

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.641

REQUERENTE: ELI LILLY AND COMPANY, norte-americana,
industrial, com sede em Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-
-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENOS, 3-AMINOCROMANOS, E 3-AMINO-
TIOCROMANOS SUBSTITUÍDOS NO ANEL"

INVENTORES: CRAIG STEVEN HOECHSTETTER; DIANE LYNN HUSER;
CHARLES JOHNSON PAGET JR., JOHN MENHERT SCHAUS e ROBERT
DANIEL TITUS

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. 15 de Agosto de 1990 sob o No.
07/567.985 nos Estados Unidos da América do Norte

ELI LILLY AND COMPANY

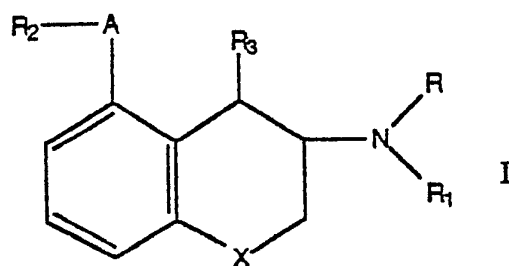
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENOS, 3-AMINOCROMANOS, E 3-AMINOTIOCROMANOS SUBSTITUÍDOS NO ANEL"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

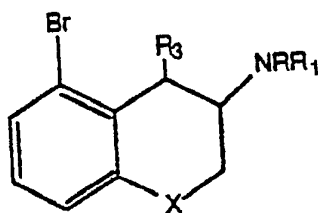
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos, 3-aminocromanos, e 3-aminotiocromanos substituídos no anel, da fórmula



em que R é por exemplo C₁-C₄ alquilo; R₃ é por exemplo hidrogênio; R₁ é hidrogênio, n é um número inteiro de 1 a 4;

R_4 é hidrogénio; R_5 e R_6 são independentemente por exemplo hidrogénio X é $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ e R_2 é por exemplo $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo. É essencialmente caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula



em que R , R_1 e X são tal como foram anteriormente definidos com um composto da fórmula $R_2\text{COZ}$ em que R_2 é tal como é aqui definido e Z é por exemplo halo na presença de *n*-butyllítio.

Estes compostos apresentam actividade agonista em relação ao receptor 1A da serotonina.

Nos últimos anos tornou-se aparente que o neurotransmissor serotonina (5-hidroxi-triptamina -- 5-HT) se encontra associado directa ou indirectamente a um certo número de fenómenos fisiológicos, incluindo o apetite, memória, termoregulação, sono, comportamento sexual, ansiedade, depressão, e comportamento alucinogénico [Glennon, R.A., J. Med. Chem. 30, 1 (1987)].

Foi reconhecido que existem vários tipos de receptores de 5-HT. Estes receptores foram classificados como receptores 5-HT₁, 5-HT₂, e 5-HT₃, sendo o primeiro dividido em sub-classes 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, e 5-HT_{1D}.

Verificou-se que 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos (2-aminotetralinas) e 3-aminocromanos apresentam afinidade de ligação no receptor de 5-HT_{1A}.

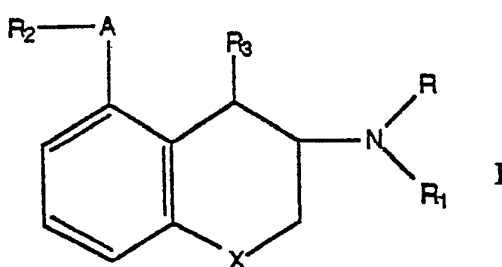
O requerimento co-pendente da Série No. 315.750 registado em 27 de Fevereiro, 1989, descreve certas 2-aminotetralinas substituídas na posição 8 por formilo, ciano, halo, hidroximetilo, carboxamido, carboxilo, ou alcóxicarbonilo. Os compostos são descritos como apresentando grande afinidade de ligação no receptor 5-HT_{1A}.

2-Aminotetralinas em que a posição 8 é substituída por, entre outros, formilo, são também descritas no Requerimento da Patente EPO No. 272.534. Além disso, o requerimento co-pendente da Série No. 315.752 registado em 27 de Fevereiro, 1989, descreve outras 2-aminotetralinas substituídas na posição 8 e 3-aminocromanos substituídos na posição 5 por sulfuretos, sulfóxidos, e Osulfonas. Estes compostos, são também descritos como apresentando afinidade de ligação no receptor de 5-HT_{1A}.

Uma outra classe de 2-aminotetralinas é descrita no Requerimento da Patente Europeia No. 343.830, publicada em 29 de Novembro, 1989. Estes compostos têm uma porção piperazinilo ou homopiperazinilo na posição 2 e, diferentemente das tetralinas anteriores, não apresentam afinidade em relação aos receptores da serotonina e em vez disso inibem a refixação da serotonina. Foi actualmente descoberta uma outra classe de compostos, os quais em virtude da sua actividade agonista de 5-HT_{1A}, são úteis no tratamento, por exemplo, da disfunção sexual, ansiedade, depressão, comportamento obsessivo-compulsivo, perturbações cognitivas, emese, consumo de droga, hipertensão, secreção ácida excessiva, e perturbações alimentares, tais como a anorexia.

O presente invento proporciona novos 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos e 3-aminocromanos substituídos no anel que são agonistas selectivos no receptor de 5-HT_{1A}.

Mais especificamente, este invento é dirigido a um composto da fórmula



em que R é C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo ou ciclopropilmetilo; R₃ é hidrogénio; ou

R e R₃ tomados em conjunto são um grupo divalente da fórmula -CH₂CH₂CH₂-;

R₁ é hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo, ciclopropilmetilo, aril(C₁-C₄ alquilo), -COR₄, -(CH₂)_nS(C₁-C₄ alquilo) ou -(CH₂)_nCONR₅R₆;

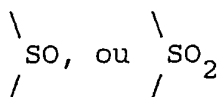
n é um número inteiro de 1 a 4;

R₄ é hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, ou fenilo;

R₅ e R₆ são independentemente hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo com a condição de que quando um de entre R₅ ou R₆ é cicloalquilo o outro é hidrogênio;

X é -CH₂-, -O-, -S-,

A é



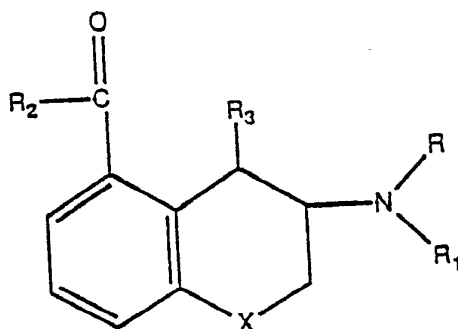
ou



e R₂ é C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alquilo substituído, C₂-C₄ alquenilo, arilo, arilo substituído, aril (C₁-C₄ alquilo), aril (C₁-C₄ alquilo) substituído, metilo substituído com C₃-C₇ cicloalquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo;

e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Este invento também proporciona uma formulação farmacêutica que compreende, em associação a um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável, um composto da fórmula



II

em que R é C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquênilo ou ciclopropilmetilo; R₃ é hidrogênio; ou

R e R₃ tomados em conjunto são um grupo divalente da fórmula -CH₂CH₂CH₂-;

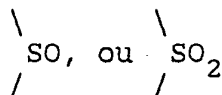
R₁ é hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquênilo, ciclopropilmetilo, aril(C₁-C₄ alquilo), -COR₄, -(CH₂)_nS(C₁-C₄ alquilo) ou -(CH₂)_nCONR₅R₆;

n é um número inteiro de 1 a 4;

R₄ é hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, ou fenilo;

R₅ e R₆ são independentemente hidrogênio, C₁-C₄ alquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo com a condição de que quando um de entre R₅ ou R₆ é cicloalquilo o outro é hidrogênio;

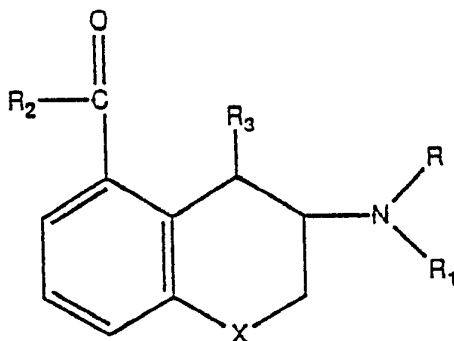
X é -CH₂-, -O-, -S-,



R₂ é C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alquilo substituído, C₂-C₄ alquênio, arilo, arilo substituído, aril (C₁-C₄ alquilo), aril (C₁-C₄ alquilo) substituído, metilo substituído com C₃-C₇ cicloalquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo;

e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra apresentação do invento é um método para conseguir uma resposta biológica no receptor de 5-HT_{1A}. Mais particularmente, outras apresentações são métodos para tratar uma série de perturbações em mamíferos que podem ser tratados por estimulantes dos receptores de 5-HT_{1A}. Incluídas entre estas perturbações encontram-se a ansiedade, depressão, disfunção sexual, comportamento obsessivo-compulsivo, hipertensão, secreção ácida excessiva, e perturbações alimentares. Qualquer um destes métodos utiliza um composto da fórmula



II

em que R é C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo ou ciclopropilmetilo;

R₃ é hidrogénio; ou

R e R₃ tomados em conjunto são um grupo divalente da fórmula -CH₂CH₂CH₂-;

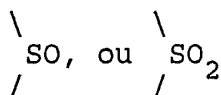
R₁ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo, ciclopropilmetilo, aril(C₁-C₄ alquilo), -COR₄, -(CH₂)_nS(C₁-C₄ alquilo) ou -(CH₂)_nCONR₅R₆;

n é um número inteiro de 1 a 4;

R₄ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, ou fenilo;

R₅ e R₆ são independentemente hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo com a condição de que quando um de entre R₅ ou R₆ é cicloalquilo o outro é hidrogénio;

X é -CH₂-, -O-, -S-,



R₂ é C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alquilo substituído, C₂-C₄ alquenilo, arilo, arilo substituído, aril (C₁-C₄ alquilo), aril (C₁-C₄ alquilo) substituído, metilo substituído com C₃-C₇ cicloalquilo, ou C₃-C₇ cicloalquilo;

e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Nas fórmulas anteriores, a expressão " C_1-C_4 alquilo" significa uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo de um a quatro átomos de carbono. Esses grupos C_1-C_4 alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, e t-butilo.

A expressão " C_1-C_8 alquilo" significa uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo um a oito átomos de carbono. Grupos que são incluídos nessa expressão são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, n-heptilo, 3-etilpentilo, 2-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, n-octilo, 3-propilpentilo, 6-metilheptilo, etc.

A expressão " C_1-C_4 alcoxi" significa qualquer um de entre metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, e sec-butoxi.

A expressão "arilo" significa uma estrutura carbocíclica aromática. Exemplos dessas estruturas em anel são fenilo, naftilo, etc.

A expressão " C_3-C_7 cicloalquilo" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, e cicloheptilo.

A expressão "aril (C_1-C_4 alquilo)" significa uma estrutura carbocíclica aromática ligada a um grupo C_1-C_4 alquilo. Exemplos desses grupos são benzilo, feniletilo, α -metilbenzilo, 3-fenilpropilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, 4-fenilbutilo, etc.

A expressão " C_2-C_4 alquenilo" significa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada tendo de dois a quatro átomos

de carbono e contendo uma dupla ligação. Grupos que são incluídos nesta expressão são vinilo, 1-metilvinilo, 2-metilvinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butenilo, 1-metilalilo, 2-metilalilo, etc.

Tendo como finalidade este invento, a expressão " C_3-C_4 alqueno" é especialmente definida para significar qualquer um de entre alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, e 2-metilalilo.

Além disso, os grupos C_1-C_8 alquilo, o arilo, e o aril (C_1-C_4 alquilo) podem ser substituídos por uma ou duas porções. Substituintes típicos arilo e/ou alquilo são C_1-C_3 alcoxi, halo, hidroxí, C_1-C_3 tioalquilo, etc. Além disso, os grupos arilo e o aril (C_1-C_4 alquilo) podem também ser substituídos por um grupo C_1-C_3 alquilo ou trifluorometilo.

Anteriormente, a expressão " C_1-C_3 alquilo" significa qualquer um de entre metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo; a expressão " C_1-C_3 alcoxi" significa qualquer um de entre metoxi, etoxi, n-propoxi, e isopropoxi; a expressão "halo" significa qualquer um de entre fluoro, cloro, bromo, e iodo; e a expressão " C_1-C_3 tioalquilo" significa qualquer um de entre metiltio, etiltio, n-propiltio, e isopropiltio.

Exemplos de C_1-C_8 alquilo substituído são metoximetilo, trifluorometilo, 6-clorohexilo, 2-bromopropilo, 2-etoxi-4-iodobutilo, 3-hidroxipentilo, metiltiométilo, etc.

Exemplos de arilo substituído são p-bromofenilo, m-iodofenilo, p-tolilo, o-hidroxifenilo, β -(4-hidroxí)naftilo, p-(metiltio)fenilo, m-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, α -(5-cloro)naftilo, etc.

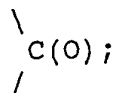
Exemplos de aril (C_1-C_4 alquilo) substituído são *p*-clorobenzilo, *o*-metoxibenzilo, *m*-(metiltio)- α -metilbenzilo, 3-(4'-trifluorometilfenil)-propilo, *o*-iodobenzilo, *p*-metilbenzilo, etc.

Embora todos os compostos do presente invento sejam úteis para o tratamento de uma série de perturbações em virtude da sua capacidade para activar o receptor de 5-HT_{1A} nos mamíferos, alguns dos compostos são preferidos.

Assim, embora compostos em que A é



apresentem actividade por si próprios, a sua finalidade predominante aqui é a de funcionarem como intermediários em relação a esses compostos em que A é



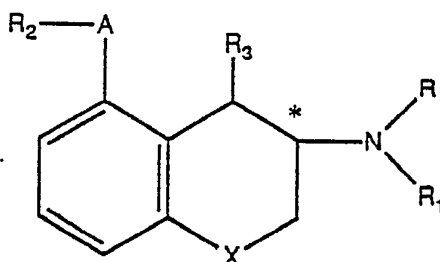
e assim, os últimos são preferidos.

Além disso, R e R₁ de preferência são ambos C_1-C_4 alquilo, e com maior preferência, ambos são *n*-propilo.

X é de preferência -CH₂-.

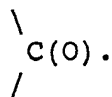
R₂ é de preferência C_1-C_8 alquilo, e, com maior preferência, C_1-C_5 alquilo. Com a maior preferência, R₂ é *t*-butilo.

Os compostos do presente invento possuem um carbono assimétrico representado pelo átomo de carbono marcado com um asterisco na fórmula que se segue:



Como tal, cada um dos compostos existe sob a forma dos seus estereoisômeros d e l individuais e também sob a forma de mistura racêmica desses isômeros. Consequentemente, os compostos do presente invento incluem não apenas racematos dl mas também os seus respectivos isômeros d e l ópticamente activos.

Tal como foi aqui anteriormente referido, o invento inclui sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos definidos pela fórmula anterior em que A é



Como os compostos deste invento são aminas, eles são de natureza básica e consequentemente reagem com qualquer um de uma série de ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Como as aminas livres dos compostos deste invento são tipicamente óleos à temperatura ambiente, é preferível converter as aminas livres nos seus correspondentes sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis para facilidade de manipulação e de administração, visto estes últimos serem habitualmente sólidos à temperatura ambiente. Os ácidos habitualmente utilizados para formar esses sais são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., e ácidos orgânicos tais como ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenessulfônico, ácido metanessulfônico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, etc. Exemplos desses sais farmacêuticamente aceitáveis são assim sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butine-1,4-dioato, hexine-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenessulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanessulfonato, propanessulfonato, naftalene-1-sulfonato, naftalene-2-sulfonato, mandelato, etc.

Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis preferidos são os formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e os formados com ácidos orgânicos tais como ácido maleico.

Além disso, alguns destes sais podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos tais como etanol. Esses solvatos são também incluídos como compostos deste invento.

Os compostos que se seguem ilustram ainda compostos contemplados no âmbito deste invento:

2-(Di-n-propilamino)-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Etilamino-8-benzoil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(N-Metil-N-benzilamino)-8-ixobutiril-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Dialilamino-8-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Dietilamino-8-(p-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(Di-n-propilamino)-8-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Benzilmetilamino-8-heptanoil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(Di-n-propilamino)-8-(α -metilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Dimetilamino-8-ciclohexilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(Di-ciclopropilmetilamino)-8-(β -cloropentanoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(Di-n-propilamino)-8-(p-clorofenilacetil)-tio-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-Etilamino-8-propionil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-n-Butilamino-8-(α,α -dimetilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

2-(Di-n-propilamino)-8-[β -(4'-metoxifenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

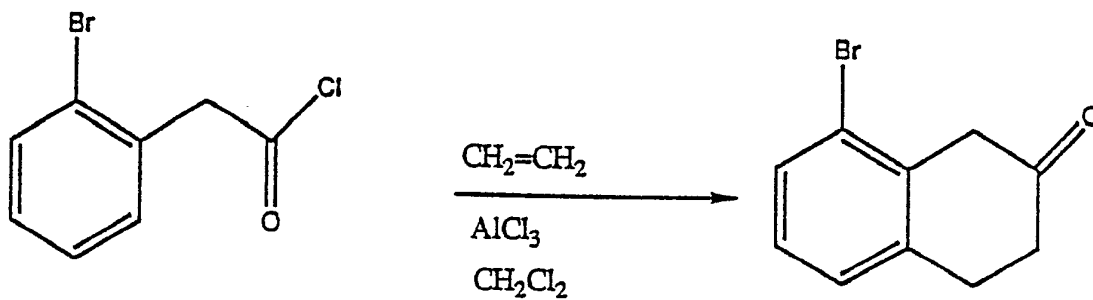
2-(Di-n-propilamino)-8-(α,α -dimetilbutiril)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

3-(Di-n-propilamino)-5-acetil-cromano; etc.

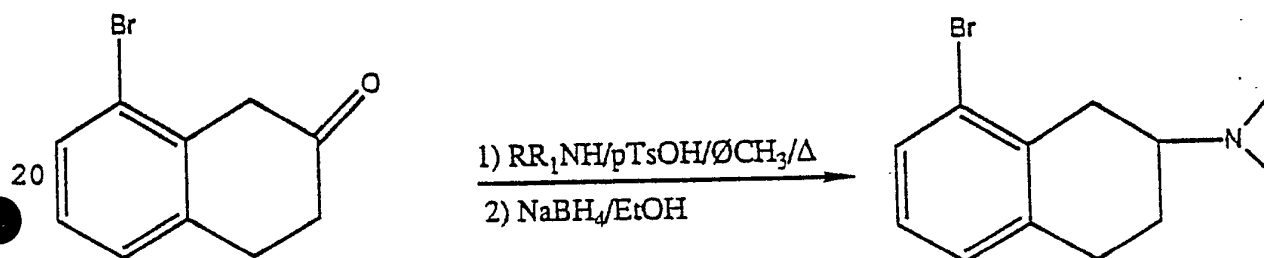
Os compostos do presente invento podem ser preparados por processos bem conhecidos dos especialistas nesta técnica. Os compostos em que X é $-\text{CH}_2-$ e R_3 é hidrogênio são de preferência sintetizados por preparação de uma 8-bromo-2-tetralona. A 8-bromo-2-tetralona é então aminada redutivamente com a amina desejada a fim de produzir o desejado intermediário 2-amino-8-bromotetralina. O intermediário 8-bromo é então tratado para produzir o produto desejado directamente ou por meio do composto correspondente em que o grupo na posição 8 é $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})-$.

Os esquemas para estas reacções são os seguintes:

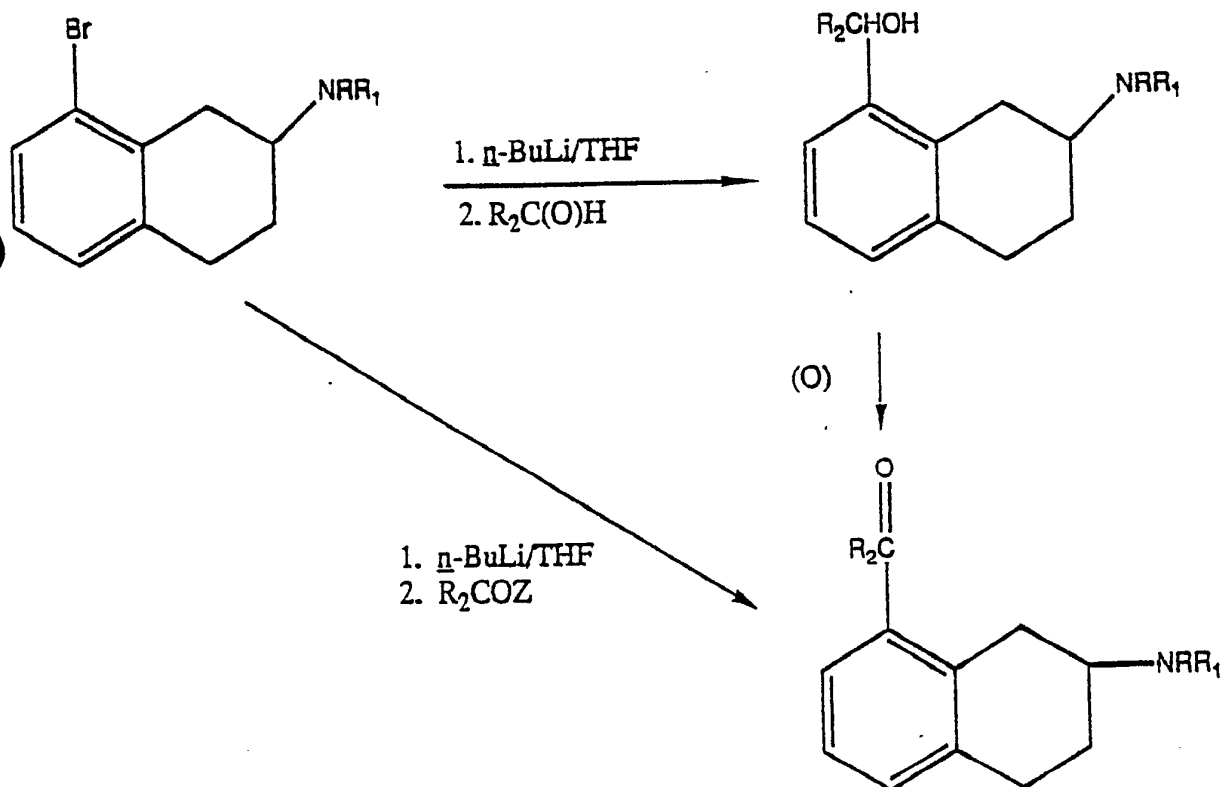
A. Síntese de 8-Bromo-2-tetralona



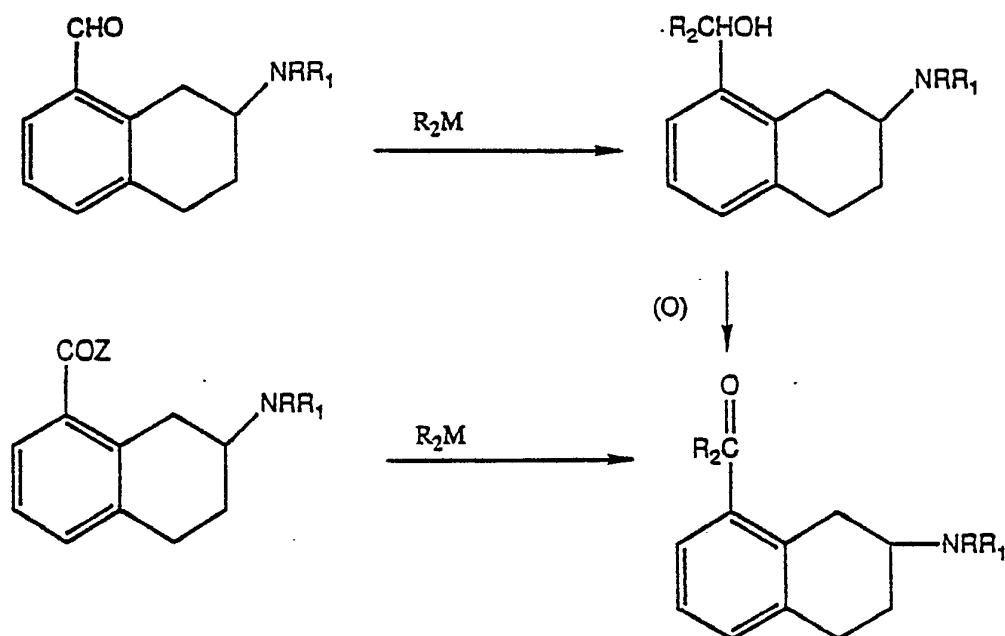
B. Aminoação Redutora



C. Substituição do Substituinte do Anel Bromo por Litiação



D. Transformação de um Derivado Carbonilo num Composto deste Invento.

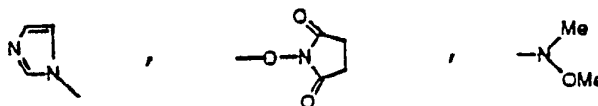


Tal como foi indicado anteriormente, as 8-bromo-2-tetralonas representam intermediários que, quando aminados redutoramente e tratados, por litiação, com o reagente apropriado, resultam em compostos deste invento. Quando, por exemplo, a reacção envolve a utilização de um aldeído, o produto que resulta, embora apresentando actividade por si próprio, é, em geral, um intermediários da fórmula I (A é $=\text{CHOH}$) para a preparação do produto final. Quando a reacção envolve a utilização de um éster, o produto é o próprio produto final (A é $=\text{C=O}$).

As tetralonas ficam disponíveis por qualquer um de uma série de métodos reconhecidos. Por exemplo, podem ser produzidas por uma reacção Friedel-Crafts de um cloreto de fenilacetilo substituído no anel apropriadamente com etileno na presença de cloreto de alumínio.

A tetralona, uma vez formada, pode, por simples amina-
ção redutiva usando a amina seleccionada, ser convertida num
2-amino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno útil como intermediário
para um composto deste invento. A tetralona é feita reagir
primeiro com a amina para formar a correspondente enamina e em
seguida a enamina é reduzida com borohidreto de sódio dando
origem ao tetrahidronaftaleno.

O 2-amino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno pode ser
usado para produzir compostos deste invento por formação de um
intermediário de lítio por meio de uma reacção de litiação usando
um alquillítio, de preferência *n*-butillítio. O intermediário
lítio reactivo é então tratado com um composto carbonilo apro-
priado para produzir ou a cetona directamente ou um precursor da
cetona. Assim, o tratamento da tetralina 8-lítio com um composto
 R_2COZ , onde Z é halo, alcoxi, hidroxí, ariloxi, $-S-(C_1-C_3 \text{ alqui-}$
 $lo)$, $-CO_2R'$,



etc., irá, após tratamento, proporcionar a cetona desejada.

Alternativamente, o tratamento da 8-litiotetralina com
dióxido de carbono e em seguida o tratamento do carboxilato
resultante com um reagente organolítio, por exemplo, metillítio,
proporcionam a cetona correspondente. Uma outra síntese alterna-
tiva implica a reacção da 8-litiotetralina com um aldeído

apropriado para proporcionar um álcool da fórmula I ($A=CHOH$) que é subsequentemente oxidado dando origem à cetona. O álcool anteriormente referido pode também ser preparado pela adição de um reagente organometálico apropriado (R_2M em que M é Li , MgW , ZnW , etc., sendo W um haleto apropriado) dando origem a uma 8-formil-2-aminotetralina. A 8-formil-2-aminotetralina é preparada pela adição da 8-lítio-2-aminotetralina a dimetilformamida com tratamento aquoso do produto resultante.

Por um outro processo, a 8-bromo-2-tetralona pode ser primeiro protegida e o substituinte bromo convertido na cetona apropriada tal como foi descrito anteriormente. A 8-acil-2-tetralona resultante, após desprotecção, pode então ser aminada redutivamente dando origem a um composto deste invento.

Nas reacções anteriores, a 8-lítio-tetralina pode ser substituída pelo reagente de Grignard correspondente para proporcionar o produto desejado.

Os compostos deste invento em que X é oxigénio tornam-se disponíveis por aminação redutiva e substituição de bromo tal como foi feito anteriormente, mas usando 5-bromo-3-cromanona. Esta última pode ser produzida por uma sequência de reacções começando com m-bromofenol. Resumidamente, m-bromofenol é tratado com brometo de alilo na presença de carbonato de potássio a fim de produzir éter alil 3-bromofenílico. O éter é convertido em 2-alil-3-bromofenol após aquecimento na presença de N,N -dimetil-anilina. O fenol, após reacção com cloroacetato de etilo, é convertido no éster etílico de 2-alil-3-(carboximetoxi)bromobenzeno. Após oxidação usando ozono seguida por tratamento redutivo, o grupo alilo é convertido num substituinte formilmetilo que é então posteriormente oxidado usando reagente de Jones para o substituinte carboximetilo, sendo o produto resultante o éster

etílico de ácido (2-carboximetil-3-bromo)fenoxi acético. O éster parcial é convertido no éster dietílico usando etanol e cloreto de hidrogênio gasoso. Na presença de t-butóxido de potássio, o diéster é ciclizado dando origem a uma mistura de 4-etoxicarbonil-5-bromo-3-cromanona e 2-etoxicarbonil-5-bromo-3-cromanona. Após aquecimento na presença de ácido, o último é convertido em 5-bromo-3-cromanona.

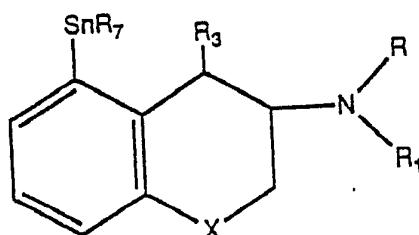
Uma síntese alternativa e aperfeiçoada da 5-bromo-3-cromanona envolve uma sequência de reações começando com o éster etílico de (2-alil-3-carboximetoxi)bromobenzeno. O bromobenzeno é oxidado usando ozono para formar, após tratamento com tioéter de dimetilo, o éster etílico de (2-formilmetil-3-carboximetoxi)bromobenzeno. O substituinte formilmetilo é ainda oxidado dando origem a um carboximetilo usando reagente de Jones, sendo o produto resultante ácido (2-bromo-6-etoxicarbonilmetoxi)fenilacético. O ácido é esterificado dando origem ao éster t-butílico usando acetato de t-butilo e ácido sulfúrico, sendo em seguida o diéster resultante ciclizado na presença de t-butóxido de potássio dando origem a 4-t-butoxi-carbonil-5-bromo-3-cromanona. O grupo t-butoxicarbonilo é então clivado usando ácido trifluoroacético com formação da desejada 5-bromo-3-cromanona.

Os compostos deste invento em que X é enxofre ficam disponíveis por substituição de bromo dos correspondentes 2-amino-5-bromotiocromanos. Estes últimos ficam disponíveis por uma sequência de reações começando com m-bromotiofenol. O tiofenol é tratado em base com ácido β -cloropropiônico para produzir ácido m-bromofeniltiopropiônico. O ácido é então ciclizado com ácido polifosfórico ou com cloreto de tionilo ou fosgênio e um ácido de Lewis para produzir uma mistura de 5-bromo-4-tiocromanona e 7-bromo-4-tiocromanona. A mistura de tiocromanonas é reduzida usando, por exemplo, borohidreto de sódio, para produzir

4-bromo-1,2-benzotiapirano o qual é então oxidado com um peróxido orgânico dando origem ao sulfóxido correspondente tendo um grupo epoxi na posição 3,4. Após tratamento com um ácido de Lewis, forma-se sulfóxido de 5-bromo-3-tiocromanona o qual pode ser reduzido dando origem à correspondente tiocromanona usando sulfureto de dimetilo na presença de anidrido trifluoroacético, cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo, etc., ou aminado redutivamente dando origem ao sulfóxido de 3-amino-5-bromotiocromano por tratamento com a amina apropriada e borohidreto de sódio. O último é reduzido dando origem ao 3-amino-5-bromotiocromano desejado usando anidrido trifluoroacético.

Duas sínteses alternativas adicionais dos compostos deste invento são realizadas por meio de cada um de dois novos intermediários, fazendo ambos parte deste invento. O material de partida em ambas as sequências é o composto bromo descrito previamente em que X, R, R₁, e R₃ são tal como foram aqui definidos.

Na primeira sequência a reacção realiza-se por meio de um intermediário trialquilestanil da fórmula



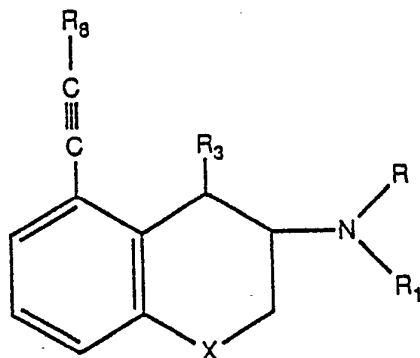
III

em que R_7 é C_1-C_4 alquilo.

Os compostos anteriores da fórmula III são preparados fazendo reagir o correspondente composto bromo com n-butilítio e tratando o resultante derivado lítio com clorotri(C_1-C_4 alquil)-estanano.

o intermediário estanano é então feito reagir com um cloreto de acilo na presença de um catalisador apropriado tal como diclorobis(trifenilfosfina)paládio II ou dicloreto de paládio. Esta reacção é descrita em Yamamoto e Yanagi, Chem. Pharm. Bull. 30(6), 2003 (1982), Milstein and Stille, J. Am. Chem. Soc. 100, 3636 (1978) e J. Org. Chem. 44, 1613 (1979).

A segunda sequência adicional realiza-se por meio de um intermediário alquino da fórmula

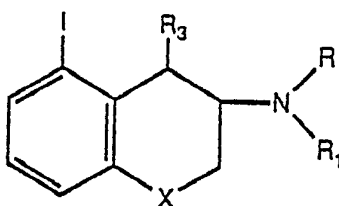


IV

em que X, R, R_1 , e R_3 são tal como foi referido anteriormente e R_8 é hidrogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alquilo substituído, arilo, arilo substituído, aril(C_1-C_3 alquilo), ou aril(C_1-C_3 alquilo) substituído. A sequência é útil na preparação de compostos deste

invento em que R_2 é C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alquilo substituído, aril- (C_1-C_4) alquilo, ou aril (C_1-C_4) alquilo substituído.

Os compostos anteriores da fórmula IV são preparados fazendo reagir um composto iodo da fórmula



com um 1-alquino num solvente inerte apropriado e na presença de um catalisador de paládio tal como dicloreto de tetraquis(trifetilfosfine)paládio ou dicloreto de paládio.

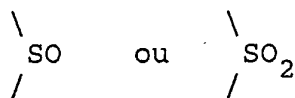
O alquino resultante é convertido num composto deste invento por hidratação na presença de um catalisador apropriado. Catalisadores apropriados são, por exemplo, ácidos próticos tais como HCl, HBr e H_2SO_4 assim como sais de mercúrio (II).

Os compostos deste invento também incluem aqueles em que os grupos R e R_3 tomados em conjunto representam um grupo $-CH_2CH_2CH_2-$. Estes compostos podem ser preparados a partir das correspondentes tetralonas, cromanonas ou tiocromanonas substituídas com bromo.

O composto anterior substituído com bromo é feito reagir com pirrolidina para formar os correspondentes 3-pirrolidino-1,2-dihidronaftaleno, 3-pirrolidinobenzpirano, ou 3-pirrolidinobenztiopirano. O composto 3-pirrolidino é então feito reagir com acrilamida para produzir a amina cíclica correspondente ligando a posição 3,4 e compreendendo o grupo $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$. O produto resultante é então reduzido sequencialmente, usando primeiro HSiEt_3 e ácido trifluoroacético para reduzir a dupla ligação 3,4 e usando então B_2H_6 ou $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ a fim de reduzir a carbonil amida cíclica. O produto resultante é um intermediário altamente útil para compostos deste invento. O intermediário é um produto em que X é $\text{-CH}_2\text{-}$, -S- , ou -O- , R_1 é hidrogénio, e R e R_3 tomados em conjunto representam um grupo da fórmula $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$. Além disso, o intermediário contém um substituinte bromo na posição 8 da tetralina ($\text{X} = \text{-CH}_2\text{-}$) ou na posição 5 do cromano ($\text{X} = \text{O}$) ou tiocromano ($\text{X} = \text{S}$).

Os intermediários que se seguem podem ainda ser modificados por conversão do grupo R_1 de hidrogénio para $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, alilo, ciclopropilmetilo, ou aril($\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo) por reacção com o brometo ou iodeto orgânico apropriado.

Além disso, nos casos em que X é



ambos ficam disponíveis a partir dos tiocromanos correspondentes por oxidação usando NaIO_4 ou um ácido peroxi tal como ácido peroxiacético, ácido m-cloroperoxibenzoico, etc., em meios acídicos.

Os isómeros ópticamente activos dos racematos do invento são também considerados como fazendo parte deste invento.

Esses isômeros ópticamente activos podem ser preparados a partir dos seus respectivos precursores ópticamente activos por processos descritos anteriormente, ou separando as misturas racêmicas. Esta separação pode ser realizada na presença de um agente separador, por cromatografia ou por cristalização repetida. Agentes de separação particularmente úteis são ácidos d- e l-tartáricos, ácidos d- e l-ditoluoiltartáricos, etc.

Um método particularmente útil para produzir isômeros ópticamente activos dos compostos deste invento é realizado por meio de uma 2-tetralona substituída em 8, uma 3-cromanona substituída em 3, ou uma tiocromanona substituída em 5. Qualquer um destes intermediários pode ser alquilado redutivamente com uma α -fenetilamina ópticamente activa após o que a mistura resultante de diastereómeros é separada por metodologia reconhecida, tal como cromatografia. A clivagem da porção α -fenetilo produz um 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 3-aminocromano, ou 3-amino-tiocromano ópticamente activo, substituído em conformidade.

As condições necessárias para a remoção da porção fenetilo são relativamente violentas e podem ter tendencia para desfazer a integridade da molécula nuclear da tetralina, cromano ou tiocromano. Foi descoberto que a clivagem pode ser realizada de um modo mais fácil e eficiente requerendo apenas condições de clivagem suaves quando a α -fenetilamina particular que é usada é p-nitro- α -fenetilamina.

A clivagem da porção p-nitro- α -fenetilo é realizada por redução do grupo p-nitro seguindo-se solvolise catalisada por ácido da porção p-amino- α -fenetilo resultante. A redução do grupo nitro pode ser realizada por uma ampla série de agentes redutores incluindo, por exemplo, tricloreto de titânio, hidreto de alumínio e lítio, ou zinco/ácido acético, ou por hidrogenação

catalítica. A clivagem solvolítica tem lugar quando o monoclorohidreto (ou outro sal monobásico) do produto de redução é tratado com água ou um álcool à temperatura ambiente ou, nalguns casos, a temperaturas elevadas. Uma condição particularmente conveniente para a remoção da porção p-nitro- α -fenetilo é a hidrogenação do monoclorohidreto de amina em metanol num catalisador de platina.

Tal como foi aqui anteriormente referido, compostos altamente úteis como intermediários para os compostos deste invento são os correspondentes compostos 8-bromo. Foi descoberto que os compostos 8-bromo na sua forma ópticamente activa não se tornam disponíveis usando uma metodologia de rotina podendo porém ser preparados usando o método descrito utilizando p-nitro- α -fenetilamina.

Os compostos utilizados como materiais de partida iniciais na síntese dos compostos deste invento são bem conhecidos e são rapidamente sintetizados por processos padronizados utilizados habitualmente pelos especialistas nesta técnica. Além disso, cada uma das sequências descritas anteriormente para a produção de compostos deste invento envolve reacções reconhecidas utilizadas habitualmente pelos especialistas nesta técnica.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis deste invento são tipicamente formados por reacção de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, cromano, sulfóxido de tiocromano, ou sulfona de tiocromano deste invento com uma quantidade equimolar ou em excesso de ácido. Os reagentes são geralmente combinados num solvente mútuo tal como éter dietílico ou benzeno, e o sal normalmente precipita a partir da solução no espaço de uma hora a 10 dias, e pode ser isolado por filtração.

Os Exemplos que se seguem ilustram ainda os compostos do presente invento e métodos para a sua síntese. Os Exemplos não pretendem ser de qualquer modo limitativos do âmbito do invento e devem assim ser elaborados conformemente.

EXEMPLO 1

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-pentanoil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal oxalato.

n-Butillítio (3,5 mmole, 3,0 ml, 1,2 M em hexano) foi adicionado a uma solução de 8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g, 3,2 mmol) em THF (10 ml) a -78°C . A reacção foi agitada a -78°C durante 45 minutos adicionando-se então n-pentanal (0,41 ml, 3,9 mmole). Após agitação a -78°C durante 5 minutos, a reacção foi aquecida até à temperatura ambiente e vertida para solução de HCl diluída. A solução resultante foi lavada uma vez com éter e a camada de éter foi eliminada. A camada aquosa foi tornada básica com solução de NH_4OH e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 0,95 g do produto crú.

A purificação por cromatografia luminosa em gel de sílica usando éter:hexano 1:1 com um vestígio de NH_4OH deu origem ao produto MS(FD) m/e = 317.

Clorocromato de piridínio (0,9 g, 4,0 mmol) e crivos moleculares 4 Angstrom (30 g) foram adicionados a uma solução de 2-di-n-propilamino-8-(1'-hidroxi-1-pentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,63 g = 2,0 mmole) em cloreto de metileno (50 ml). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 1/2 horas e nessa altura a reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de metanol (50 ml). Adicionou-se éter até a reacção se tornar turva e este material foi adicionado a uma coluna de gel de sílica reduzida fazendo-se a eluição com éter. O eluente foi concentrado. A eluição da coluna foi prolongada com 10% de metanol em cloreto de metileno e o eluente foi concentrado para dar origem a um resíduo que foi triturado com metanol e filtrado através de

Celite. O filtrado foi combinado com o produto cru a partir da eluição com éter e concentrado. A purificação deste material numa coluna de gel de sílica para cromatografia luminosa usando éter:hexano 1:3 com um vestígio de NH_4OH proporcionou 240 mg do composto do título. MS(FD): $m/e = 315$. O sal oxalato foi formado e cristalizado a partir de acetato de etilo/hexanos para dar origem a 165 mg de cristais brancos. p.f. 107-108,5°C.

Análise elementar:

Teóricos: C, 68,12; H, 8,70; N, 3,45

Encontrados: C, 67,85; H, 8,67; N, 3,41.

EXEMPLO 2

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-trifluoroacetil -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromohidreto.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 10 ml. de THF, e a mistura foi arrefecida até -78°C. adicionando-se em seguida 2,2 ml de n-butillítio (1,6 M em hexano). A mistura da reacção foi agitada a -78°C. durante 40 minutos. Adicionou-se trifluoroacetato de etilo (0,42 ml; 3,5 mmole) e deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente sendo em seguida vertida para água, o pH ajustado para 12, e a mistura extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 1,1 g de um resíduo.

O resíduo foi purificado sobre uma coluna de gel de sílica que foi eluída usando uma mistura 3:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. Fracções contendo o produto impuro foram combinadas para dar origem a 240 mg de uma mistura que foi posteriormente purificada por tratamento numa

coluna de gel de sílica. As fracções apropriadas obtidas a partir desta segunda purificação cromatográfica foram combinadas com as fracções puras da primeira purificação cromatográfica para se obter 240 mg de produto. O produto foi convertido no sal bromohidreto e o sal foi recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo e hexano para dar origem a 150 mg do composto do título sob a forma de um sólido escuro, p.f. 142-144°C.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 52,95; H, 6,17; N, 3,43;

Encontrados: C, 53,19; H, 6,08; N, 3,35.

EXEMPLO 3

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-propionil -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal oxalato.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (8,5 g; 27,4 mmole) foi dissolvido em 80 ml de THF e arrefecido até -78°C. adicionando-se em seguida 25,7 ml de n-butillítio (1,6 M em hexano). A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora e em seguida adicionaram-se 2,4 ml (32,9 mmole) de propionaldeído. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente sendo então vertida para água, e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 9,1 g de um óleo amarelo.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluido com uma mistura de 3% de metanol em cloreto de metileno contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 6,5 g (82%) de 2-di-n-propilamino-8-(1'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno sob a forma de um óleo transparente.

O produto anterior foi dissolvido em 250 ml de cloreto de metileno, e 17,0 g (78,7 mmole) de clorocromato de piridínio (PCC) foram adicionados juntamente com 30 g de crivos moleculares 4A. A mistura foi agitada durante três horas à temperatura ambiente e em seguida foram adicionados 250 ml de éter e Celite. A mistura foi vertida para um coluna de gel de sílica reduzida e eluida com éter. Adicionou-se metanol para dissolver o produto lamacento castanho que tinha precipitado após a adição de éter à reacção. Este material foi adicionado à coluna e foi eluido com 10% de metanol em cloreto de metileno. O eluente foi concentrado para dar origem a um óleo castanho o qual foi posteriormente purificado por cromatografia de coluna utilizando hexanos:éter 2:1 e em seguida éter puro como solvente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas para dar origem a 4,7 g do produto. O sal oxalato de 2,5 g deste material foi formado e recristalizado três vezes a partir de etanol/éter para dar origem ao produto sob a forma de um sólido branco. (1,5 g, p.f. 114,5-115°C).

Análise Elementar:

Teóricos: C, 66,82; H, 8,29; N, 3,71;

Encontrados: C, 67,07; H, 8,20; N, 4,00.

EXEMPLO 4

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-butanoil -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromohidreto.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,0 g; 16,1 mmole) foi dissolvido em 50 ml de THF, e a mistura foi arrefecida até -78°C. e em seguida foram adicionados 21,0 ml de n-butillítio (0,92 M em hexano). A mistura foi agitada durante 30 minutos, e foram adicionados 1,85 ml (21,0 mmole) de

butiraldeído. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite sendo em seguida vertida para água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 6,4 g de um resíduo. O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluido com uma mistura de 2% de metanol em cloreto de metileno contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 4,8 g de 2-di-n-propilamino-8-(1'-hidroxibutil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno sob a forma de um óleo espesso.

O óleo (4,0 g; 13,2 mmole) foi dissolvido em 200 ml de cloreto de metileno e foram adicionados crivos moleculares 4A (30 g). A mistura foi agitada, e foram adicionados 10,0 g (46,2 mmole) de PCC. A agitação foi mantida durante três horas à temperatura ambiente e em seguida a mistura foi vertida para uma camada de gel de sílica e eluida sequencialmente com éter e 3% de metanol em cloreto de metileno contendo um vestígio de hidróxido de amónio para recuperar o produto sob a forma de um óleo castanho.

O óleo foi colocado sobre uma coluna de gel de sílica e foi eluido com uma mistura de 3% de metanol e cloreto de metileno contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para se obter um óleo o qual, quando dissolvido em éter, levou à formação de um precipitado castanho. O precipitado foi removido por filtração, e o filtrado foi evaporado para dar origem a 3,0 g de um óleo castanho claro representando a base livre do composto do título.

Um grama do óleo foi convertido no sal bromohidreto e foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol e de acetato de etilo para dar origem a 0,9 g do composto do título

sob a forma de cristais escuros, p.f. 122-123°C. A seguir a uma segunda recristalização, foram recuperados 750 mg, p.f. 125-126,6°C.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 62,82; H, 8,43; N, 3,66;

Encontrados: C, 63,09; H, 8,22; N, 3,66.

EXEMPLO 5

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(α -metil propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromohidreto.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 10 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 3,5 ml /1,0 M em hexano) de n-butilítio. À mistura resultante após 30 minutos adicionou-se 0,41 ml (3,5 mmole) de isobutirato de metilo; a mistura foi agitada a -10°C durante 30 minutos sendo então vertida para ácido clorídrico aquoso a 10%, lavada com éter, e o pH foi elevado para 10. A mistura foi então extraída com cloreto de metileno, e o extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 0,72 g de um resíduo.

O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluido sequencialmente com uma mistura 4:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio e em seguida com uma mistura 3:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracção apropriadas foram combinadas para dar origem a 190 mg de uma base livre do composto do título.

O composto foi convertido no seu sal bromohidreto e foi recristalizado a partir de acetato de etilo para dar origem a 80 mg do composto do título sob a forma de cristais escuros, p.f. 175-176,5°C.

Análise elementar:

Teóricos: C, 62,82; H, 8,43; N, 3,66;

Encontrados: C, 62,54; H, 8,53; N, 3,44.

EXEMPLO 6

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(β-metilbutiril)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromohidreto.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 10 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 3,5 ml de n-butilítio (1,0 M em hexano). Após 30 minutos, adicionou-se 0,53 ml (3,5 mmole) de isovalerato de etilo, e a mistura foi aquecida até -10°C e mantida durante 30 minutos. A mistura foi então vertida para ácido diluído, lavada com éter, e o pH foi ajustado para 10. A mistura foi extraída com cloreto de metileno, e o extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 0,83 g de um resíduo.

O resíduo foi colocado sobre uma coluna de gel de sílica e foi eluído sequencialmente com uma mistura 4:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio e em seguida com uma mistura 3:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 50 mg da base livre do composto do título.

A base livre foi convertida no sal bromohidreto que foi recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo e hexano para dar origem a 30 mg do composto do título sob a forma de um pó escuro, p.f. 131-132°C.

Análise elementar:

Teóricos: C, 63,63; H, 8,64; N, 3,53;

Encontrados: C, 63,35; H, 8,42; N, 3,83.

EXEMPLO 7

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-dimetilpropionil- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal bromohidreto.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 20 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 4,7 ml de n-butilítio (0,82 M em hexano). A mistura foi agitada durante 30 minutos a -78°C e em seguida adicionou-se 0,56 ml (4,2 mmole) de acetato de metil trimetilo. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente sendo então vertida para água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 1,6 g de um resíduo.

O resíduo foi colocado sobre uma coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura 3:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 140 mg da base livre do composto do título.

A base livre foi convertida no sal bromohidreto e foi recristalizada a partir de metanol/acetato de etilo para dar origem a 80 mg do composto do título, p.f. 157-158°C.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 63,63; H, 8,65; N, 3,53;

Encontrados: C, 63,39; H, 8,46; N, 3,43.

EXEMPLO 8

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-ciclohexanecarbonil- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal oxalato.

Método A:

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 10 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 2,8 ml de n-butillítio (1,27 M em hexano). A mistura foi agitada a -78°C durante 45 minutos e em seguida adicionou-se 0,59 ml (3,5 mmole) de ciclohexanecarboxilato de etilo. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente sendo então vertida para uma solução de ácido clorídrico a 10%. lavada com éter, sendo o pH ajustado para 10 com hidróxido de amónio, e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 0,8 g de um resíduo.

O resíduo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura 3:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 0,36 g do composto do título.

Método B:

Butillítio (1,2 M em hexano, 3,0 ml, 3,5 mmole) foi adicionado a uma solução de

8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g, 3,2 mmole) em THF (10 ml) a -78°C e agitado durante 45 minutos. Adicionou-se ciclohexanecarboxaldeído (0,47 ml, 3,9 mmole). A reacção foi agitada a -78°C durante cinco minutos, aquecida até à temperatura ambiente, vertida para solução de HCl diluída e lavada com éter. A camada aquosa foi tornada básica com NH_4OH e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 1,1 g do produto crú. O produto crú foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml) e foram adicionados crivos moleculares e clorocromato de piridínio (1,4 g, 6,4 mmole). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se metanol (50 ml) e a reacção foi concentrada para proporcionar uma pasta. A pasta foi dissolvida em cloreto de metileno (50 ml) e adicionou-se éter suficiente para dar origem a uma solução turva. Este material foi adicionado a uma camada de gel de sílica e foi eluído com éter.

A camada de gel de sílica foi eluída com 10% de metanol em cloreto de metileno e o eluente foi concentrado para dar origem a um resíduo oleoso. Este material foi triturado com metanol e filtrado através de Celite. Este filtrado foi combinado com a solução de éter referida anteriormente e concentrado. Este material foi dissolvido em cloreto de metileno. Adicionou-se éter até a solução se tornar turva filtrando-se então através de Florisil. O filtrado foi concentrado para dar origem a 560 mg de um óleo que foi purificado por cromatografia luminosa em gel de sílica usando hexano:éter 3:1 contendo um vestígio de NH_4OH como solvente. Fracções apropriadas foram combinadas e concentradas para dar origem a 350 mg do composto desejado. O sal oxalato foi formado e cristalizado a partir de acetato/hexano para dar origem a 370 mg de um sólido branco. p.f. $98,5-100^{\circ}$.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 69,58; H, 8,64; N, 3,25:
Encontrados: C, 69,28; H, 8,87; N, 3,00.

EXEMPLO 9

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-benzoil-1,2,3,4-
-tetrahidronaftaleno, sal tosilato.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 20 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 3,0 ml de n-butillítio (1,6 M em hexano). A mistura foi agitada a -78°C durante uma hora e em seguida adicionou-se 0,5 ml (4,8 mmole) de benzaldeído. A agitação foi mantida durante 15 minutos, e a mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente sendo então vertida para água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 1,4 g de um óleo amarelo.

O óleo foi colocado numa coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura 1:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 0,9 g de 2-di-n-propilamino-8-(α -hidroxiben-zil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

O produto anterior (0,83 g; 2,5 mmole) foi dissolvido em 50 ml de cloreto de metileno, e cerca de 1 g de crivos moleculares foi adicionado seguindo-se 1,9 g (8,6 mmole) de PCC. A mistura foi agitada durante duas horas sendo em seguida diluída com éter e vertida para uma coluna de gel de sílica. A coluna foi eluída com éter e em seguida com uma mistura de 10% de metanol e cloreto de metileno. As fracções foram combinadas, e o resíduo foi dissolvido em metanol e a solução foi filtrada através de uma

camada de Celite. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi colocado numa coluna de Florisil que foi eluida com uma mistura 2:1 de hexano e éter. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 0,5 g da base livre do composto do título.

A base livre foi convertida no sal tosilato o qual foi recristalizado a partir de uma mistura de acetona e éter para dar origem a 125 mg do composto do título sob a forma de um pó branco, p.f. 148,5-149°C.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 70,97; H, 7,35; N, 2,76;

Encontrados: C, 71,18; H, 7,27; N, 2,74.

EXEMPLO 10

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(p-clorobenzoil)- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,2 mmole) foi dissolvido em 10 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 3,5 ml de n-butilítio (1,0 M em hexano). A mistura foi agitada durante uma hora a -78°C adicionando-se em seguida 680 mg (1,5 equivalentes) de 4-clorobenzaldeído em THF. A mistura foi agitada durante 15 minutos a -78°C sendo então deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi vertida para uma solução de 10% de ácido clorídrico aquoso, lavada com éter, o pH foi ajustado para 10 com hidróxido de amónio, e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e evaporado para dar origem a 1,5 g de um resíduo.

O resíduo foi colocado sobre uma coluna de gel de sílica e foi eluído com uma mistura 1:1 de hexano e acetato de etilo contendo um vestígio de hidróxido de amônio. As frações apropriadas foram combinadas para dar origem a 1,3 g de 2-di-n-propilamino-8-(α -metil-4'-clorobenzil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno substancialmente puro.

O produto anterior (3,2 mmole) foi dissolvido em 50 ml de cloreto de metileno, e 30 g de crivos moleculares 4A foram adicionados seguindo-se 1,4 g (6,4 mmole) de PCC. A mistura foi agitada durante uma hora sendo então diluída com éter e vertida através de uma camada de gel de sílica e o gel de sílica foi lavado com éter. O filtrado foi evaporado. O gel de sílica foi lavado com uma mistura de 10% de metanol e cloreto de metileno, e o último filtrado foi evaporado e o resíduo dissolvido em metanol e filtrado duas vezes. Este filtrado foi combinado com o filtrado de éter, e a mistura resultante foi colocada numa coluna de gel de sílica e eluída com uma mistura 2:1 de hexano e éter contendo um vestígio de hidróxido de amônio. As frações apropriadas foram combinadas para dar origem a 0,3 g do composto do título.

ms(FD): m/e = 369.

EXEMPLO 11

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-(o-fluorobenzoil)- -1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, sal de ácido p-toluenessulfônico.

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,0 g; 3,22 mmole) dissolvido em THF (825 ml) foi arrefecido até -78°C e adicionaram-se 2,5 ml de n-butilítio (1,27 M em hexano). Após uma hora, adicionou-se cloreto de o-fluorobenzoilo (0,38 ml, 3,22 mmole). A mistura foi agitada durante 10 minutos a -78°C e

em seguida a mistura da reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de água a -78°C . A reacção foi vertida para solução de HCl diluída e extraída com cloreto de metileno. A camada aquosa foi tornada básica com NaOH e extraída com cloreto de metileno. O extracto básico foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 200 mg de resíduo que por rmn não continha produto. O extracto a partir do material acídico foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 2,0 g de um resíduo. A purificação deste material por cromatografia luminosa em gel de sílica usando éter:hexano 1:1 contendo um vestígio de hidróxido de amónio como solvente proporcionou a base livre do composto do título (340 mg). O sal de 130 mg deste material com ácido p-toluene sulfónico foi preparado e cristalizado a partir de acetato de etilo/éter para proporcionar 118 mg do composto do título. p.f. $107-109^{\circ}\text{C}$.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 68,55; H, 6,90; N, 2,66;

Encontrados: C, 68,41; H, 7,02; N, 2,65.

Exemplo 12

Preparação de oxalato de 2-Di-n-propilamino-8-(metoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Método A:

2-Di-n-propilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,0 g, 16,1 mmole) foi dissolvido em 25 ml de THF e arrefecido até -78°C adicionando-se em seguida 3,22 ml de n-butilítio (1 M em hexano). A mistura foi mantida a -78°C durante 1,5 horas. Esta solução foi transferida por meio de uma cânula para uma solução de metoxiacetato de metilo (7,5 ml, 160 mmol) em THF a -78°C . A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a

noite, vertida para uma solução de NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . O extracto foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 6,8 g de produto crú.

O material foi então colocado numa coluna cromatográfica, e o produto foi eluido usando 4% de metanol em cloreto de metileno contendo um vestígio de hidróxido de amónio. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 1,4 g do composto do título.

O sal de ácido oxálico foi formado e recristalizado três vezes a partir de acetato de etilo para dar origem ao sal sob a forma de um pó branco, p.f. 118°C .

Método B:

a. 2-Di-n-propilamino-8-trimetilestanil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Butillítio (1,2 M em hexano; 2,8 ml; 3,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1 g; 3,22 mmol) em THF (50 ml) a -78°C . Após 1,5 horas, adicionou-se uma solução de cloreto de trimetilestanho (1,3 g, 2,0 mmol) em THF (20 ml). A mistura da reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante a noite à temperatura ambiente, vertida para água, e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem ao produto crú. A purificação por cromatografia usando metanol:cloreto de metileno 1:10 deu origem a 1,2 g do produto desejado o qual foi usado directamente no passo seguinte.

b. 2-Di-n-propilamino-8-metoxiacetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Dicloreto de bis-trifenilfosfina paládio (120 mg) foi adicionado a uma solução de 2-dipropilamino-8-trimetilestanil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (500 mg, 1,27 mmol) em benzeno (20 ml). Adicionou-se cloreto de metoxiacetilo (1,5 ml; 1,77 g; 16,5 mmol). A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sendo então aquecida até refluxo durante 5 horas. A mistura da reacção foi vertida para água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco (MgSO_4) e concentrado para dar origem a 800 mg do produto crú. Purificação por cromatografia usando metanol:cloreto de metileno 1:10 como solvente deu origem a 380 mg de 2-di-n-propilamino-8-metoxiacetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

EXEMPLO 13

Preparação de 2-Di-n-propilamino-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

Método A:

Uma solução de n-butillítio (1,6 M em hexano, 15,1 ml, 24,2 mmole) foi adicionada a uma solução de 8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,0 g, 16,1 mmole) em THF (50 ml) a -78°C e a reacção foi agitada a -78°C durante uma hora. Dióxido de carbono gasoso foi feito borbulhar através da reacção a -78°C até se dissipar a cor violeta escuro que se forma. Adicionou-se metillítio (1,4 M em éter, 23 ml). A reacção foi agitada a -78°C durante 30 minutos e aquecida até à temperatura ambiente. A reacção foi agitada durante dez minutos adicionais à temperatura ambiente e nessa altura a cor rosa tinha

desaparecido. Acrescentaram-se 10 ml adicionais de solução de metillítio e a reacção recuperou de novo a sua cor rosa. Após 15 minutos, a cor rosa desapareceu e foram acrescentados 10 ml adicionais da solução de metillítio. A reacção foi vertida para gelo, tornada acídica com ácido clorídrico e extraída com éter. A camada aquosa foi tornada básica e extraída com cloreto de metileno. Os extractos básicos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados para dar origem a 3,8 g de produto crú. Purificação por cromatografia luminosa em gel de sílica usando hexano:éter 2:1 contendo vestígio de hidróxido de amónio proporcionou a base livre do composto do título sob a forma de um óleo amarelo (2,7 g, 61%).

O sal maleato foi preparado e cristalizado a partir de metanol/acetato de etilo/hexano para dar origem ao sal maleato. p.f. 115-116°.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 67,84; H, 8,04; N, 3,60;

Encontrados: C, 68,07; H, 8,02; N, 3,55.

Alternativamente, pode ser preparado o sal clorohidreto. Cristalização a partir de etanol/éter proporcionou o sal clorohidreto sob a forma de cristais incolores. p.f. 124-125°C.

Análise Elementar:

Teóricos: C, 69,77; H, 9,11; N, 4,52;

Encontrados: C, 69,91; H, 9,20; N, 4,53.

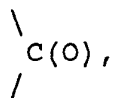
Método B:

n-Butillítio (1,6 M em hexano, 60,5 ml, 96,8 mmole) foi adicionado a uma solução de

8-bromo-2-di-n-propilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (20,0 g, 64,5 mmole) em THF 8200 ml) a -78°C e a reacção foi agitada a -78°C durante uma hora. Adicionou-se acetaldeído (4,3 ml, 77,4 mmole) e deixou-se a reacção aquecer até à temperatura ambiente. A reacção foi vertida para água, tornada básica com hidróxido de amónio e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar origem a 21,4 g de um óleo amarelo.

A uma solução deste óleo amarelo em cloreto de metileno (800 ml) foram adicionados crivos moleculares 4 Angstrom (30 g) e clorocromato de piridínio (27,8 g, 129 mmole). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 1/2 horas. Adicionou-se metanol e a reacção foi filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia sobre Florisil usando hexano:éter 2:1 como solvente. As fracções apropriadas foram combinadas para dar origem a 6,8 g do produto desejado. Os sólidos provenientes da filtração através de Celite foram suspensos em 10% de metanol em cloreto de metileno e purificados por cromatografia de coluna de Florisil usando 10% de metanol em cloreto de metileno como solvente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas para dar origem a um resíduo que foi misturado com um pequeno volume de cloreto de metileno. Adicionou-se éter a esta solução até o material se tornar ligeiramente turvo. A solução foi adicionada a uma camada de gel de sílica e eluída com éter. Este material foi combinado com o produto a partir do filtrado original e concentrado para dar origem a metilcetona sob a forma de um óleo castanho claro. (9,9 g).

Tal como foi indicado anteriormente, os compostos (Fórmula I) deste invento, especialmente aqueles em que A é



possuem afinidade de ligação para o receptor de 5-HT_{1A}. Assim, uma outra apresentação do presente invento consiste num método para obter acção agonista nos receptores de 5-HT_{1A} que compreende a administração a um mamífero dela necessitado de uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto do invento.

A expressão "quantidade farmacêuticamente eficaz", tal como é aqui usada, representa uma quantidade de um composto do invento que é capaz de se ligar aos receptores 1A da serotonina. A dose específica de composto administrada de acordo com este invento irá, evidentemente, ser determinada pelas circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração, e a condição a ser tratada. Uma dose diária típica irá conter em geral de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg do composto activo deste invento. Doses diárias preferidas irão geralmente variar entre cerca de 0,05 e cerca de 10 mg/kg, e idealmente de cerca de 0,1 a cerca de 5 mg/kg.

Os compostos podem ser administrados por uma série de vias, incluindo a via oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Um aspecto especial dos compostos deste invento consiste no facto deles serem extremamente selectivos na sua acção agonista nos receptores 1A da serotonina em relação a outros receptores da serotonina.

Verificou-se que uma série de funções fisiológicas se encontravam submetidas à influencia dos sistemas neuronais serotoninérgicos do cérebro. Como tal, pensa-se que os compostos deste invento têm a capacidade de tratar, em mamíferos, uma série

de estados ou perturbações mediados por 5-HT tais como perturbações sexuais, perturbações do apetite, depressão, alcoolismo, dor, demencia senil, ansiedade, e fumo de cigarro. Assim, o presente invento proporciona também métodos para o tratamento das perturbações atrás referidas com taxas indicadas anteriormente para a acção agonista em mamíferos nos receptores de 5-HT.

A experimentação que se segue foi conduzida para demonstrar a capacidade dos compostos do presente invento para efectuarem uma acção agonista nos receptores 1A da serotonina. O processo geral é indicado em Wong et al., J. Neural Transm. 71:207-218 (1988).

Ratos Sprague-Dawley machos (110-150 g) fornecidos por Harlan Industries (Cumberland, IN) foram alimentados com Purina Chow ad libitum durante pelo menos 3 dias antes de serem utilizados nestes estudos. Os ratos foram mortos por decapitação. Os cérebros foram removidos rapidamente, e os cortex cerebrais foram dissecados a 4°C.

Os tecidos cerebrais foram homogeneizados em sucrose 0,32 M. Após centrifugação a 1.000 x g durante 10 minutos e em seguida a 17.000 x g durante 20 minutos, sedimentou uma fracção sinaptosomal crua. A pílula foi suspensa em 100 vol de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, incubada a 37°C durante 10 minutos, e centrifugada a 50.000 x g durante 10 minutos. O processo foi repetido e a pílula final foi suspensa em Tris-HCl 50 mM arrefecido pelo gelo. Pelo método de ligação do radioligando, sítios especificamente marcados por 8-hidroxi-2-dipropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno tritiado (³H-8-OH-DPAT) foram identificados como receptores de 5-HT_{1A}.

A ligação de (^3H -8-OH-DPAT) foi realizada de acordo com o método descrito previamente [Wong et al., J. Neural Transm. 64:251-269 (1985)]. Resumidamente, membranas sinaptosomais isoladas do cortex cerebral foram incubadas a 37°C durante 10 minutos em 2 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4; pargilina 10 μM ; ácido ascórbico 0,6 mM; ^3H -8-OH-DPAT 0,4 nM; e de 1 a 1.000 nM de composto do teste. A ligação foi terminada filtrando amostras sob pressão reduzida através de filtros de fibra de vidro (GFB). Os filtros foram lavados duas vezes com 5 ml de tampão arrefecido pelo gelo e colocados em frascos de cintilação com 10 ml de líquido de cintilação PCS (Amersham/Searle). A radioatividade foi medida com um espectrómetro de cintilação líquida. 8-OH-DPAT não marcado a 10 μM foi também incluído em amostras separadas para estabelecer ligação não específica. A ligação específica de ^3H -8-OH-DPAT é definida como a diferença da radioatividade fixada na ausência e na presença de 10 μM de 8-OH-DPAT não marcado.

Os resultados da avaliação de vários compostos do presente invento são indicados mais abaixo no Quadro I. No Quadro I, a primeira coluna proporciona Número do Exemplo do composto avaliado; as 7 colunas seguintes identificam a estrutura do composto avaliado quando considerado com a fórmula indicada no cabeçalho; a coluna a seguir identifica a forma salina do composto avaliado; e a coluna final proporciona a quantidade do composto do teste expressa em concentração nanomolar requerida para inibir a ligação de ^3H -8-OH-DPAT em 50%, e é indicada no quadro I como IC_{50} .

Quadro I

LIGAÇÃO EM 5HT_{1a} IN VITRO

Composto do								IC ₅₀ (nM)
Exemplo No.	R	R ₁	A	R ₂	R ₃	X	Forma Salina	5HT _{1a}
1	Pr	Pr	CO	n-butilo	H	CH ₂	oxalato	2,2
2	Pr	Pr	CO	CF ₃	H	CH ₂	bromohidreto	29
3	Pr	Pr	CO	n-etilo	H	CH ₂	oxalato	0,8
4	Pr	Pr	CO	n-propilo	H	CH ₂	bromohidreto	3
5	Pr	Pr	CO	isoprilo	H	CH ₂	bromohidreto	0,4
6	Pr	Pr	CO	isobutilo	H	CH ₂	bromohidreto	0,4
7	Pr	Pr	CO	t-butilo	H	CH ₂	bromohidreto	9
8	Pr	Pr	CO	ciclohexilo	H	CH ₂	oxalato	0,5
9	Pr	Pr	CO	fenilo	H	CH ₂	tosilato	3,7
11	Pr	Pr	CO	o-F-fenilo	H	CH ₂	tosilato	0,8
12	Pr	Pr	CO	metoximetilo	H	CH ₂	oxalato	5,8
13	Pr	Pr	CO	metilo	H	CH ₂	clorohidreto	0,8

Os compostos deste invento são de preferência formulados antes da administração. Assim, uma outra apresentação do presente invento consiste na formulação farmacêutica compreendendo um composto do invento e um veículo, diluente ou excipientes farmacêuticamente aceitável para esse fim.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por processos conhecidos usando ingredientes bem conhecidos e

rapidamente disponíveis. Ao produzir as composições do presente invento, o ingrediente activo irá ser usualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou incluído num veículo que se pode apresentar sob a forma de uma cápsula, saquinho, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve de diluente, ele pode ser um material sólido, semisólido ou líquido que actua como veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Assim, a composição pode apresentar-se sob a forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquinhos, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), unguentos contendo, por exemplo até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina mole ou dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis, pós embalados de uma forma estéril, etc.

Exemplos de veículos, excipientes e diluentes apropriados são lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope de água, metil celulose, hidroxibenzoatos de metilo, hidroxibenzoatos de propilo, talco, estearato de magnésio, e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes de lubrificação, agentes de humedificação, agentes de emulsificação, agentes de suspensão, agentes de preservação, agentes aromatizantes, etc. As composições do invento podem ser formuladas de modo a proporcionarem libertação rápida, constante ou retardada do ingrediente activo após administração ao doente utilizando processos bem conhecidos na técnica.

As composições são formuladas de preferência sob a forma de unidade de dosagem, contendo geralmente cada dose de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg, e de preferência de cerca de 1 a cerca de 250 mg, do ingrediente activo. A expressão "unidade de

dosagem" refere-se a unidades fisicamente descontínuas apropriadas como dosagens unitárias para o ser humano ou outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêuticamente apropriado.

Os exemplos de formulação que se seguem são apenas ilustrativos e não pretendem limitar de qualquer modo o âmbito do invento.

Formulação 1

Cápsulas de gelatina dura são preparadas usando os ingredientes que se seguem:

	Quantidade <u>(mg/cápsula)</u>
clorohidreto de 2-di-n-propilamino-8-acetil- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	250
amido, seco	200
estearato de magnésio	10

Total	460 mg

Os ingredientes anteriores são misturados e introduzidos em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.

Formulação 2

É preparado um comprimido usando os ingredientes que se seguem:

	Quantidade <u>(mg/cápsula)</u>
clorohidreto de 2-di-n-propilamino-8-propionil- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	250
celulose, microcristalina	400
dióxido de silício, fumado	10
ácido esteárico	5

Total	665 mg

Os componentes são misturados e prensados para formar comprimidos pesando cada um 665 mg.

Formulação 3

Uma solução em aerosol é preparada contendo os componentes que se seguem:

	<u>Peso %</u>
diclorohidreto de 2-diisopropilamino-8-(p-clorobenzoil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	0,25
etanol	29,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70,00

Total	100,00

O composto activo é misturado com etanol e a mistura é adicionada a uma porção do propulsor 22, arrefecido até -30°C e transferido para um dispositivo de enchimento. A quantidade requerida é então fornecida a um recipiente de aço inoxidável com a porção restante de propulsor. As unidades valvulares são então introduzidas no recipiente.

Formulação 4

Comprimidos, contendo cada 60 mg de ingrediente activo, são produzidos como se segue:

maleato de 2-metiletilamino-8- (α,α -dimetilpropionil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	60 mg
amido	45 mg
celulose microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4 mg
amido de carboximetilo de sódio	4,5 mg
estearato de magnésio	0,5 mg
talco	1 mg

Total	150 mg

O ingrediente activo, amido e celulose são feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 45 e misturados completamente. A solução aquosa contendo polivinilpirrolidona é misturada com o pó resultante, e a mistura é então feita passar através de um crivo U.S. de malha No. 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50°C e feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 18. O amido de carboximetilo de sódio, o estearato de magnésio e talco, previamente feitos passar por um crivo U.S. de malha No. 60, são então adicionados aos grânulos os

quais, após mistura, são prensados numa máquina para fazer comprimidos para proporcionar comprimidos pesando cada 150 mg.

Formulação 5

Cápsulas, contendo cada 80 mg de ingrediente activo, são produzidas como se segue:

clorohidreto de 2-propilamino-8-ciclohexanecarbonil- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	80 mg
amido	59 mg
celulose microcristalina	59 mg
estearato de magnésio	2 mg

Total	200 mg

O ingrediente activo, celulose, amido, e estearato de magnésio são misturados, feitos passar através de um crivo U.S. de malha No. 45, e introduzidos em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 200 mg.

Formulação 6

Supositórios contendo cada 225 mg de ingrediente activo, são produzidos como se segue:

clorohidreto de 2-di-n-propilamino-8-metoxiacetil- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	225 mg
glicéridos de ácido gordo saturado	2.000 mg

Total	2.225 mg

O ingrediente activo é feito passar através de um crivo U.S. de malha No. 60 e suspenso nos glicéridos de ácido gordo saturado previamente fundido usando a menor quantidade de calor possível. A mistura é então vertida para um molde de supositório com uma capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.

Formulação 7

Suspensões, contendo cada 50 mg de ingrediente activo por dose de 5 ml, são produzidas como se segue:

clorohidreto de 2-dialilamino-8-trifluoroacetil- 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	50 mg
celulose carboximetilica de sódio	50 mg
xarope	1,25 ml
solução de ácido benzoico	0,10 ml
aroma	q.v.
cor	q.v.
água purificada até total de	5 ml

O ingrediente activo é feito passar através de um crivo U.S. de malha No. 45 e misturado com a celulose carboximetilica de sódio e xarope para formar uma pasta macia. A solução de ácido benzoico, aroma e cor são diluidos com uma porção da água e adicionados, com agitação. Adiciona-se então água suficiente para produzir o volume requerido.

Formulação 8

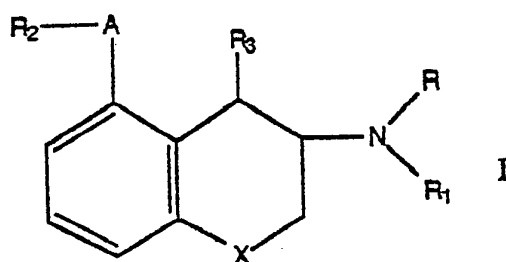
Uma formulação intravenosa pode ser preparada como se segue:

clorohidreto de	
2-dietilamino-8-fenilacetil-	
1,2,3,4-tetrahidronaftaleno	100 mg
solução salina isotónica	1.000 ml

A solução dos ingredientes atrás referidos é geralmente administrada intravenosamente numa taxa de 1 ml por minuto a um indivíduo sofrendo de depressão.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto da fórmula



em que R é C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo ou ciclopropilmetilo;
R₃ é hidrogénio; ou

R e R₃ tomados em conjunto são um grupo divalente da fórmula
-CH₂CH₂CH₂-;

R₁ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ alquenilo, ciclopropilmetilo, aril(C₁-C₄ alquilo), -COR₄, -(CH₂)_nS(C₁-C₄ alquilo) ou
-(CH₂)_nCONR₅R₆;

n é um número inteiro de 1 a 4;

R₄ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, ou fenilo;

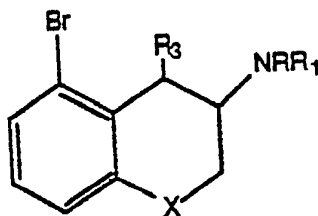
R_5 e R_6 são independentemente hidrogênio, C_1-C_4 alquilo, ou C_3-C_7 cicloalquilo com a condição de que quando um de entre R_5 ou R_6 é cicloalquilo o outro é hidrogênio;

X é $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $\begin{smallmatrix} \diagup \\ SO \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, ou $\begin{smallmatrix} \diagup \\ SO_2 \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

A é $\begin{smallmatrix} \diagup \\ C(O) \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

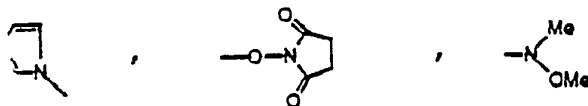
e R_2 é C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alquilo substituído, C_2-C_4 alquenilo, arilo, arilo substituído, aril (C_1-C_4 alquilo), aril (C_1-C_4 alquilo) substituído, metilo substituído com C_3-C_7 cicloalquilo, ou C_3-C_7 cicloalquilo;

caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula



em que R , R_1 e X são tal como foram anteriormente definidos

A) com um composto da fórmula R_2COZ em que R_2 é tal como é aqui definido e Z é halo, alcoxi, hidroxí, ariloxi, $-S-(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-OCO_2R'$,



na presença de *n*-butillítio, ou

B) com um composto da fórmula $R_2C(O)H$ em que R_2 é tal como é anteriormente definido na presença de *n*-butillítio seguindo-se oxidação do produto resultante.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por R_2 e R_3 tomados em conjunto serem um grupo divalente da fórmula $-CH_2CH_2CH_2-$.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por X ser $-CH_2-$.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R_2 ser C_1-C_8 alquilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R_2 ser C_1-C_5 alquilo.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R e R_1 serem ambos C_1-C_4 alquilo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R e R_1 serem ambos *n*-propilo.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, caracterizado por R_2 ser t-butilo.

9ª. - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, em que R_2 é isopropilo.

Lisboa, 12 de Agosto de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA