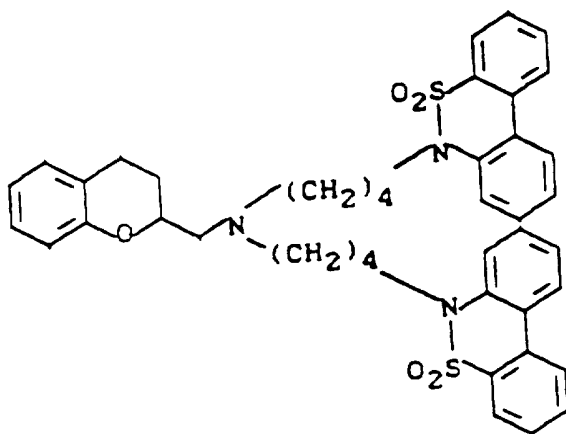
A base livre [R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1) = 0,39] foi convertida no sal 2:1, em acetona/éter, através de tratamento com 1,5-ácido naftalenodissulfônico. Sólido bege claro.

Ponto de fusão: 240ºC (decomposição)

Quando da reacção, obteve-se também o composto do exemplo 56.

EXEMPLO 56

1,5-sal de ácido naftaleno-dissulfônico de 2-{N,N-bis(5,5-dióxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]-tiazina-6-il)butil} aminometil-cromano (2:1)



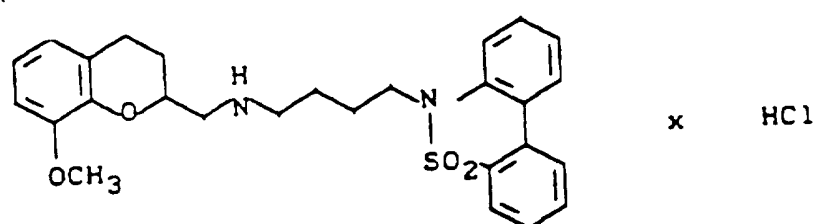
A base livre foi obtida como um componente não polar em adição ao composto do exemplo 55; $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 10:1) = 0,91$.

O sal 2:1 com 1,5-ácido naftaleno-dissulfônico foi obtido, tal como no exemplo 55 (corante incolor)*. Ponto de fusão: a partir de 170°C (decomposição).

*N.T.- Corante incolor, tal como refere o texto alemão, parece-nos, estranho.

EXEMPLO 57

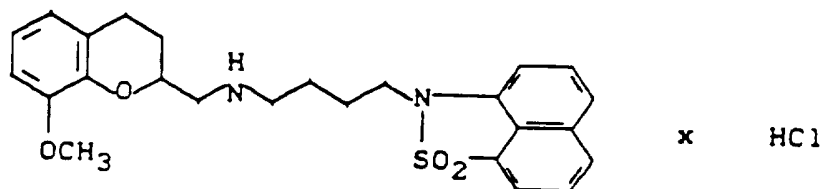
Hidrocloreto de 2-{N-[4-(5,5-dióxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]-
tiazin-6-il)butil]aminometil-8-metoxicromano



A base, livre [R_f (CH_2Cl_2/CH_3OH 10:1)
= 0,25], após tratamento com cloreto hidrogenado, etéreo, em
metanol, deu origem ao hidrocloreto, sob a forma de corante
beige, amorfo.

EXEMPLO 58

Hidrocloreto 2-{N-[4-(1,1-dióxido-2H-naft-[1,8-cd]isotiazol-
-2-il)butil]aminometil-8-metoxicromano

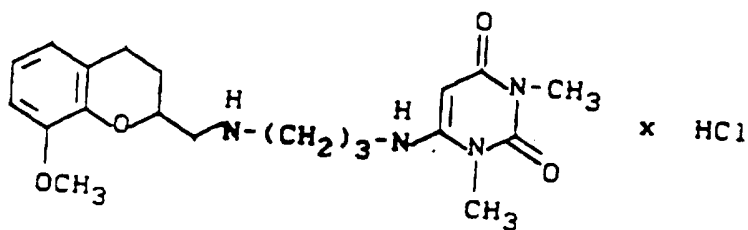


A base livre $[R_f(CH_2Cl_2/CH_3OH$
 10:1) = 0,37], após tratamento com cloreto hidrogenado, eté-
 reo, em acetato de etilo, deu origem ao hidrocloreto, sob a
 forma de cristais ligeiramente esverdeados.

Ponto de fusão = 159º-162ºC.

EXEMPLO 59

Hidrocloreto 2-[N-[3-(1,3-dimetil-uracil-6-il)amino]propil]
 amino-metil-8-metoxicromano

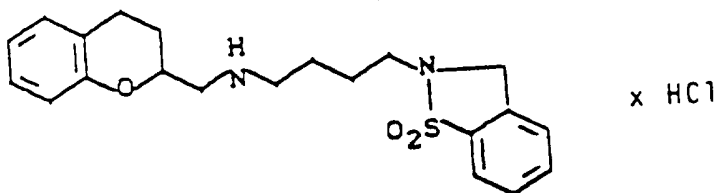


O composto standar foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 20.

A base livre $[R_f(CH_2Cl_2/CH_3OH\ 10:1)]$ dissolvida em metanol, foi tratada com cloreto hidrogenado etéreo. Após adição de éter, o hidrocloreto foi obtido sob a forma de sólido incolor. Ponto de fusão: a partir de 195°C com decomposição (formação de espuma).

EXEMPLO 60

Hidrocloreto de 2-[N-[4-(2,3-dihidro-1,1-dióxidobenzisotiazol-2-il)-butil]aminometil]-cromano



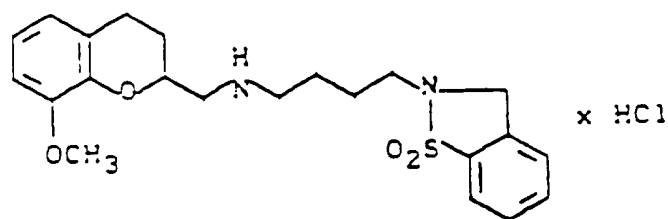
O composto standard foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 20.

O hidrocloreto foi recrystalizado a partir de isopropanol.

Ponto de fusão: 215°C-216°C.

EXEMPLO 61

Hidrocloreto de 2-{N-[4-(2,3-dihidro-1,1-dióxidobenzisotiazol-2-il)-butil]} aminometil-8-metoxi-cromano

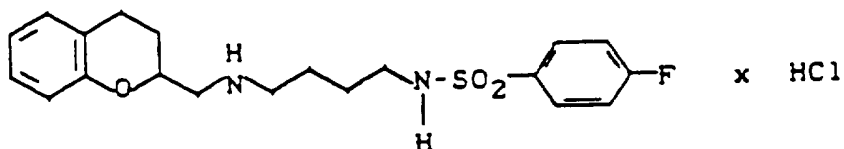


O composto standard foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 20.

A base livre [R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1) = 0,27] foi dissolvida em metanol e tratada com cloro-
to hidrogenado etéreo e o hidrocloreto precipitado, após adi-
ção de éter, foi recristalizado a partir de acetato de etilo.
Ponto de fusão: 135º-138ºC.

EXEMPLO 62

Hidrocloreto de 2-{N-[4-(4-fluorofenilsulfonamido)butil]}ami-
nometilcromano



O composto standard foi preparado à semelhança das normas para o exemplo 24.

Ponto de fusão: 202-206°C

Os compostos (63-70) referidos no quadro 1 foram preparados de acordo com o seguinte método de trabalho:

1,89 g de 8-metoxi-2-aminometil-1,3-dihidronaftaleno (10 mmol), xg 1 (10 mmol) e 1,39 ml de trietilamina (10 mmol) são agitados em 19 ml de dimetilformamida, sob argon, durante 24 horas a 40°C.

Depois, a solução de reacção é decantada, lentamente, para uma mistura agitada de 90 ml de solução de sódio, 10 ml de solução de hidróxido de sódio 1N e 50 ml de tolueno. Continua a agitar-se a mistura durante mais 10 minutos e, depois, separa-se a fase orgânica. A fase aquosa é extraída ainda uma vez mais com 25 ml de tolueno. As fases orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com 25 ml de água, secas com sulfato de sódio e o solvente é destilado sob vácuo a 40°C.

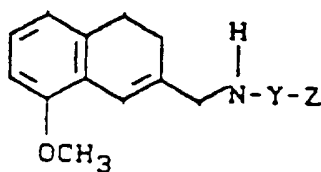
O produto em bruto, obtido, é purificado por meio de uma coluna de cromatografia, em gel de

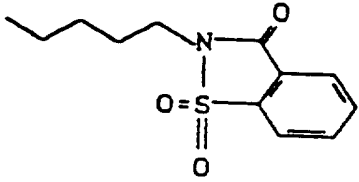
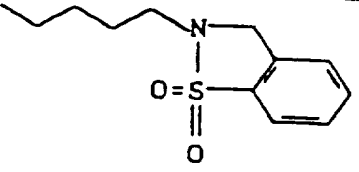
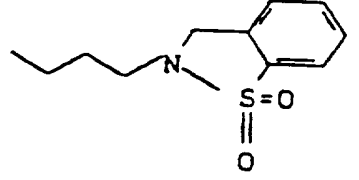
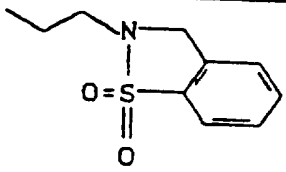
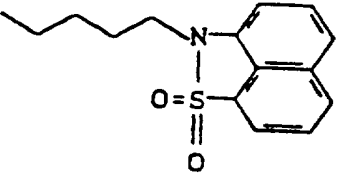
sílica com etano (exemplos 63 a 67) ou com acetato de etilo (exemplo 68-70) como solvente móvel.

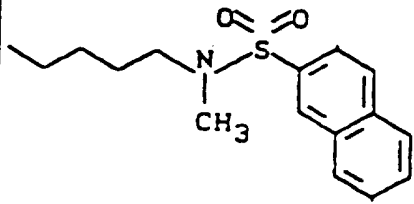
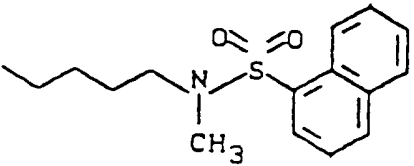
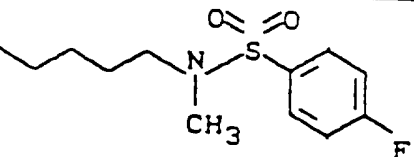
A base ácida é dissolvida em éter/etanol 90:10 (exemplos 63-67) ou éter (exemplos 68-70) e precipitada sob a forma de hidrocloreto, utilizando solução etérea de cloreto hidrogenado.

Os rendimento vão de 30 a 40% do valor teórico.

QUADRO 1



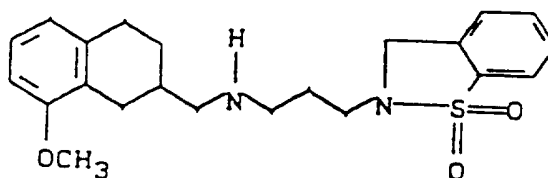
Exemplo No.:	Y — X	Valor RF em gel de silica com tolueno/ metanol 70:30	Ponto de fusão °C
63		0,48	180° C
64		0,38	150-152° C
65		0,40	196-198° C
66		0,58	183-185° C
67		0,48	-

Exemplo No.:	Y - X	Valor RF em gel de sílica com 70:30	M.p.: Ponto de fusão °C
68		0,48	-
69		0,48	129-133° C
70		0,43	125° C

Os exemplos 71 e 72, a seguir mencionados, foram preparados por um processo semelhante ao utilizado para os exemplos 65 e 66, a partir de 8-metoxi-2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2-(3-bromopropil-1)benzisotiazol-1,1-dióxido, ou 2-(2-bromometil-1)benzisotiazol-1,1-dióxido e trietilamina em dimetilformamida.

EXEMPLO 71

8-metoxi-2-aminometil-N[3-(benzisotiazol-1,1-dióxido-2-il)-propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



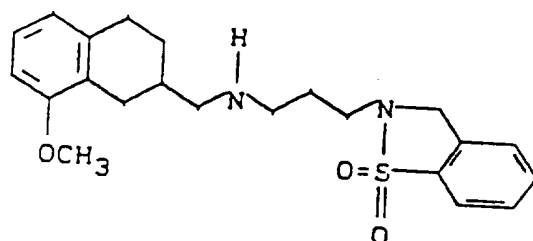
$R_F = 0,393$ (hidrocloreto), em gel. de sílica com tolueno/metanol (70:30).

Ponto de fusão = 166-168°C (hidrocloreto)

Rendimento: 27% do valor teórico

EXEMPLO 72

8-metoxi-2-aminometil-N[2-(benzisotiazol-1,1-dióxido-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



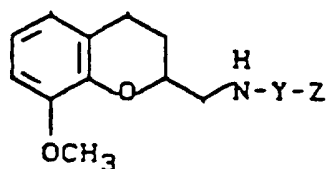
$R_F = 0,483$ (hidrocloreto), em gel de sílica com tolueno/metanol (70:30)

Ponto de fusão: 236-238°C (hidrocloreto)

Rendimento: 385 do valor teórico

Os compostos mencionados no quadro 2 foram preparados pelo processo semelhante ao descrito no exemplo 30:

QUADRO 2

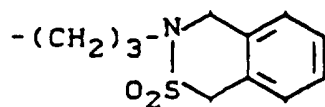


Exemplo No.:	Y - Z	TLC/Rf- Valor MS	M.p.: Ponto fu- são °C	Sal
73			195-197	x HCL
74		0,50 CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (10:1)		
75				
76				
77				
78		MS: (base livre) 382, 219 (100%) 84		
79		MS: (base livre) 430, 267 (100%) 105, 86, 84		

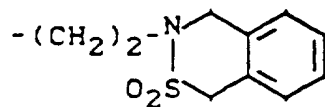
QUADRO 2 (Continuação)

Exemplo Nº	Y-Z	Cromatografia camada fina valor RF ou MS	Ponto fusão °C	Sal
---------------	-----	--	-------------------	-----

80



81



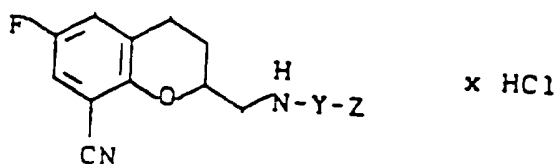
0,16 CHCl_2 /
 $\text{C}_3\text{H}_8\text{OH}$
(20:1)

158-159

Oxa-
lato

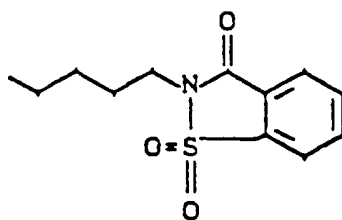
Os compostos indicados nos quadros 3, 4 e 5 foram preparados pelo processo descrito no exemplo 20.

QUADRO 3



Exemplo	Y-Z	Cromatografia camada	ponto fusão
Nº		fina/Valor Rf em gel	
		de sílica com tolueno/	
		metanol (70:30)* ou	
		etanol **	

82



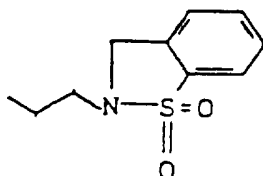
0,25**

109-111°C

QUADRO 3 (Continuação)

Exemplo	Y-Z	Cromatografia camada fina/Valor Rf em gel de sílica com tolueno/ metanol (70:30)* ou etanol**	ponto fusão °C
---------	-----	---	-------------------

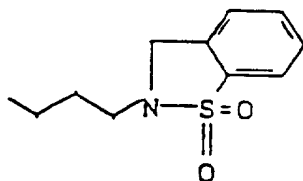
83



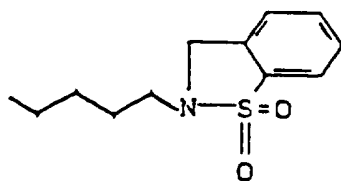
0,49*

199-201° C

84



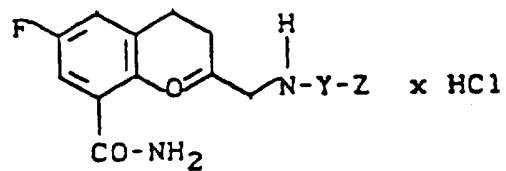
85



0,38*

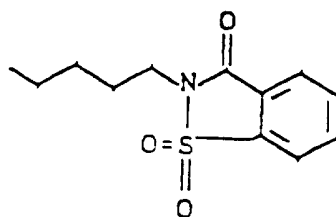
216-218° C

QUADRO 4



Exemplo	Y-Z	Cromatografia camada fina/Valor Rf em gel de sílica/etanol	Ponto fusão
---------	-----	--	-------------

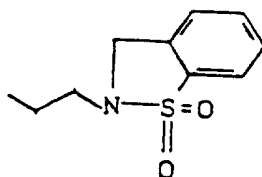
86



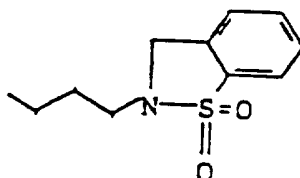
0,28

140-142° C

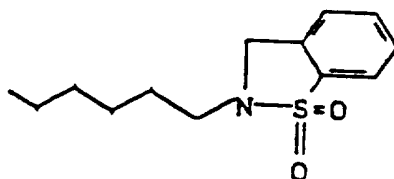
87



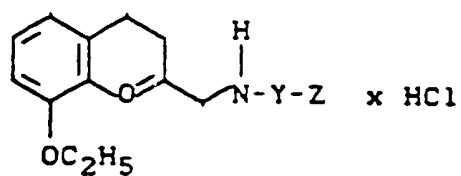
88



89

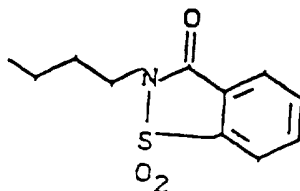


QUADRO 5



Exemplo Nº	Y-Z	Cromatografia camada fina/Valor R _f	Ponto fusão
------------	-----	--	-------------

90

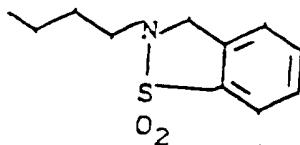


0,38

185° C

ClCH₂CH₂Cl / 1PrOH
10:1

91



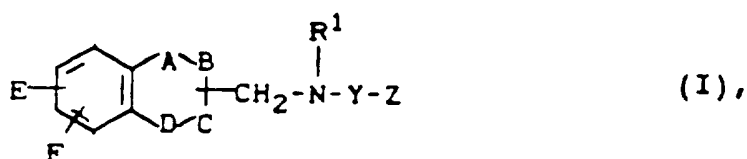
0,22

153° C

ClCH₂CH₂Cl / 1PrOH
10:1

REIVINDICAÇÕES:

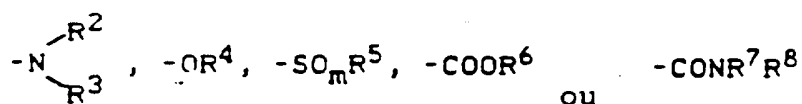
1ª. - Processo para a preparação de aminometiltetralinas substituídas e de seus análogos heterocíclicos da fórmula



na qual

Y - significa uma cadeia alquílica, linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo até 6 átomos de carbono,

Z - significa um grupo da fórmula



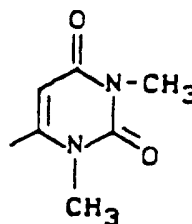
ou

em que

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo,

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, alcenilo ou cicloalquilo,
- representam arilo, aralquilo ou heteroarilo, em que os radicais heteroarilo e arilo podem ser, eventualmente substituídos por halogénio, ciano, alquilo, alcoxi ou trifluorometilo,
- representam um grupo da fórmula



ou

- representam um grupo de fórmula $-COR^9$ ou SO_2R^{10}

onde

R^9 - representa hidrogénio ou

- representa alquilo ou alcoxi ou
 - representa arilo ou aralquilo que pode, eventualmente, ser substituído, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, sendo os substituintes iguais ou diferentes,
- ou

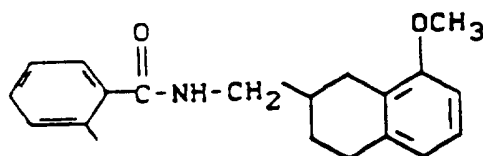
- representa heteroarilo que pode, eventualmente, ser substituído, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino alquilamino ou dialquilamino, sendo os substituintes iguais ou diferentes, ou
- representa um grupo NHR^{11} ,

R^{11} - representa alquilo que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, halogénio, trifluorometilo ou trifluorometoxi;

- representa arilo ou aralquilo que podem ser, eventualmente substituídos, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, sendo os substituintes iguais ou diferentes,

R^{10} - representa alquilo que pode ser, eventualmente, substituído por ciano, halogénio, alcóxicarbonilo, trifluorometilo ou trifluorometoxi, ou

- representa arilo, aralquilo ou heteroarilo, eventualmente substituído, até 3 vezes, por alquilo, alcoxi, alquiltio, halogénio, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino ou dialquilamino, ou
- representa um grupo da fórmula



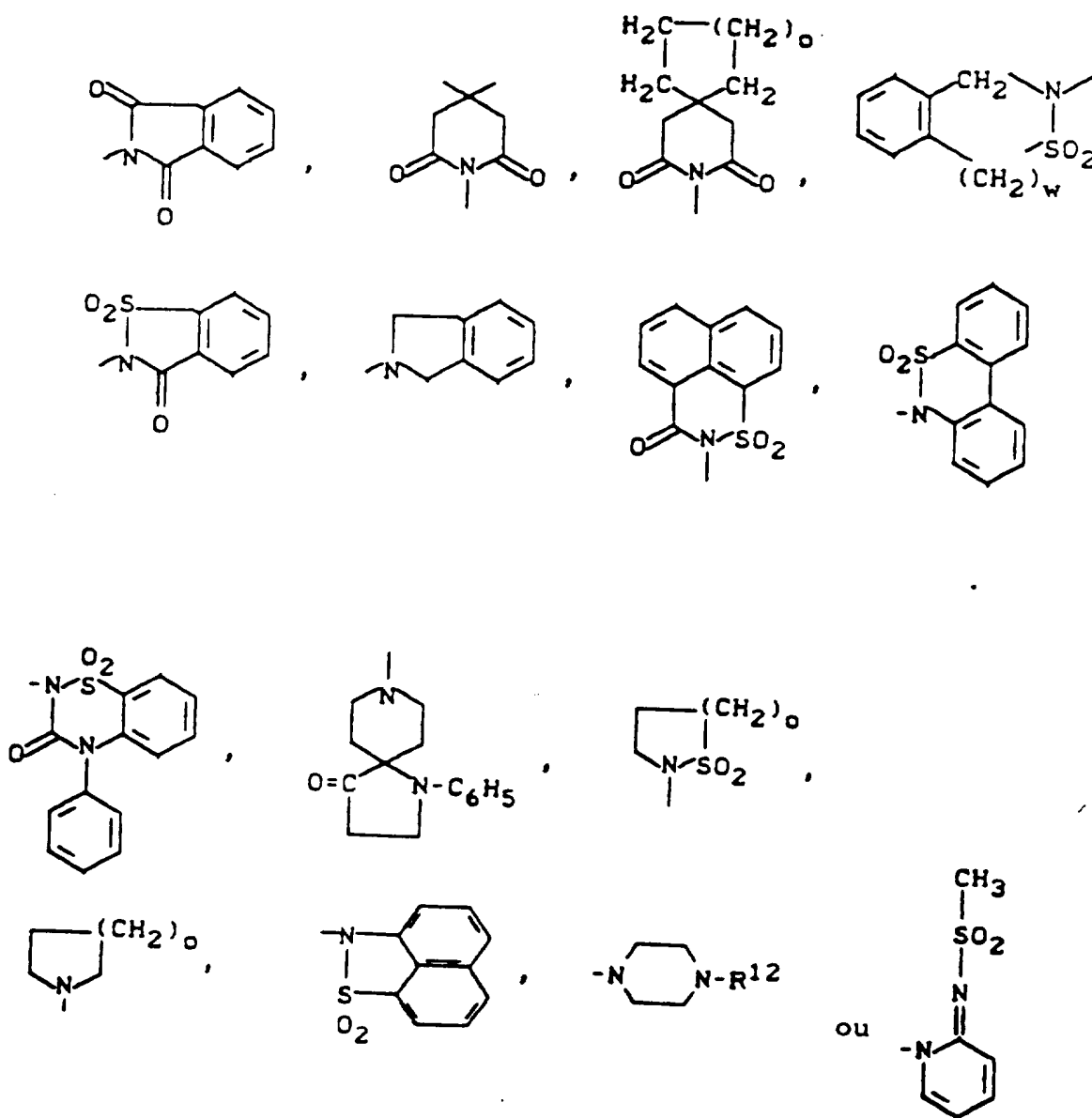
ou

- representa um grupo da fórmula $\text{-NH}^7\text{R}^8$,

em que

R^7 e R^8 têm o significado atrás mencionado,

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de hidrogénio, formam um heterociclo da série que consiste em:



em que

W - significa o número 0, 1 ou 2

o - significa o número 1 ou 2

R^{12} - representa acilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, alquila - rilsulfonilo, carbamoílo ou sulfamoílo

R^4 - representa hidrogénio, alquilo ou alcenilo,

ou

- representa cicloalquilo ou

- representa alcóxicarbonilo ou

- significa arilóxicarbonilo ou aralcóxicarbonilo

R^5 - representa alquilo ou alcenilo ou cicloalquilo, ou

- representa arilo ou aralquilo, eventualmente substituído, até 3 vezes, por halogénio, ciano, alquilo, alcóxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi, sendo estes substituintes iguais ou diferentes,

ou

- representa um grupo da fórmula $-NR^7R^8$ em que R^7 e R^8 tem o significado atrás mencionado,

m - representa o número 0, 1 ou 2,

R^6 - representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo

R^1 - significa hidrogénio, alquilo ou aralquilo, ou

- significa heteroarilalquilo ou

- significa o grupo $-(Y^1 - Z^1)$, em que Y^1 e Z^1 podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e têm o significado atrás mencionado de Y e Z,

A e D significam um grupo da fórmula $-\text{CH}_2$, O, S, NR^{13} ou a parte CH ou N de uma dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$, com a ressalva de que ou apenas A ou D representa oxigênio, enxofre ou N-R^{13} , em que

R^{13} - representa hidrogênio, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo ou alquilsulfonilo,

B - significa um grupo da fórmula $-\text{CH}_2-$, CH ou a parte CH ou N de uma dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

C - significa um grupo de fórmula $-\text{CH}$ ou a parte C de uma dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

E e F são iguais ou diferentes e

- significam hidrogênio, alquilo ou alcoxi, halogênio, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, ou

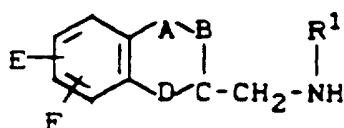
- significam um grupo da fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$

em que

R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado ou

E e F, em conjunto, formam um carbociclo, saturado ou insaturado, contendo 6 átomos de carbono e dos seus sais, caracterizado por:

(A) compostos da fórmula geral (II)



(II)

na qual

A, B, C, D, E, F e R^1 têm o significado atrás mencionado,

(A1) serem feitos reagir com agentes de alquilação da fórmula (III)



na qual Y e Z têm o significado atrás mencionado, com as ressalvas de que

Z não representa amino e

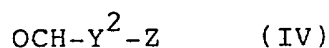
R^2 não representa hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo e

L significa um grupo separável para agentes de alquilação,

ou

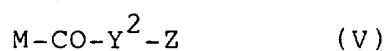
(A2) serem redutivamente alquilados com aldeídos da fórmula (IV)



na qual Z tem o significado atrás mencionado e Y^2 é uma cadeia alquilenos encurtada de um grupo metileno,

ou

(A3) serem feitos reagir com derivados ácidos reactivos da fórmula geral (V)

na qual Y e Z têm o significado na variante do processo (A1) e M significa um grupo separável para agentes de alquilação

e os amido-ácidos correspondentes serem reduzidos, utilizando hidrogénio na presença de um catalisador, utilizando boranos ou ainda utilizando hidretos de metal complexos,

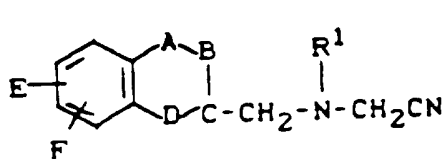
ou

(A4) serem alquilados com nitrilos da fórmula

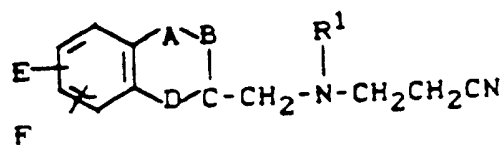


na qual

G representa alquilo inferior monoclorado (C_1 a C_3), vinilo ou vinilo substituído com alquilo inferior (C_1 a C_3), para formar compostos das fórmulas (VI) e (VII)



(VI)

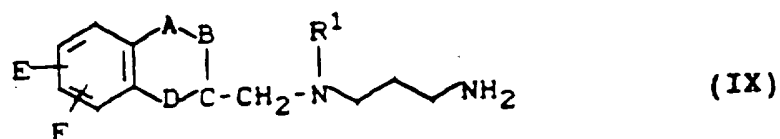
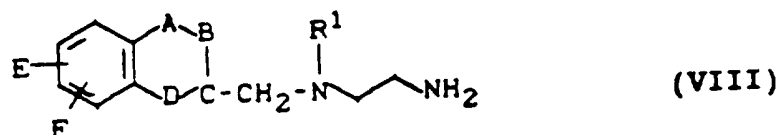


(VII)

em que

A, B, C, D, E, F e R^1 têm o significado atrás mencionado, os nitrilos obtidos serem hidrogenados, formando as aminas

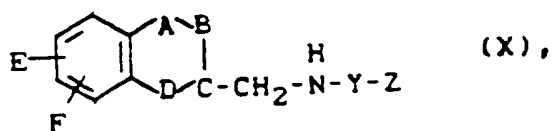
(VIII) e (IX)



em que

A, B, C, D, E, F e R¹ têm o significado atrás mencionado, e estas serem feitas reagir, de uma maneira conhecida per se, por alquilação, alquilação redutiva, acilação, reacção com isocianatos ou sulfonilações, ou por

(B) compostos da fórmula geral (X)



na qual

A, B, C, D, E, F, Y e Z têm o significado atrás mencionado, com as ressalvas de que

Z não representa amino e

R^2 não representa hidrogénio, se

R^3 representa alquilo ou arilo,

(B1) serem alquilados com agentes de alquilação da fórmula (XI)



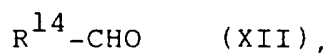
em que

R^1 tem o significado atrás mencionado e

L significa um grupo separável para agentes de alquilação,

ou

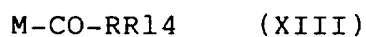
(B2) serem alquilados redutivamente com aldeídos da fórmula (XII)



na qual R^{14} significa um radical R^1 reduzido a um grupo metileno,

ou

(B3) serem feitos reagir com derivados ácidos reactivos da fórmula geral (XIII)



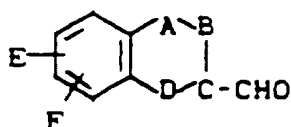
na qual

R^{14} tem o significado atrás mencionado e

M significa um grupo separável para agentes de acilação,

e os amido-ácidos correspondentes serem reduzidos, utilizando hidrogénio na presença de um catalisador ou utilizando hidretos metálicos complexos, ou por

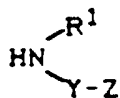
(C) aldeídos da fórmula (XIV)



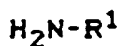
(XIV)

na qual

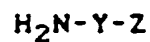
A, B, C, D, E e F têm o significado atrás mencionado, serem aaminados redutivamente, numa maneira conhecida per se, utilizando aaminas das fórmulas (XV), (XVI) ou (XVII)



(XV)



(XVI)

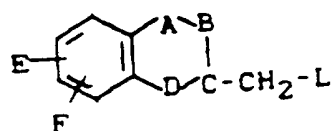


(XVII)

em que

R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado,
com as ressalvas de que
Z não representa amino e
 R^2 não representa hidrogénio, se
 R^3 representar alquilo ou arilo,
ou por

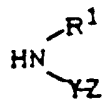
(D) compostos da fórmula geral (XVIII)



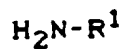
(XVIII),

na qual

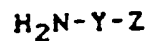
A, B, D, E e F e X têm o significado atrás mencionado e L
significa um grupo separável para agentes de alquilação, se-
rem feitos reagir com aminas das fórmulas



(XV)



(XVI)



(XVII),

em que R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado, com as ressalvas de que

Z não representa amino e

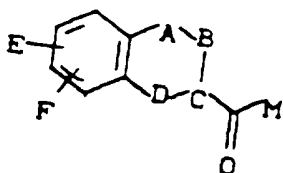
R^2 não representa hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo,

ou serem feitos reagir com um azeto de metal alcalino e, em seguida, a função ser azido-função ser reduzida a uma função amino,

com subsequente reacção destes, de uma maneira conhecida per se, por alquilação, alquilação redutiva, acilação, reacção com isocianatos ou sulfonações ou por

(E) se fazerem reagir derivados reactivos de ácido carboxílico da fórmula (XIX)

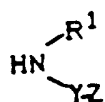


(XIX)

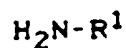
em que

A, B, C, D, E e F têm o significado atrás mencionado, e M significa um grupo separável para agentes de acilação,

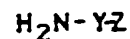
com aminas das fórmulas (XV) (XVI) (XVII)



(XV)



(XVI)



(XVII)

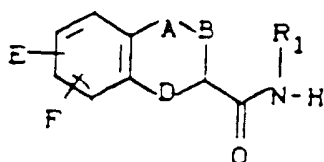
em que

R^1 , Y e Z têm o significado acima referido,

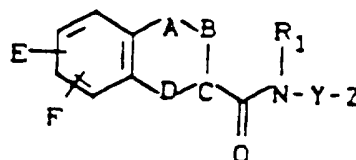
com as ressalvas de que

Z não representa amino e

R^2 não representa hidrogénio, se R^3 representar alquilo ou arilo, e os amidos assim obtidos das fórmulas (XX) e (XXI)



(XX)



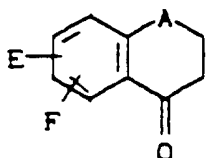
(XXI),

na qual

A, B, C, D, E, F, R^1 e Z têm o significado atrás mencionado, se produzirem cataliticamente com hidrogénio, utilizando hidretos de metal complexos, ou utilizando boranos,

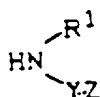
ou por

(F) se reagir fazerem compostos da fórmula geral (XXII),



(XXII)

na qual A, E e F têm o significado atrás mencionado, com formaldeído e aminas da fórmula (XV)



(XV),

em que

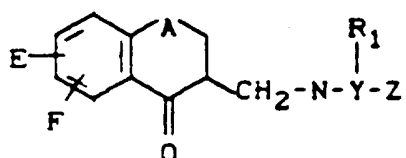
R^1 , Y e Z têm o significado atrás mencionado, com as ressalvas de que

Z não representa amino e

R^2 não representa hidrogénio, se

R^3 representar alquilo ou arilo,

e se fazerem reagir os intermediários obtidos da fórmula geral (XXIII),



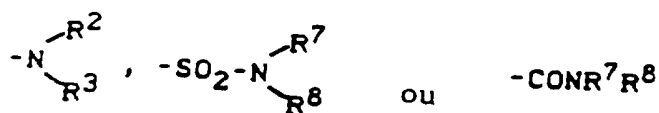
(XXIII)

mediante redução da função carbonilo ou mediante redução parcial da função carbonilo em função álcool, da subsequente eliminação de água e, se se desejar, se hidrogenar a dupla ligação C=C com hidrogênio.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem aminopmetilte - tralinas substituídas, em que

Y - significa uma cadeia alquilenos, linear ou ramificado, saturado ou insaturado, contendo até 6 átomos de carbono,

Z - significa um grupo da fórmula

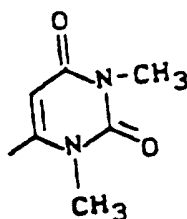


ou $\text{--CONR}^7\text{R}^8$

em que

R^7 e R^8 são iguais e diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior, alquilenio inferior, cicloalquilo, fenilo, benzilo ou fenetilo, R^2 e R^3 são igual ou diferentes e
- representam hidrogénio, alquilo inferior ou alcenilo inferior, ou
- representam fenilo, benzilo ou piridilo que são eventualmente substituídos por flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo,
- representam um grupo de fórmula

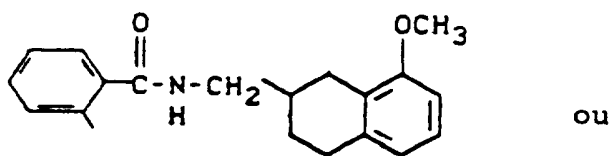


- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ ou $-SO_2R^{10}$ em que R^9 - representa hidrogénio ou
- representa alquilo inferior ou alcoxi inferior ou
- representa fenilo, benzilo, benziloxi, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo que, eventualmente, podem ser substituídos, até 2 vezes, por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino, ou
- representa um grupo da fórmula $-NHR^{11}$

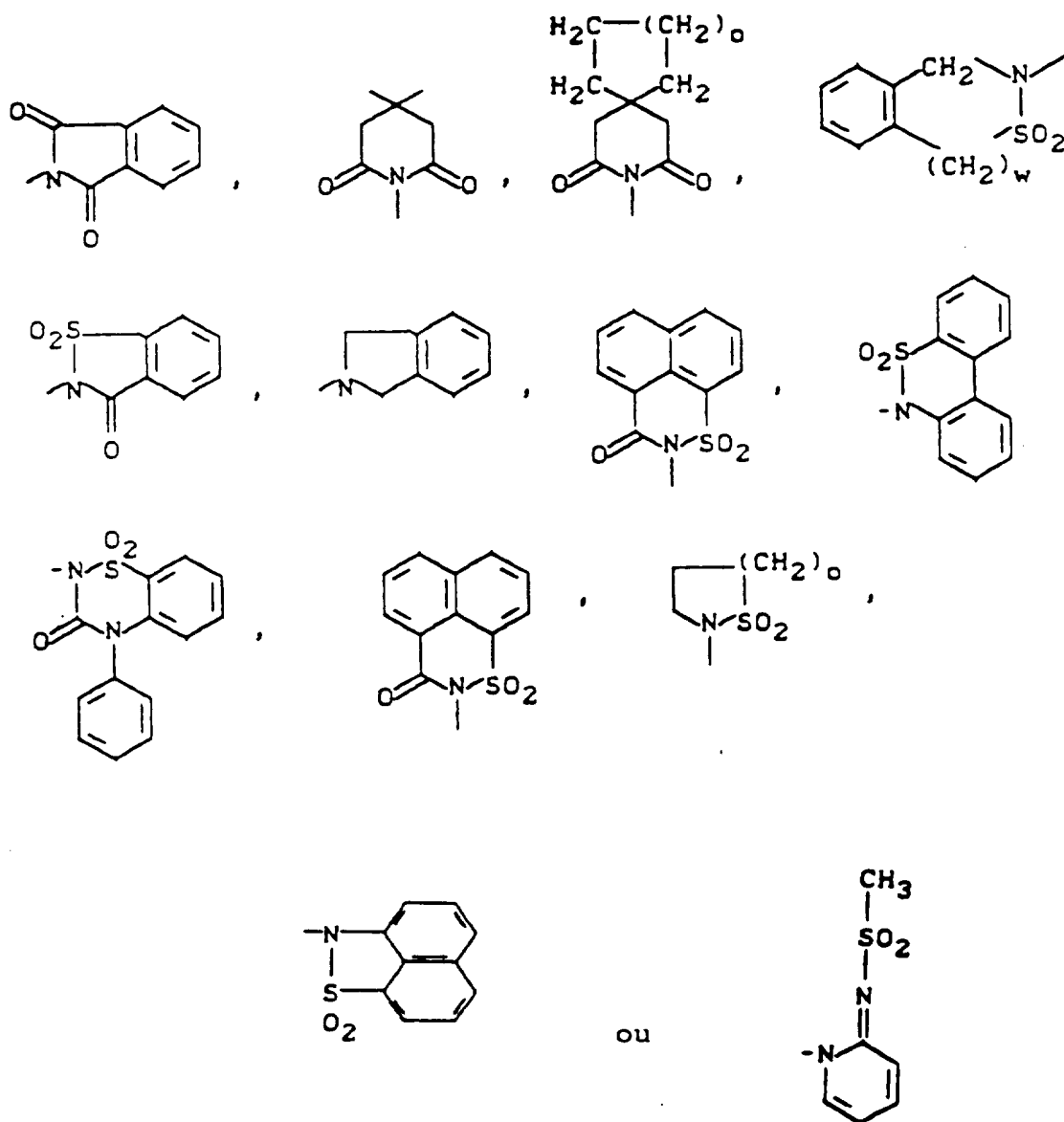
em que

R^{11} - representa alquilo inferior que, eventualmente, pode ser substituído por ciano, flúor, cloro ou bromo, ou

- representa fenilo, benzilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo que são, eventualmente, substituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino,
- R^{10} - representa alquilo inferior que, eventualmente, pode ser substituído por ciano, flúor, cloro, bromo, tri-fluorometilo ou alcoxi inferior-carbonilo
- ou
- representa fenilo, naftilo, benzilo, tienilo, furilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxalilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo ou isotiazolilo, eventualmente substituídos, até 2 vezes, por alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, dimetilamino ou dietilamino, ou
- representa um grupo da fórmula



- representa um grupo da fórmula NR^7R^8
- em que
- R^7 e R^8 têm o significado atrás mencionado
- R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto, formam um heterociclo da série



em que

w - significa um número 0, 1 ou 2 .

o - significa um número 1 ou 2

R¹ - significa hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo,
ou

- significa o grupo -(Y¹-Z¹), em que Y¹ e Z¹ podem ser

iguais ou diferentes de Y e Z têm o significado atrás mencionado de Y e Z,

A e D - significam um grupo da fórmula $-\text{CH}_2$, ou oxigénio, enxofre, NR^{13} ou a parte CH ou N de um composto duplo $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

com a ressalva de que ou apenas A ou apenas D significa um grupo da fórmula O, S ou NR^{13} e na qual

R^{13} - representa hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo ou alquil inferior-sulfonilo

B - significa um grupo da fórmula $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$ ou a parte CH de uma ligação $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

C - significa um grupo da fórmula $-\text{CH}$ ou a parte C de um composto duplo $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

E e F são iguais ou diferentes e

- significam hidrogénio, alquilo inferior ou alcoxi inferior,

- flúor, cloro, bromo, ciano ou

- significam um grupo da fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$

em que

R^2 e R^3 representam hidrogénio

ou

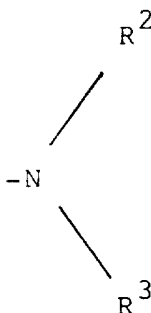
E e F, em conjunto, formam um fenilo ou anel ciclo-hexano, e os seus sais.

[Handwritten signature]

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se prepararem aminometiltetralinas substituídas e seus análogos heterocíclicos, em que

Y - significa uma cadeia alquilenos linear, contendo 2-4 átomos de carbono,

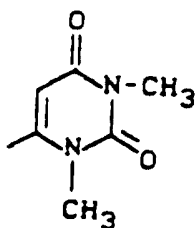
Z - significa um grupo da fórmula



em que

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e

- representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo ou
- representam fenilo, benzilo ou piridilo que é, eventualmente, substituído por flúor, cloro, metilo ou metoxi ou
- representa um grupo da fórmula



ou

ou

- representam um grupo da fórmula $-\text{COR}^9$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$
em que

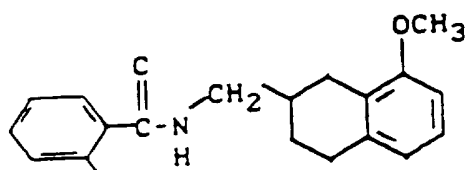
R^9 - representam metilo, etilo ou etoxi ou

- representa fenilo ou benzilo, eventualmente substituído por metilo ou benzilo, eventualmente substituído por metilo, metoxi, flúor ou cloro

R^{10} - representa metilo, etilo ou propilo,

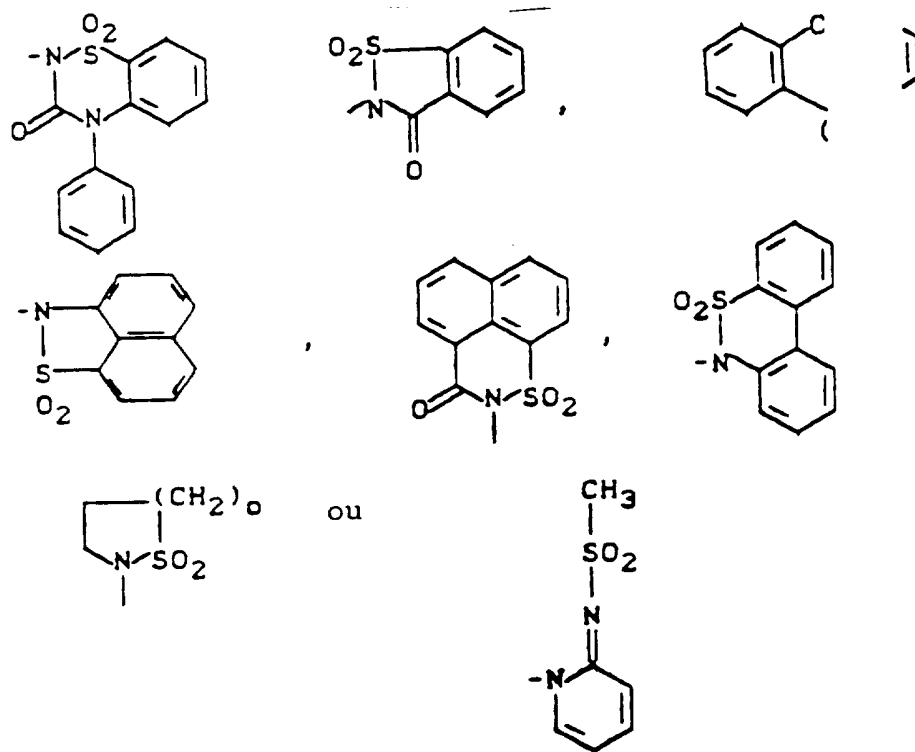
representa fenilo, naftilo ou benzilo que é, eventualmente, substituído por flúor ou cloro ou

- representa um grupo da fórmula



ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto, formam um heterociclo da série que consiste em:



em que

w - significa um número 0, 1 ou 2 e

o - significa um número 1 ou 2

R^1

- significa hidrogénio, etilo, metilo, propilo ou benzilo ou

- significa o grupo $-(Y^1-Z^1)$ em que Y^1 e Z^1 podem ser iguais ou diferentes de Y e Z e têm o significado atrás



mencionado de Y e Z,

A e D representam um grupo da fórmula $-\text{CH}_2-$, oxigénio ou a parte CH ou N de uma ligação dupla $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$, com a ressalva de que ou apenas A ou apenas D pode representar oxigénio

B - representa um grupo da fórmula CH_2 ou $-\text{CH}$ ou a parte CH de um composto duplo $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$,

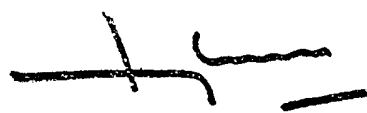
C - representa um grupo da fórmula $-\text{CH}$ ou a parte C de um composto duplo $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{N}$

E e F são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, etoxi, metoxi, flúor, ciano ou um grupo da fórmula $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ em que R^2 e R^3 significam hidrogénio,

E e F, em conjunto, formam um fenilo ou anel ciclo-hexano, e os seus sais.

4a. - Processo para a preparação de medicamentos, caracterizado por se incluir, nos referidos medicamentos, aminomatiltetralinas substituídas e/ou os seus análogos heterocíclicos, de acordo com as reivindicações 1 a 3.

5a. - Método para a utilização de aminometiltetralinas substituídas e/ou dos seus análogos heterocíclicos, de acordo com as reivindicações 1 a 3, para tratamento de doenças caracterizado por se administrar, a um paciente, os referidos compostos, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,001 mg a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia.



6a. - Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por ser empregado no tratamento de doenças em particular no tratamento de perturbações do sistema nervoso central.

7a. - Processo para a preparação de medicamentos de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por os referidos medicamentos conterem 0,5 a 90% em peso de aminometiltetralinas substituídas e/ou dos seus análogos heterocíclicos, relativamente à composição.

8a. - Método para a preparação de

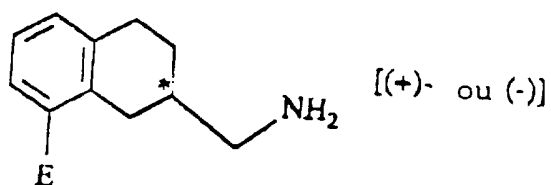
(-)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}croman,

(+)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}croman,

(+)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidro-benzisotiazol-2-il)butil]aminometil}-8-metoxi-croman,

(-)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidro-benzisotiazol-2-il)-butil]aminometil}-8-metoxi-croman,

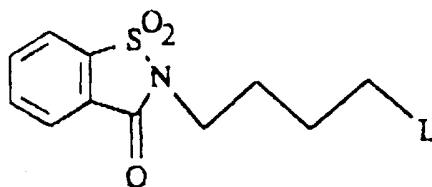
bem como dos seus sais na sua forma pura enantiomérica, caracterizado por se fazer reagir as aminas puras enantioméricas correspondentes de fórmula



em que

E representa hidrogénio ou metoxi

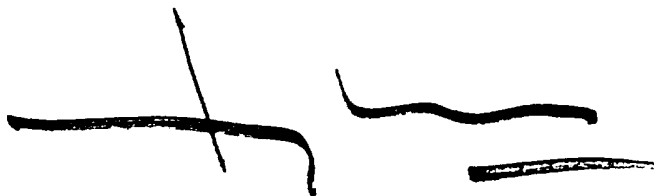
na presença de um solvente inerte, facultativamente na presença de bases, com um composto de fórmula



em que

L representa um grupo separável, em particular bromo, e, no caso da preparação de sais, com um ácido correspondente.

Lisboa, 27 de Julho de 1989

A handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal stroke with a diagonal line crossing it, followed by a wavy line and a short horizontal stroke.

I. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA