

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.084

REQUERENTE: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC., norte-ame-
ricana, com sede em 2110 East Galbraith
Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados Unidos
da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novas 8-sulfa-
milmetileno-2-amino-tetralinas"

INVENTORES: Marcel Hibert,
Margaret A. Petty,
C. Richard Jones,

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

EP, 21 de Março de 1990, sob o N.º.: 90 400 781.2

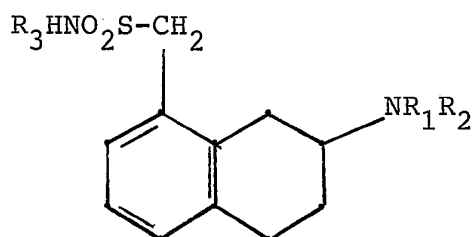
MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS

8-SULFAMILMETILENO-2-AMINO-TETRALINAS"

A presente invenção refere-se a novas 8-substituído-2-amino-tetralinas, aos processos para a sua preparação e à sua utilização para o tratamento da enxaqueca.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral



I

na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C_1-C_7 e R_3 representa um grupo alquilo inferior C_1-C_7 e aos seus enantiômeros e suas misturas e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

A designação alquilo inferior engloba os radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada e ciclizados que têm até 7 átomos de carbono incluindo o grupo ciclo-hexilmetilo, de preferência os grupos propilo, metilo, etilo e butilo. Os sais farmacologicamente aceitáveis englobam aqueles que são normalmente utilizados para as composições farmacêuticas, particularmente os sais derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo,

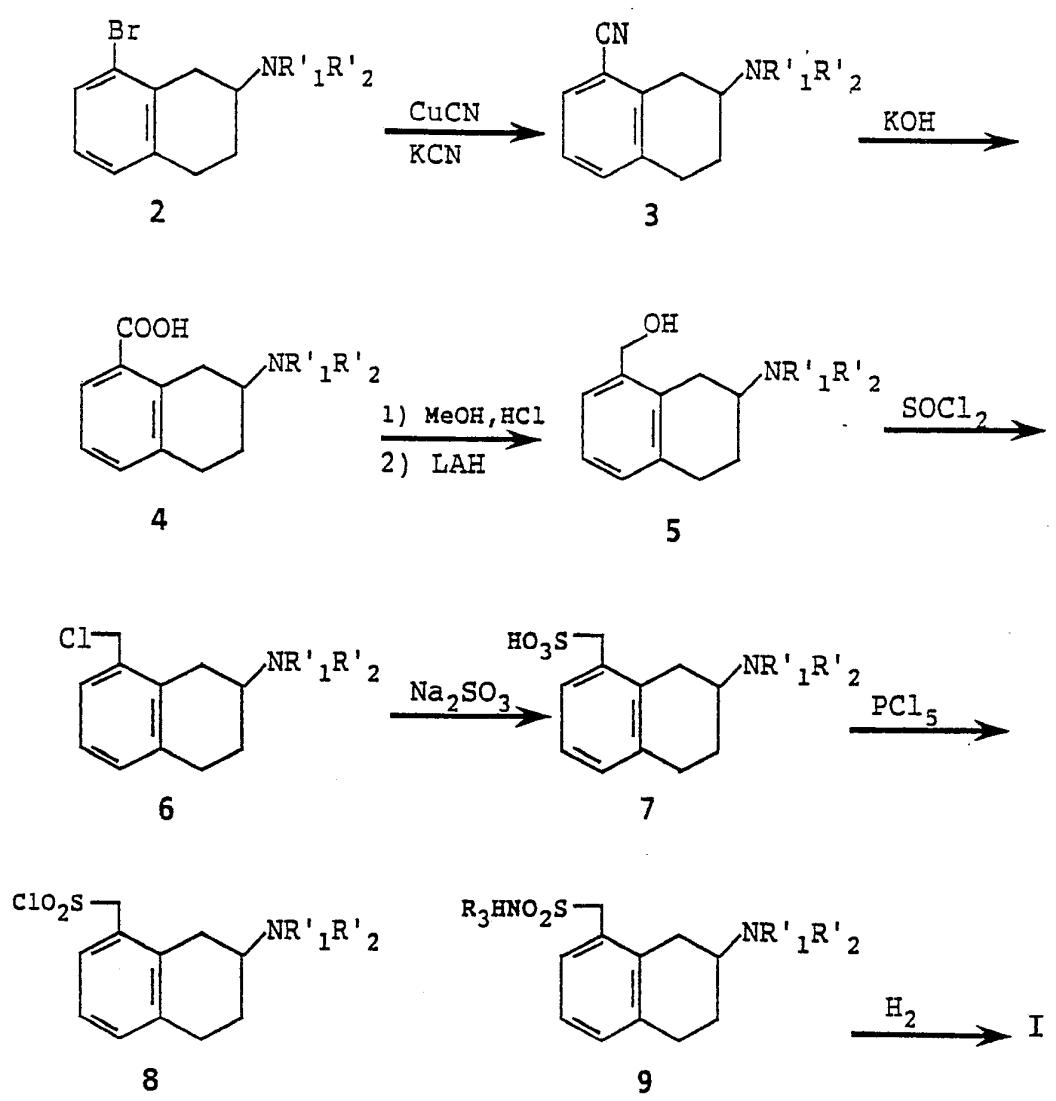
os cloridratos, bromidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, formatos, mesilatos, citratos, benzoatos, fumaratos, maleatos, e por exemplo, os sais do ácido p-tolueno-sulfônico.

A separação dos isômeros ópticos pode ser conseguida recorrendo a técnicas tais como a destilação fraccionada, métodos cromatográficos e preferencialmente recorrendo á cristalização enantio-selectiva utilizando ácidos opticamente puros, tais como o ácido(+) ou (-) binaftil-fosfônico. Tipicamente dissolve-se a amina e o ácido binaftil-fosfônico opticamente puro em acetona ou em isopropanol tépido e mantém-se a uma temperatura compreendida entre 4° e 25°C até se observar a cristalização de um dos dois sais diastereoméricos. Separa-se o sólido e recristaliza-se e depois recupera-se a amina livre opticamente activa por extracção com éter a partir de uma solução aquosa de carbonato de potássio. O outro enantiómero é recuperado a partir dos licores-mãe, alcalinizado e recristalizado com o outro enantiómero do ácido binaftil-fosfônico.

Na sua aplicação final é preferível utilizar os compostos no seu estado enantiomérico puro em vez de utilizar as suas misturas embora essas misturas sejam também utilizáveis, mas para doses maiores, dependendo a correspondente distribuição na mistura.

De um modo geral, é possível preparar os compostos da presente invenção recorrendo a procedimentos normalizados conhecidos na especialidade. Em termos práticos, é possível realizar as preparações destes compostos convenientemente recorrendo ao seguinte esquema de reacção:

Esquema de Reacção A



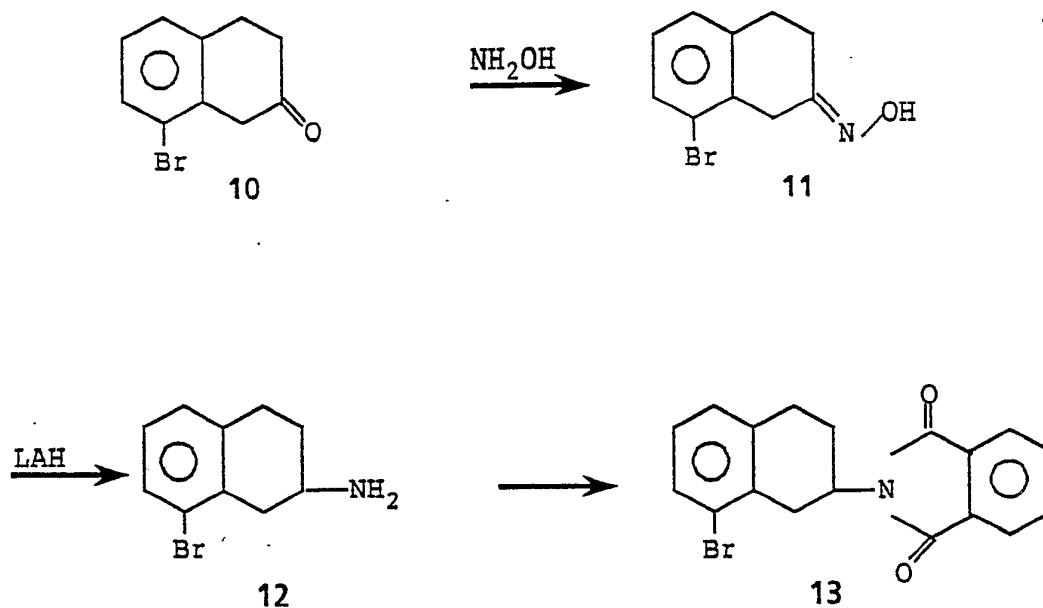
em que R_1 , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e R'_1 e R'_2 representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_7 ou um grupo protector de amino removível, de preferência um grupo benzilo ou, considerados em conjunto, formam um grupo protector de ftalamido (removido por tratamento com hidrazina).

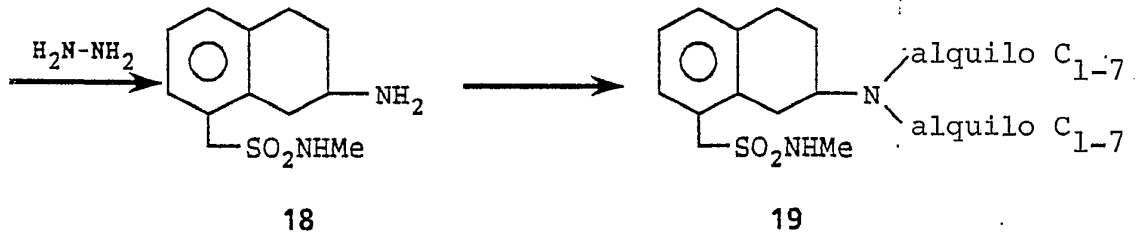
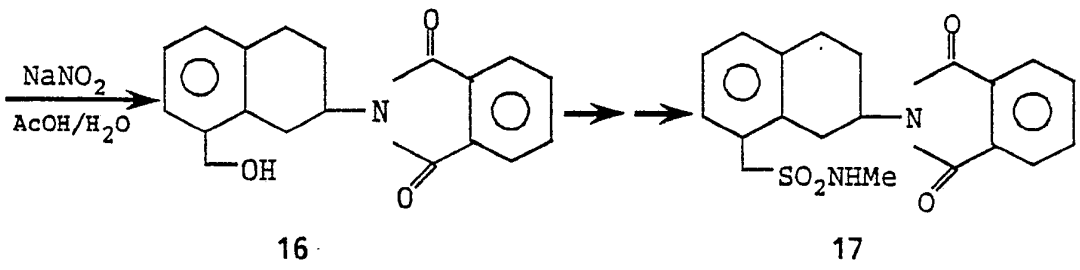
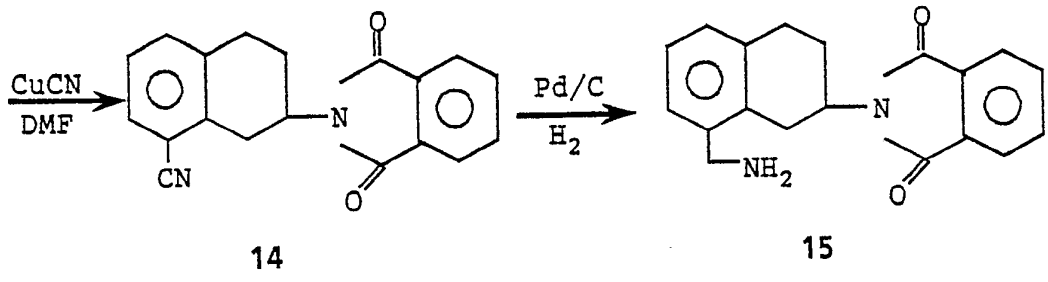
Inicia-se a síntese fazendo reagir 8-bromo-2- $R'_1R'_2$ -aminotetralinas com cianeto de cobre para se obter as correspondentes 8-ciano-aminotetralinas, efectuando-se a referida reacção através de sucessivas reacções normalizadas de substituição nucleofílica bem conhecidas na especialidade. Hidrolisam-se os compostos 8-ciano obtidos (3) para se obter os seus ácidos correspondentes (4) por reacção com uma base forte, tal como o hidróxido de potássio e depois esterificam-se e reduzem-se os ácidos resultantes para se obter os álcoois correspondentes (5) utilizando hidreto de alumínio e lítio (LAH). Estes álcoois, após tratamento com cloreto de tionilo, são convertidos no correspondente cloreto de metilo (6), o qual após tratamento com sulfato de sódio dá o correspondente ácido sulfônico (7), o qual após tratamento com pentacloreto fosforoso dá o cloreto de sulfonylo (8). Trata-se o cloreto de sulfonylo com a amina adequada para se obter a sulfonamida (9). No caso de existirem quaisquer grupos N-protectores (por exemplo, o grupo benzilo) no grupo amina da posição 2, então esses grupos são facilmente removidos mediante técnicas de hidrogenação convencionais para dar os desejados compostos de fórmula geral I. Nos casos em que se pretender preparar compostos em que R_1 e R_2 representem, cada um, um grupo alquilo C_1-C_7 , por exemplo, di- n -propilamino, é preferível fazer a alquilação da amina livre (a seguir à remoção dos grupos protectores R'_1 e R'_2) utilizando um halogeneto de alquilo, de prefe-

rência um iodeto de alquilo em meio básico. Como é evidente, é bem claro que nos casos em que se pretender preparar um composto de grupo dialquil-amino na posição 2 (isto é, R_1 e R_2 representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_7), então também pode ser conveniente partir de compostos de fórmula geral (2) na qual R'_1 e R'_2 representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_7 . Nos casos em que se pretender preparar compostos em que um dos símbolos R_1 e R_2 represente o átomo de hidrogênio, então é preferível utilizar o processo do esquema de reação anterior em que R'_1 representa um grupo protector e R_2 representa o grupo alquilo C_1-C_7 pretendido. As reações anteriores são reações normalizadas muito familiares aos especialistas na matéria, encontrando-se as condições de reação especificamente ilustradas nos exemplos específicos adiante descritos pormenorizadamente.

Em alternativa, é possível sintetizar esses compostos recorrendo aos procedimentos indicados no esquema de reação seguinte:

Esquema de Reação B:





O esquema de reacção B representa essencialmente uma série de reacções bem conhecidas na especialidade em que um composto (10) é convertido na sua oxima, a oxima é reduzida com hidreto de alumínio e lítio (LAH), a amina é protegida mediante conversão no seu derivado ftalamido (13), o átomo de bromo é substituído por um radical ciano por reacção com cianeto cuproso no seio de dimetilformamida, o radical ciano do composto (14) é convertido na sua amina por hidrogenação catalítica (Pd/C), o radical amino-metilo resultante é convertido no correspondente grupo hidroximetilo por reacção com nitrito de sódio em ácido acético e água e, tal como sucede no esquema de reacção A, o radical hidroximetilo é convertido no seu derivado metilsulfonilmetilo (17) após tratamento com hidrazina removendo-se o grupo protector ftalamido para dar o composto desejado (18). Na prática, também é vantajoso utilizar um grupo trifluoroacetamida como grupo protector que pode ser removido recorrendo a procedimentos normalizados. O composto resultante (18) pode ser depois convertido no seu derivado dialquil-amino (por exemplo, no seu derivado di-n-propilo) por reacção com um halogeneto de alquilo adequado (por exemplo, 1-iodo-propano) em meio básico, a temperaturas ligeiramente elevadas.

Os exemplos que se seguem descrevem com pormenor os esquemas de reacção anteriores.

Exemplo 1

2-dimetil-amino-8-ciano-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Sob atmosfera de azoto dissolve-se 2-dimetilamino-8-amino-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (24 mmoles) em ácido sulfúri

co a 33% (120 mmoles) e depois arrefeceu-se até à temperatura de 0°C. Adiciona-se cuidadosamente nitrito de sódio (24 mmoles) em água (5 mmoles) sob agitação à temperatura de 0°C. Decorridos 30 minutos a esta temperatura verte-se a mistura lentamente numa solução de cianeto cuproso (32 mmoles) e de cianeto de sódio (177 mmoles) em água (40 ml) à temperatura de 50°C.

Agita-se a mistura à temperatura de 50°C durante 1 hora sob atmosfera de azoto e depois verte-se em 500 ml de água gelada. Ajusta-se o valor do pH da solução para 10 com hidróxido de sódio 2N. A extracção com diclorometano, a lavagem da fase orgânica com água, a secagem sobre sulfato de sódio e a evaporação até à secura deram o produto impuro desejado. A purificação por cromatografia rápida sobre gel de sílica (utilizando como eluente uma mistura tolueno/metanol) deu o produto puro pretendido.

Exemplo 2

Ácido 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-8-carboxílico

Prepara-se uma solução de 2-dimetilamino-8-ciano-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1 mmole), hidróxido de potássio (2 mmoles) e água (2 mmoles) em etilenoglicol (1 ml) e aquece-se à temperatura de 150°C durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Após o arrefecimento adiciona-se água e extrai-se a fase aquosa com diclorometano, acidifica-se até um valor de pH compreendido entre 1 e 2 com ácido clorídrico 1N e extrai-se novamente com diclorometano. Depois utiliza-se amoníaco (25%) para ajustar o valor do pH da fase aquosa para 5. A seguir evapora-se a água sob vácuo e retoma-se o resíduo sólido com tetra-hidrofurano seco. Filtram-se os sais insolúveis e evapora-se o tetra-hidrofurano

até à secura para se obter o ácido pretendido sob a forma de um óleo.

Exemplo 3

2-dimetilamino-8-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se ácido 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetra-hidronaftil-8-carboxílico (1,1 mmole) em 30 ml de metanol seco. Adiciona-se uma solução saturada de ácido clorídrico em éter (3 ml) e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Evapora-se os dissolventes sob vazio e dissolve-se o resíduo em diclorometano. Sucessivas lavagens com hidróxido de sódio 0,1N seguidas de secagem sobre sulfato de sódio e evaporação dão o produto desejado sob a forma de um óleo incolor.

Exemplo 4

2-dimetilamino-8-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Faz-se uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (0,4 mmole) em éter seco, sob atmosfera de argon. Adiciona-se uma solução de 2-dimetilamino-8-metoxi-carbonil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (0,7 mmole) em éter (1 ml) e depois agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas. Depois adiciona-se uma solução saturada de sulfato de sódio em água. Após agitação durante 30 minutos extrai-se a mistura com acetato de etilo e diclorometano. Após a secagem sobre sulfato de sódio, evapora-se a fase orgânica até à secura. A purificação por cromatografia rápida sobre gel de sílica (cloreto de metileno/metanol) dá o produto puro pretendido sob a forma de um óleo.

Exemplo 5

2-dimetilamino-8-clorometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se cloridrato de 2-dimetilamino-8-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1 mmole) em cloreto de tionilo (5 ml) à temperatura de 0°C e agita-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Evapora-se a mistura até à secura e dissolve-se o resíduo em éter e água. Lava-se a fase aquosa com éter, alcaliniza-se com hidrogenocarbonato de potássio e extrai-se com acetato de etilo. Depois lava-se o extrato orgânico com água, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura para se obter o cloreto pretendido, o qual é utilizado sem purificação adicional.

Exemplo 6

2-dimetilamino-8-sulfinometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Prepara-se uma solução de cloridrato de 2-dimetilamino-8-clorometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (3,0 mmoles) e sulfeto de sódio (3,3 mmoles) em água (15 ml) e aquece-se sob refluxo durante 2 horas. Após arrefecimento e concentração verifica-se a precipitação do produto, que se filtra, se lava com acetona e com éter, se seca sob vazio e se utiliza tal e qual no passo seguinte.

Exemplo 7

2-dimetilamino-8-cloro-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-
-hidronaftaleno

À temperatura de 0°C mistura-se cloridrato de 2-dimetil-amino-8-sulfinometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (2,75 mmoles) e pentaiodeto fosforoso (3,2 mmoles): A adição é exotérmica. Aquece-se a mistura progressivamente e mantém-se à temperatura de 80°C durante 1,5 horas. Elimina-se a maior parte do cloreto de fosforilo por evaporação sob vácuo (16 mmHg). Depois arrefece-se a mistura em banho de gelo e cuidadosamente adiciona-se água ao resíduo oleoso. Depois evapora-se a mistura até à secura sob vácuo e utiliza-se o produto obtido tal e qual no passo seguinte.

Exemplo 8

N-metil-2-dimetilamino-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Adiciona-se 2-dimetilamino-8-cloro-sulfinometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (cerca de 2,7 mmoles) em tetra-hidrofurano seco a um excesso de metilamina em tetra-hidrofurano seco, sob agitação à temperatura de -20°C. Precipita um sólido e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas. Após a evaporação até à secura dissolve-se o sólido impuro em água e em cloreto de metileno. Lava-se a fase orgânica com uma solução de hidróxido de amónio a 5% e com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura. Purifica-se o óleo impuro obtido por cromatografia rápida sobre gel de sílica (eluente: um gradiente de metanol em cloreto de metileno). Prepara-se o cloridrato da base livre pura em uma mistura de ácido clorídrico/isopropanol e recristaliza-se em uma mistura de metanol/acetato de etilo/éter.

Exemplo 9

8-bromo-2-tetralona, oxima

Dissolve-se 8-bromo-2-tetralona (10 mmoles) em clorofórmio. Adiciona-se uma solução de cloridrato de oxima (12 mmoles) em água. Agita-se a mistura vigorosamente durante 12 horas. Recupera-se a fase orgânica, lava-se com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio a 10% e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois evapora-se até à secura para se obter o produto pretendido.

Exemplo 10

2-amino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Prepara-se uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (3 mmoles) em éter sob atmosfera de argon. Gota a gota, adiciona-se uma solução da oxima de 8-bromo-2-tetralona (10 mmoles) em éter, sob agitação à temperatura de 0°C. Decorridas 5 horas à temperatura ambiente, adiciona-se uma quantidade mínima de uma solução saturada de sulfato de sódio em água. Adicionou-se sulfato de sódio seco e extrai-se o resíduo sólido com acetato de etilo. Extrai-se a amina com ácido clorídrico a 10%, alcaliniza-se com uma solução de hidróxido de sódio a 10% e extrai-se com diclorometano. A secagem sobre sulfato de sódio e a evaporação dão a amina pura pretendida.

Exemplo 11

2-ftalimido-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se 2-amino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (10 mmoles) em diclorometano (50 ml) com trietilamina (25 mmoles) à temperatura de 0°C. Lentamente, adiciona-se uma solução de cloreto de dicloroftalilo (10 mmoles) em diclorometano (30 ml) sob agitação rápida. Agita-se a mistura à temperatura de 0°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 3 horas. Adiciona-se éter em excesso e filtra-se o precipitado sólido. Lava-se a fase orgânica com uma solução de hidróxido de sódio a 5%, com ácido clorídrico a 5% e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura para se obter o composto pretendido.

Exemplo 12

2-ftalimido-8-ciano-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Prepara-se uma solução de 2-ftalimido-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (1 mmole) e de cianeto cuproso (1,2 mmoles) em dimetilformamida e submete-se a refluxo durante 6 horas. Verte-se a mistura castanha quente resultante numa solução de cloreto férrico hidratado e de ácido clorídrico concentrado em água. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos para se decompor o complexo. Adiciona-se água em excesso e extrai-se a mistura com tolueno e éter. Lava-se a fase orgânica com água, com uma solução de carbonato de potássio a 10% e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Purifica-se o produto impuro por cromatografia rápida (utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo/diclorometano).

Exemplo 13

2-ftalimido-8-aminometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se 2-ftalimido-8-ciano-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (8 mmoles) em etanol. Adiciona-se bissulfito de metilo (8 mmoles) e paládio sobre carvão a 10% (50 mg). A hidrogenação à pressão atmosférica dá a amina em epígrafe sob a forma do sal metano-sulfonato.

Exemplo 14

2-ftalimido-8-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se 2-ftalimido-8-aminometil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (8 mmoles) em ácido acético diluído. Adiciona-se uma solução de nitrito de sódio (8,5 mmoles) em água. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas e extrai-se com éter. Lava-se a fase orgânica com ácido clorídrico a 5%, com uma solução de hidróxido de sódio a 5% e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Purifica-se o álcool pretendido por cromatografia rápida (utilizando como eluente acetato de etilo/diclorometano) obtendo-se um produto puro sob a forma de um óleo incolor.

Exemplo 15

2-ftalimido-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-
-hidronaftaleno

Recorrendo a um procedimento essencialmente idêntico aos

dos Exemplos 5 a 8 mas utilizando o 2-ftalimido-8-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno em vez do 2-dimetilamino-8-hidroximetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno prepara-se o composto em epígrafe.

Exemplo 16

2-amino-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Dissolve-se 2-ftalimido-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno em acetato de etilo. Adiciona-se hidrato de hidrazina (1,05 equivalentes) e mantém-se a mistura sob refluxo durante 3 horas. Evapora-se o dissolvente e dissolve-se o sólido impuro em metanol (20 ml). Adiciona-se ácido clorídrico concentrado (1 ml) e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a evaporação até à secura dissolve-se o resíduo sólido em água e em acetato de etilo. Lava-se a fase aquosa com acetato de etilo, alcaliniza-se com uma solução de hidróxido de sódio a 5% e extrai-se com diclorometano. Lava-se a fase orgânica com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura para se obter a amina pretendida sob a forma de um óleo. A purificação por cromatografia rápida (utilizando como eluente uma mistura de metanol/acetato de etilo) e a recristalização do cloridrato em uma mistura de isopropanol/acetato de etilo/éter dá o composto em epígrafe puro.

Exemplo 17

2-(N,N-metil-benzilamino)-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno

Recorrendo a um procedimento praticamente idêntico aos dos Exemplos 1 a 8 mas utilizando 2-[N,N-metil-benzilamino]-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (10 mmoles) em vez de 2-dimetilamino-8-bromo-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno prepara-se o composto em epígrafe.

Exemplo 18

2-metilamino-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-
-hidronaftaleno

Dissolve-se 2-(N,N-metil-benzilamino)-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-tetra-hidroftaleno (10 mmoles) em etanol conjuntamente com ácido metano-sulfônico (10 mmoles). Hidrogena-se a mistura à pressão atmosférica para se obter o composto em epígrafe sob a forma de sal metano-sulfônico.

Exemplo 19

2-(N',N'-dipropilamino)-8-metilamino-sulfonilmetil-1,2,3,4-
-tetra-hidronaftaleno

Utilizando a amina primária do Exemplo 16 (120 mg; 0,47 mmole) prepara-se uma suspensão em acetonitrilo (7 ml) sob atmosfera de argon. Adiciona-se trietilamina (0,43 ml; 3 mmoles) e 1-iodo-propano (0,21 ml; 2,1 mmoles) e depois aquece-se a mistura sob refluxo durante a noite. Concentra-se a mistura resultante até à secura, extrai-se com cloreto de metileno, lava-se com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5%, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Purifica-se o composto impuro resultante por cromatografia rápida sobre gel de

sílica utilizando como eluente MeOH/CH₂Cl₂ a 5:95. Obteve-se uma amina pura sob a forma de um óleo amarelo (120 mg; 75%) que cristaliza. Cristaliza-se o oxalato em uma mistura de Et₂O/i-PrOH; p. f. 149°C.

Em geral, os compostos da presente invenção representam um sub-grupo particular de compostos genericamente abrangidos no âmbito do pedido de patente de invenção europeia nº 0 272534-A2. Contudo, o pedido de patente de invenção EPO nº 0 272534 não revela especificamente qualquer composto integrado no âmbito da presente invenção e não ilustra especificamente o processo para a preparação dos compostos da presente invenção.

Em geral, os compostos da presente invenção são poderosos e selectivos agonistas similares aos 5HT₁ úteis para o tratamento e/ou para a prevenção de dores putativamente associadas às variações anormais do fluxo vascular craniano, particularmente no que diz respeito à hemicrânia e doenças afins, tais como, por exemplo, as dores de cabeça localizadas.

Recorrendo à metodologia dos ensaios laboratoriais in vitro e in vivo para testar compostos quanto à sua utilização potencial no tratamento da hemicrânia por comparação com compostos conhecidos que têm um efeito benéfico em pacientes que sofrem de hemialgias e perturbações afins, verificou-se que os compostos da presente invenção são úteis para doses compreendidas entre 0,25 e 100 mg por quilograma de peso do corpo por dia, e de preferência compreendidas entre 0,5 e 20 mg por quilograma de peso do corpo por dia. Esses compostos podem ser administrados em doses diárias divididas, geralmente 3 a 4 vezes por dia. Como é evidente, deve considerar-se que poderá ser necessário introduzir variações de rotina nas diversas doses conforme a idade e o

peso do paciente e também de acordo com a gravidade do estado que se pretende tratar. Embora o cálculo das doses se fundamente naturalmente no peso da base, é preferível que os compostos sejam administrados sob a forma de um sal farmacologicamente aceitável, utilizando-se preferencialmente os sais formados com os ácidos clorídrico, bromídrico, succínico e metano-sulfônico.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral por injeção, de preferência por injeção intravenosa ou subcutânea, por exemplo, por injeção de seringa ou por infusão intravenosa contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas sob a forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, adicionando-se-lhe um conservante. Essas composições podem assumir formas, tais como suspensões, soluções ou emulsões, oleosas ou aquosas e podem conter agentes para formulação, tais como os agentes de suspensão, estabilizadores e/ou dispersantes e/ou agentes para ajustar a tonicidade da solução. Em alternativa, o ingrediente activo pode estar sob a forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril isenta de pirogênios, antes da utilização.

Os compostos da presente invenção também podem ser formulados em composições rectais, tais como os supositórios ou os enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais para supositórios tais como a manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Os comprimidos para administração sub-lingual podem ser formulados de modo similar aos que são preparados para administração oral.

Para administração intra-nasal os compostos da presente

invenção podem ser utilizados como aspersões líquidas ou sob a forma de gotas.

As doses dos compostos da presente invenção para administração rectal, sub-lingual ou intra-nasal em seres humanos (cujo peso médio é da ordem dos 70 kg) para o tratamento da hemicrânia, podem ser similares às anteriormente descritas no caso da administração oral.

Para administração por inalação, os compostos de acordo com a presente invenção são fornecidos convenientemente sob a forma de uma apresentação para pulverização por aerosol contido em embalagens pressurizadas, recorrendo-se à utilização de um propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado, ou recorrendo-se à utilização de um nebulizador. No caso de se utilizar um aerossol pressurizado a dose unitária pode ser proporcionada através de uma válvula que forneça uma quantidade medida. As cápsulas e os cartuchos, por exemplo, de gelatina para utilização num inalador ou num insuflador, podem ser formulados de modo a conterem uma mistura pulverulenta de um composto da presente invenção e de uma base de um pó adequado, tal como a lactose ou o amido.

As formulações para aerossol são concebidas de tal modo que cada dose medida ou "inalação" fornecida pelo aerossol pressurizado contenha 0,2 mg a 2 mg de um composto da presente invenção, e de tal modo que cada dose administrada através de cápsulas ou cartuchos num insuflador ou num inalador contenha 0,2 mg a 20 mg de um composto da presente invenção. A administração pode efectuar-se diversas vezes por dia, por exemplo, 2 a 8 vezes, sendo administradas de cada vez 1, 2 ou 3 doses. A dose diária

total por inalação será similar à que se aplica em administração oral.

Se desejado, os compostos da presente invenção podem ser administrados em associação com um ou mais agentes terapêuticos diferentes, tais como os analgésicos, os agentes anti-inflamatórios e os agentes anti-náuseas.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento da hipertensão, de depressão e de mania utilizando doses que se baseiam na metodologia dos ensaios in vitro e in vivo normalizados, estando essas doses compreendidas no intervalo referido antes.

Em consequência, a presente invenção proporciona também uma composição farmacêutica adaptada para utilização em medicina, a qual incorpora um composto de fórmula geral (I) e/ou um seu sal ou produto de solvatação fisiologicamente aceitável (por exemplo, um hidrato), formulado para administração por qualquer via conveniente. Essas composições podem ser formuladas de um modo convencional utilizando um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser formulados para administração oral, sublingual, parenteral, rectal ou intra-nasal, ou sob qualquer outra forma adequada para administração.

As composições farmacêuticas para administração oral podem assumir a forma, por exemplo, de comprimidos ou cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como os agentes ligantes (por exemplo, amido de milho pregelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil-metilcelulose), agentes de enchimento (por exemplo, lactose, sacarose, manitol, amido de milho, celulose microcristalina ou

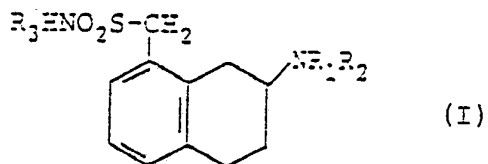
hidrogeno-fosfato de cálcio), agentes lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, polietilenoglicol, estearato de magnésio, talco ou sílica) agentes desintegradores (por exemplo, amido de batata, glicolato de amido de sódio ou croscarmelose de sódio) ou ainda agentes molhantes (por exemplo, laurilsulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na especialidade. As composições líquidas para administração oral podem assumir a forma, por exemplo, de soluções aquosas ou oleosas, xaropes, elixires, emulsões ou suspensões, ou podem ser apresentadas sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou com outro veículo adequado antes da utilização. Essas composições líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacologicamente aceitáveis, tais como os agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose, xarope de glicose/açúcar, gelatina, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas), agentes emulsionantes (por exemplo, lecitina, óleo de acácia ou mono-oleato de sorbitano), veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fraccionados) e agentes conservantes (por exemplo, os p-hidroxi-benzoatos de metilo ou de propilo ou o ácido sórbico). As composições líquidas também podem conter tampões convencionais, agentes aromatizantes, corantes e edulcorantes, conforme for adequado.

Tal como sucede com qualquer classe de compostos adequados para utilização como agentes farmacologicamente eficazes, certos compostos são preferenciais relativamente a outros. Neste caso é preferível que R_3 represente um grupo metilo ou etilo ao mesmo tempo que é preferível que R_1 e R_2 representem ambos um

grupo n-propilo ou metilo, ou que R_1 represente um átomo de hi
drogênio e R_2 represente um grupo metilo, n-propilo, etilo ou
butilo.

REIVINDICAÇÕES

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

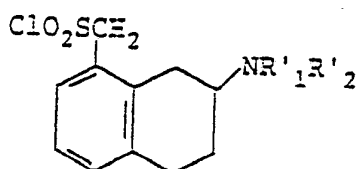


na qual

R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C_1-C_7 e R_3 representa

um grupo alquilo inferior C_1-C_7 ,
 dos seus enantiómeros e misturas e dos seus sais farmaceutica-
 mente aceitáveis,
 caracterizado pelo facto:

a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(II)

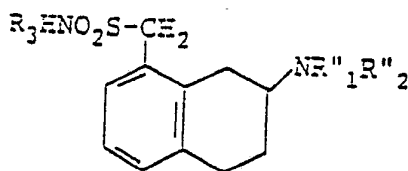
na qual

R'_1 e R'_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_7 ou um grupo protector do radical amino,

com uma amina de fórmula geral NH_2R_3 na qual R_3 tem os significados definidos antes,

e de se eliminar em seguida qualquer grupo protector,

b) de se N-alquilar um composto de fórmula geral



(III)

na qual

R''_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_7 ou um grupo protector do radical amino, e

R''_2 representa um átomo de hidrogênio, com um halogeneto de alquilo C_1-C_7 , e de se eliminar em seguida qualquer grupo protector do radical amino.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_7 , caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio e R_2 representa um grupo alquilo C_1-C_7 , caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um grupo n-propilo, caracterizado por se

utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

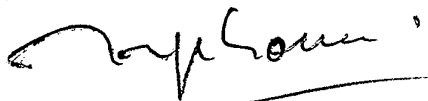
6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo metilo, caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 , R_2 e R_3 representam, cada um, um grupo metilo, caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo metilo, caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo para tratar a enxaqueca, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente doses compreendidas entre 0,25 e 100 mg por quilograma de peso do corpo e por dia de um composto de fórmula geral I quando preparado pelo processo de acordo com as reivindicações 1 a 8.

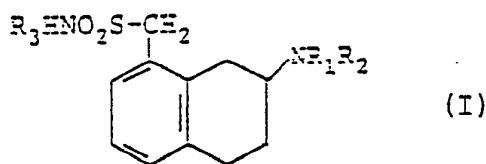
Lisboa, 20 de Março de 1991
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



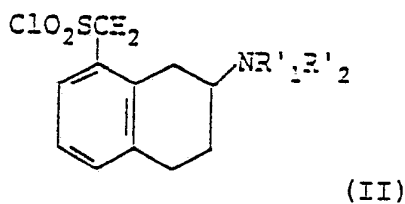
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS 8-SULFANILMETILENO-2-AMINO-
-TETRALINAS"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral

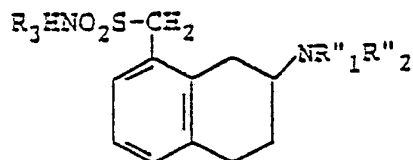


dos seus enantiômeros e misturas e dos seus sais farmacêutica-mente aceitáveis, que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



com uma amina de fórmula geral NH_2R_3 , removendo-se em seguida qualquer grupo protector, ou em N-alquilar um composto de fórmula geral

...



(III)

com um halogeneto de alquilo C_1-C_7 , removendo-se em seguida qualquer grupo protector do radical amino.

Os compostos assim obtidos são úteis no tratamento da enxaqueca.