DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 893

REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos de fenantridina e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: John W. Kebabian, Michael R. Michaelides e Robert W. Schoenleber

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

Estados Unidos da América em 7 de Setembro de 1990 sob o nº 579 018.

73 069

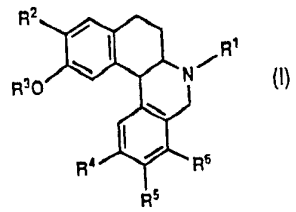
4839.PG.01

PATENTE Nº 98 893

"Processo de preparação de compostos de fenantridina e de composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula



(I)

ou de um seu sal, amida ou éster farmaceuticamente aceitável, na qual

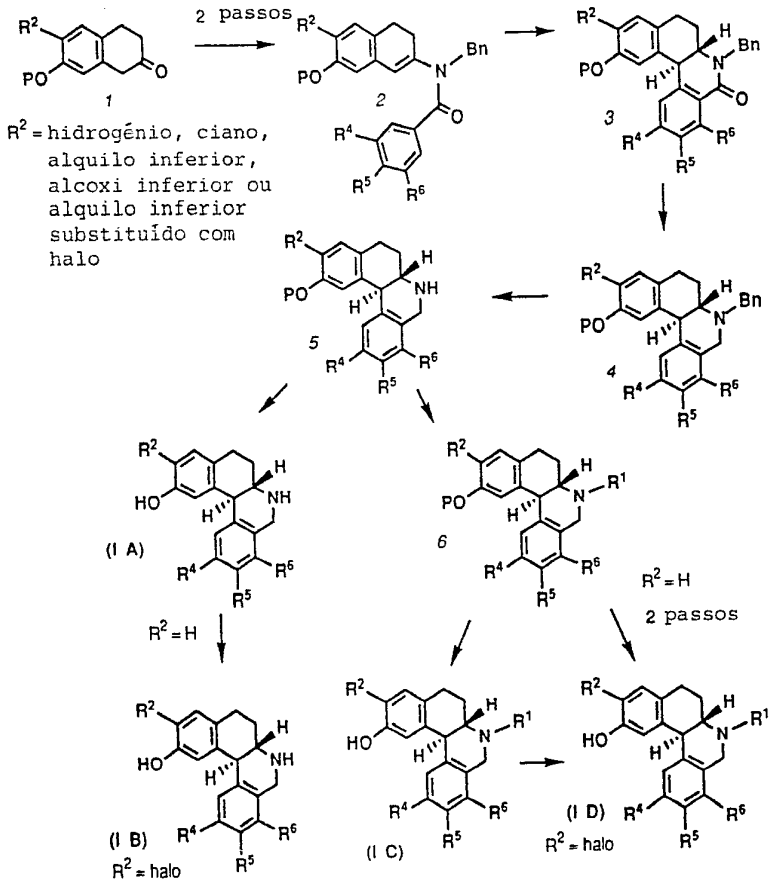
R^1 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio metilo etilo e grupo amida de pró-droga;

R^2 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, halogéneo alquilo inferior alcoxi inferior alquilo inferior substituído por halo, alquiltio inferior, nitro, acetamino e $-SO_2R^7$ onde R^7 é alquilo inferior;

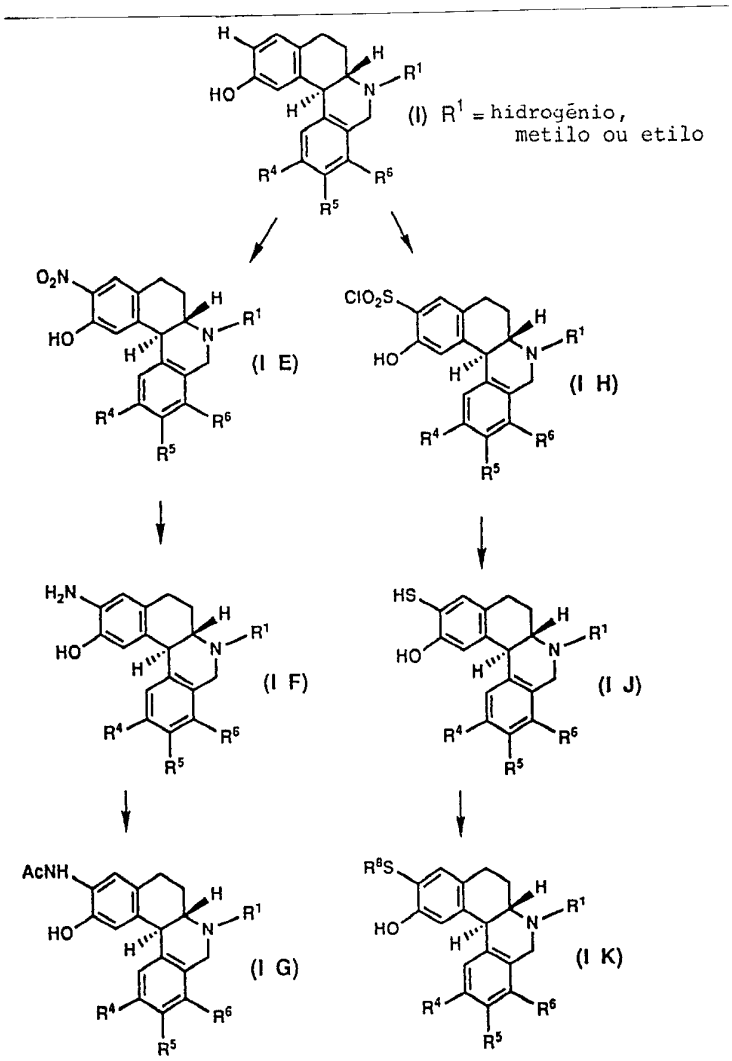
R^3 é seleccionado de entre hidrogénio e grupo éster de pró-droga;

R^4, R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre o grupo consistindo em hidrogénio, hidroxi, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior substituído por halo, nitro, amino, acetamino, alquilamino inferior e $-SO_2R^8$ onde R_8 é alquilo inferior, com a condição de: 1) quando R^4, R^5 e R^6 são hidrogénio, R^2 não é metoxi, e 2) não mais de um de R^4, R^5 e R^6 é nitro ou $-SO_2R^8$.

O processo compreende:


2 passos
1
2
3
4
5
6
R2 = hidrogénio, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou alquilo inferior substituído com halo
(I A)
(I B)
R2 = halo
(I C)
(I D)
R2 = halo
R2 = H
2 passos
R2 = H

ou



onde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e R^8 são definidos como para a fórmula (I), P é um grupo protector de fenol e Bn é um grupo benzilo, e em seguida a conversão de oh no grupo éster pró-droga.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Compostos de fenantridina

Campo técnico

Este invento refere-se a novos compostos orgânicos que têm actividade biológica, composições que os contêm e um método de tratamento. Em particular, o invento refere-se aos antagonistas do receptor D-1 da dopamina benzofenantridina, a composições farmacêuticas que os contêm e a um método para o tratamento, com estes compostos, de desordens neurológicas, psicológicas e de comportamento relacionados com a dopamina.

Antecedentes do invento

A dopamina é um importante neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC), e tem também funções importantes no sistema nervoso periférico tais como no controlo do fornecimento de sangue aos rins e na transmissão autónoma de gânglios.

Neste momento é amplamente aceite que os receptores da dopamina no SNC podem ser divididos em duas categorias gerais, designadas por receptores D-1 e D-2. A divisão foi baseada originalmente nas diferenças bioquimica e farmacológica entre os dois tipos de receptores. Recentemente, surgiu evidência adicional que apoia esta divisão originada do estudo da biologia molecular dos receptores da dopamina no SNC. O receptor D-1 da dopamina está ligado à enzima adenilato-ciclase através de uma proteína G estimuladora tal que a estimulação deste receptor pela dopamina ou por um agonista de receptor D-1 da dopamina causa um aumento na produção de adenosina monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc). O receptor D-2, por outro lado, regula também actividade funcional importante dentro do SNC, embora os acontecimentos bioquímicos que se seguem à estimulação deste receptor pela dopamina ou por um agonista do receptor D-2 não estarem tão bem compreendidos. Os auto-receptores nos neurónios dopaminérgicos que têm as propriedades farmacológicas dos receptores D-2 parecem

controlar a velocidade de disparo ("firing rate") destas células bem como a libertação da dopamina dos terminais nervosos. É também conhecido que a estimulação dos receptores D-2 no lobo intermédio da glândula pituitária causa uma diminuição da produção de AMPc e a estimulação dos receptores D-2 nos mamotrofos da glândula pituitária anterior suprime a secreção da prolactina. Os neurónios dopaminérgicos são também afectados e interagem com outros sistemas neurotransmissores no SNC. Por exemplo, os receptores D-2 nos interneurónios colinérgicos no corpo estriado (um dos componentes dos gânglios basais) regula a libertação de acetilcolina destas células.

O envolvimento da dopamina tem sido proposto para várias e diversas desordens neurológicas tais como a doença de Parkinson e esquizofrenia. As funções putativas dos dois tipos de receptores dopamina diferem nestas desordens.

Uma desordem neurológica na qual a dopamina tem sido implicada é a esquizofrenia psicótica. As psicoses são doenças psiquiátricas graves caracterizadas por comportamento anormal que pode incluir ilusão, alucinação, violência, loucura e sérias depressões de duração prolongada. A esquizofrenia é a psicose mais comum e envolve a perturbação dos processos do pensamento, alucinações e perda de contacto com a realidade. A teoria da esquizofrenia como uma doença do SNC foi formalizada primeiro por Kraepelin e Bleuler no início deste século. Contudo, foi apenas a descoberta da clorpromazina por Delay e Daniker no início dos anos 50, que tornou possível a administração eficaz de drogas para esta doença.

O trabalho pioneiro de Carlson e outros conduziu a agora muito considerada teoria dopamina da esquizofrenia. De acordo com esta teoria, a esquizofrenia é causada por uma superactividade funcional da dopamina no cérebro. Várias linhas de evidência suportam esta hipótese. Por exemplo, o abuso crónico de estimulantes tais como anfetaminas, conhecidas por intensificar a actividade dopaminérgica no cérebro, pode conduzir a uma psicose paranóica que é praticamente indestinguível da esquizofrenia

paranóica clássica. O mecanismo de acção proposto para as drogas com actividade anti-esquizofrénica é o bloqueio através destes compostos dos receptores da dopamina, e consequentemente, a prevenção do excesso de estimulação do receptor da dopamina. Em meados dos anos 70, foi observado que praticamente todos os agentes antipsicóticos correntemente utilizados podiam deslocar o haloperidol radiomarcado (um antagonista da dopamina) dos receptores da dopamina do corpo estriado com uma boa correlação entre a dose clínica eficaz média e a afinidade de ligação da droga.

O uso de agentes antipsicóticos está generalizado e centenas de milhões de pacientes foram tratados com eles nos últimos quarenta anos. Infelizmente, os agentes antipsicóticos disponíveis correntemente produzem com frequência efeitos secundários indesejáveis, o mais comum dos quais são os chamados efeitos neurológicos extrapiramidal que inclui movimentos involuntários bizarros e efeitos semelhantes à doença de Parkinson. A sedação e a hipotensão são também efeitos secundários comuns. Por causa destes frequentes efeitos secundários graves e da alta incidência de pacientes insensíveis às drogas disponíveis actualmente, são necessários agentes mais potentes e selectivos.

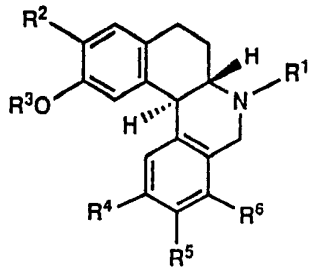
As provas publicadas sugerem que a dopamina tem também um papel central no sistema de recompensa cerebral. Em particular, foi descrito que os animais treinados para se auto-administrarem cocaína aumentarão o seu consumo desta droga depois do tratamento com um antagonista do receptor D_1 ou D_2. Foi proposto que os animais aumentariam a quantidade de cocaína administrada por forma a manter os níveis de dopamina elevados, responsável pelas propriedades de génese de euforia e de reforço das drogas. Por causa desta interrelação, os antagonistas da dopamina são potencialmente úteis no tratamento do abuso de drogas e de outras desordens comportamentais de dependência.

C.-C. Wei e S. Teitel descrevem em "Heterocycles", 8:97-102, 1977 a sintese da 9,10-di-hidroxi-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina.

De acordo com os autores o composto era desprovido de qualquer actividade dopamimética digna de nota. D.E. Nichols, et al. em European J. Pharmacology, 166:111-113, 1989 e J. Medicinal Chemistry, 33:1756-1764, 1990 descrevem a sintese do trans-10,11-di--hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina (di-hidrexidina), um agonista do receptor da dopamina.

Sumário do invento

Num aspecto o presente invento proporciona compostos representados pela seguinte fórmula estrutural (I):



(I)

ou um seu sal, amida ou éster farmaceuticamente aceitável, na qual

R^1 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, metilo, etilo e grupo amida de pró-droga;

R^2 é seleccionado do grupo consistindo em

hidrogénio,
halogéneo,
alquilo inferior,
alcoxi inferior,
alquilo inferior substituído por halo,
alquiltio inferior,
nitro,
acetamino e
$-SO_2R^7$ onde R^7 é alquilo inferior;

R^3 é seleccionado de entre hidrogénio e grupo éster de pró-droga;

R^4, R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre o grupo consistindo em

hidrogénio,
hidroxi,

halogéneo,
alquilo inferior
alcoxi inferior,
alquilo inferior substituído por halo,
alquiltio inferior,
nitro,
amino,
acetamino,
aminometilo e
$-SO_2R^8$ onde R^8 é alquilo inferior.

Os compostos de fórmula (I) estão sujeitos à condição de:
1) quando R^4, R^5 e R^6 são hidrogénio, R^2 não é metoxi, e
2) não mais de um de R^4, R^5 e R^6 é nitro ou $-SO_2R^8$.

Noutro aspecto o presente invento proporciona composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I) e um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Noutro aspecto o presente invento proporciona um método de tratamento das desordens neurológicas e psicológicas relacionadas com a dopamina, enfraquecimento cognitivo, desordem de déficie de atenção e desordens comportamentais de dependência em humanos ou outros mamíferos com os compostos de fórmula (I).

Descrição detalhada do invento e concretizações preferidas

Este invento refere-se a novos compostos que são antagonistas dos receptores D-1 da dopamina. Foi revelado que os compostos de fórmula (I) têm a capacidade de antagonizar a acção da dopamina nos receptores D-1 da dopamina nos sistemas nervoso central e periférico. Os compostos do presente invento são, por isso, úteis no tratamento das desordens neurológicas e psicológicas relacionadas com a dopamina, bem como no tratamento do enfraquecimento cognitivo, desordem de déficie de atenção e desordens comportamentais de dependência.

Os compostos que são contemplados no âmbito do presente invento incluem:

trans-11-Hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-N-Metil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina; e

trans-N-Metil-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina,

trans-11-Hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-N-Metil-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Amino-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Amino-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-Acetamino-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Acetamino-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-11-Hidroxi-10-metiltio-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]-fenantridina;

trans-11-Hidroxi-6-metil-10-metiltio-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-11-Hidroxi-4-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Bromo-11-hidroxi-4-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-4,6-Dimetil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]-fenantridina;

trans-10-Bromo-4,6-dimetil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-11-hidroxi-4-metil-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-2-t-Butil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;

trans-10-Bromo-2-t-butil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidro-

benzo[a]fenantridina;
trans-2-t-Butil-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidroben-
zo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2-t-butil-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-
hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2-t-Butil-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidro-
benzo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenan-
tridina;
trans-10-Bromo-4-cloro-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidroben-
zo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo-
[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-4-cloro-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-
hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidroben-
zo[a]fenantridina;
trans-2-Fluoro-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fe-
nantridina;
trans-10-Bromo-2-fluoro-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidroben-
zo[a]fenantridina;
trans-2-Fluoro-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo-
[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2-fluoro-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hi-
drobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Fluoro-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-
[a]fenantridina;
trans-2-Clorometil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]-
fenantridina;
trans-10-Bromo-2-clorometil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hi-
drobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Clorometil-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidro-
benzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2-clorometil-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-
-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Clorometil-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hi-
drobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-2-trifluorometil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidroben-

zo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-11-hidroxi-2-trifluorometil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-6-metil-2-trifluorometil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-11-hidroxi-6-metil-2-trifluorometil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-10-nitro-2-trifluorometil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa--hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Etoxi-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2-etoxi-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Etoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2-etoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2-Etoxi-11-hidroxi-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-3-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-4-cloro-11-hidroxi-3-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-6-metil-3-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-4-cloro-11-hidroxi-6-metil-3-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-4-Cloro-11-hidroxi-3,10-dinitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-3-metoxi-2-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-11-hidroxi-3-metoxi-2-metil-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-2,6-Dimetil-11-hidroxi-3-metoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-2,6-dimetil-11-hidroxi-3-metoxi-5,6,6a,7a,8,12b--hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-hidroxi-3-metoxi-2-metil-10-nitro-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-

-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-hidroxi-2,3,4-trimetoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-11-hidroxi-2,3,4-trimetoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa--hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-6-metil-2,3,4-trimetoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-Bromo-11-hidroxi-6-metil-2,3,4-trimetoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-11-Hidroxi-10-nitro-2,3,4-trimetoxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa--hidrobenzo[a]fenantridina;
e seus sais, amidas ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

Numa das concretizações preferidas do presente invento são proporcionados compostos de fórmula (I) na qual R^4, R^5 e R^6 são hidrogénio.

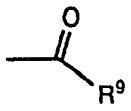
Os compostos seguintes são representativos dos compostos de fórmula (I) preferidos:
trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-N-metil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina;
trans-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina; e
trans-N-metil-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina,
e seus sais, amidas ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de fórmula (I) contêm dois ou mais átomos de carbono assimétricos e assim existem como diastereómeros puros, misturas de diasterómeros, racematos diasteroméricos ou misturas de racematos diasteroméricos. O presente invento inclui dentro do seu âmbito todas as formas isoméricas. Os termos configuração "R" e "S" aqui utilizados são os definidos pela IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45: 13-30.

Os seguintes termos são utilizados como definidos abaixo du-

rante esta descrição e nas reivindicações em anexo.

O termo "alcanoílo" refere-se à seguinte estrutura:



na qual R^9 é seleccionado de entre hidrogénio e um grupo alquilo inferior como definido abaixo.

Os termos "aminoácido" e "dipéptido" referem-se a um α-aminoácido simples ou a dois aminoácidos unidos por ligações amida (peptídicas). Os aminoácidos são aminoácidos de ocorrência natural, tais como valina, glicina, norvalina, alanina, ácido glutâmico, glutamina, ácido aspártico, leucina, isoleucina, prolina, metionina, ou fenilalanina ou podem ser aminoácidos sintéticos como a ciclo-hexilalanina ou ciclo-hexilglicina. Os aminoácidos podem ainda estar na configuração L ou D ou uma mistura dos dois isómeros. Se não for especificado, os substituintes dos aminoácidos são opticamente activos e têm a configuração L.

O termo "halogéneo" refere-se a átomos de bromo (Br), cloro (Cl), fluor (F) e íodo (I).

O termo "alquilo inferior substituído por halo" refere-se a um grupo alquilo inferior, como definido abaixo, que tem pelo menos um substituinte halogéneo, por exemplo clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, trifluorometilo e semelhantes.

O termo "alcoxi inferior" refere-se a um grupo alquilo inferior, como definido abaixo, que está ligado através de um átomo de oxigénio. Exemplos de grupos alcoxi inferiores incluem metoxi, etoxi, t-butoxi e semelhantes.

O termo "alquilo inferior" refere-se a grupos alquilo de

cadeia linear ou ramificada compreendendo um a seis átomos de carbono, incluindo, mas não limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, neopentilo e semelhantes.

O termo "alquilamino inferior" refere-se a grupos amino substituídos com um ou dois grupos alquilo inferior, como definido acima, incluindo metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino e etilmetilamino.

O termo "grupo protector de fenol" é aqui utilizado significando substituintes no oxigénio fenólico que previne reacções e degradações indesejáveis durante uma sintese. Os grupos protectores de fenol mais utilizados incluem éteres, por exemplo, éteres alquilíco, alcenílico e cicloalquílico (tais como éteres metílico, isopropílico, t-butílico, ciclopropilmetílico, ciclo-hexílico, alílico e semelhantes); éteres alcoxialquílicos tais como éteres metoximetílico ou metoxietoximetílico e semelhantes; éteres alquiltioalquílicos tais como éter metiltiometílico; éteres tetra-hidropiranílicos; éteres arilalquílicos (tais como éteres benzílico, o-nitrobenzílico, p-metoxibenzílico, 9-antrilmetílico, 4-picolílico e semelhantes); éteres trialquilsilílicos tais como éteres trimetilsilílico, trietilsilílico, t-butildimetilsilílico, t-butildifenilsilílico e semelhantes; ésteres alquílicos e arílicos tais como acetatos, propionatos, n-butiratos, isobutiratos, trimetilacetatos, benzoatos e semelhantes; carbonatos tais como metilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, vinilo, benzilo e semelhantes; carbamatos tais como metilo, isobutilo, fenilo, benzilo, dimetilo e semelhantes.

O termo "grupo protector" é bem conhecido na arte e refere-se a substituintes nos grupos funcionais de compostos submetidos a transformação química que impedem reacções e degradações indesejáveis durante uma sintese; ver, por exemplo, T.H. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1981).

Os termos "grupo éster pró-droga" e "grupos amida pró-droga" são aqui utilizados significando substituintes que são rapidamente clivados in vivo, por exemplo por hidrólise no sangue, para produzir os compostos origem de fórmula (I). O termo "pró-droga" é bem conhecido na arte e T. Higuchi e V. Stella proporcionam uma discussão profunda do conceito pró-droga em "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 das Séries do Simpósio A.C.S., American Chemical Society (1975). Os exemplos de éteres úteis como pró-drogas para compostos contendo grupos fenol, incluem ésteres alquílicos e arilícos tais como acetatos propionatos, n-butiratos, isobutiratos, trimetilacetatos, benzoatos; carbonatos tais como metilo, etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-trimetilsililetilo, vinilo, benzilo e carbamatos tais como metilo, isobutilo, fenilo, benzilo, dimetilo.

O termo "comportamento de dependência" é aqui utilizado para significar sintomas e mudanças comportamentais de inadaptação associados ao uso periódico ou contínuo de substâncias psicoactivas. Estas mudanças comportamentais, por exemplo, o uso compulsivo continuado de substâncias psicoactivas apesar da presença de problemas sociais, ocupacionais, psicológicos ou físicos, persistentes ou recorrentes, que a pessoa conhece são causados ou podem ser exarcebados pelo uso continuado da substância, seriam consideradas como extremamente indesejáveis em quase todas as culturas.

O termo "desordem afectiva" aqui utilizado refere-se a desordens que são caracterizadas por mudanças de disposição como manifestação clínica primária, por exemplo, depressão.

O termo "agente antipsicótico" aqui utilizado refere-se a drogas utilizadas extensivamente na gestão sintomática de todas as formas de esquizofrenia, psicose orgânica, a fase maníaca da doença maníaco-depressiva e outras doenças idiopáticas agudas e utilizadas ocasionalmente em depressões ou em ansiedade grave.

O termo "desordem de déficie de atenção" refere-se a desordens neuropsiquiátricas pediátricas recentemente classifi-

cadas caracterizadas por falta de atenção, impulsividade, distracção e por vezes hiperactividade, que substitui o diagnóstico menos formal de síndroma da hiperactividade, síndroma hipercinético, disfunção miníma do cérebro e incapacidade específica de aprendizagem. A desordem é predominante entre as crianças pré-adolescentes e reflecte-se num rendimento escolar e num comportamento social fraco e foi descrita em relatórios experimentais de função perceptiva, cognitiva e motora perturbada.

O termo "perturbação cognitiva" refere-se a uma deficiência em qualquer dos aspectos das funções cognitivas (processamento de informação) da percepção, pensamento e recordação.

O termo "desordens neurológicas relacionadas com a dopamina" aqui utilizada refere-se a desordens comportamentais, tais como psicoses e desordens comportamentais de dependência; desordens afectivas, tais como depressões importantes; e desordens do movimento, tais como a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a síndroma de Gilles de la Tourette; que foram ligados, farmacologica e/ou clinicamente, à actividade dopaminergica funcional insuficiente ou excessiva no SNC.

Por "farmaceuticamente aceitável"entende-se aqueles sais, amidas e ésteres que estão, dentro do âmbito do julgamento médico avisado, adequado ao uso em contacto com os tecidos humanos e de animais inferiores sem toxicidade, irritação e resposta alérgica inconveniente e semelhantes, e são comensuráveis com uma razão risco/benefício razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na arte. Por exemplo, S. M. Berge, et al. descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis, em detalhe no J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977. Os sais de amina podem ser preparados de acordo com processos convencionais in situ durante o isolamento e purificação final dos compostos de fórmula (I), ou separadamente por reacção da base livre com um ácido orgânico adequado. Os sais de adição de ácido da amina representativos incluem sais acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato,

borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, hidrobrometo, hidrocloreto, hidro-iodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e semelhantes. Os sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos do grupo hidroxilo fenólico representativos incluem sais de sódio, cálcio, potássio, magnésio e semelhantes. Exemplos de ésteres não-tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de fórmula (I) incluem ésteres derivados dos ácidos alquilC_1 a C_6 carboxílicos onde o grupo alquilo é uma cadeia linear ou ramificada. Ésteres aceitáveis também incluem ésteres derivados de ácidos carboxílicos carbociclicos C_5 a C_7 e ésteres carboxilícos aromáticos tais como benzoatos e ésteres de ácido fenil acético. Também são contemplados os ésteres carbonato e carbamatos. Os ésteres dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados por processos convencionais. Exemplos de amidas, farmaceuticamente aceitáveis, de compostos de fórmula (I) incluem amidas derivadas de ácidos alquilo C_1 a C_6, onde os grupos alquilo são cadeias lineares ou ramificadas. As amidas dos compostos de fórmula (I) podem ser preparadas das aminas de fórmula (I) de acordo com processos convencionais. É entendido que as amidas dos compostos do presente invento incluem aminoácidos e derivados polipeptídicos.

Tal como é aqui utilizado, o termo "transportadores farmaceuticamente aceitáveis" significa uma carga inerte, sólida, semi-sólida ou líquida, diluente, material de encapsulação ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos dos materiais que podem servir como transportadores farmaceuticamente aceitáveis são açúcares, tais como lactose, glucose ou sacarose; amidos, tais como, amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como, carboximetilcelulose de sódio,

etilcelulose e acetato de celulose; tragacanta em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafroa, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como, propilenoglicol; polióis, tais como, glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres tais como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; agentes tampão, tais como, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isenta de pirogénio; solução salina isotónica; solução de Ringer; álcool etílico e soluções de tampão fosfato, assim como outras substâncias compatíveis não-tóxicas utilizadas em formulações farmacêuticas. Podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador, agentes molhantes, emulsionantes e lubrificantes tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes. Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem antioxidantes solúveis em água, tais como, ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, sulfato de sódio, e semelhantes; antioxidantes solúveis em óleo, tais como, palmitato de ascorbilo, hidroxi-anisolo butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, e semelhantes; e os agentes quelantes de metal tais como ácido cítrico, ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e semelhantes.

Por uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do agente dopaminérgico entende-se uma quantidade suficiente do composto para tratar desordens neurológicas ou comportamentais numa razão benefício/risco razoável, aplicável a qualquer tratamento médico. Será, no entanto, compreendido que a utilização diária total dos compostos e composições do presente invento será decidida pelo médico assistente dentro do âmbito do julgamento médico avisado. O nível da dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente, em particular, dependerá de uma variedade de factores incluindo a desordem a ser tratada e a gravidade da desordem; a

actividade do composto específico empregue; a composição específica empregue; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, a via de administração, e a taxa de excreção do composto específico empregue; a duração do tratamento; as drogas utilizadas em combinação ou coincidentemente com o composto específico empregue; e factores semelhantes, bem conhecidos nas artes médicas.

A dose diária total de compostos deste invento administrados a um hospedeiro em doses únicas ou divididas podem estar em quantidades, por exemplo, de 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal ou mais frequentemente de 0,1 a 15 mg/kg de peso corporal. As composições de dose única podem conter tais quantidades ou seus submultiplos para atingir a dose diária. Em geral, os regimes de tratamento de acordo com o presente invento compreende a administração a um humano ou outro mamífero com necessidade de tal tratamento de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg do(s) composto(s) deste invento por dia em doses múltiplas ou numa dose única de cerca de 10 mg a 1000 mg.

Os compostos do presente invento podem ser administrados isoladamente ou em combinação ou em terapia concorrente com outros agentes que afectam o sistema nervoso central ou periférico. Os compostos do presente invento podem também ser co-administrados com agentes, por exemplo inibidores de enzimas, que bloqueiam a sua transformação metabólica fora do SNC.

As formas de dosagem líquida para administração oral podem incluir emulsões, micro-emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes comummente utilizados na arte, tal como água. Tais composições podem também compreender adjuvantes, tal como agentes molhantes; agentes emulsionantes e suspensão; agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

As preparações infectáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injectáveis estéreis, podem ser formuladas de

acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injectável estéril pode também ser uma solução, suspensão ou emulsão, injectável, estéril num diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotónico e U.S.P.. Adicionalmente, óleos fixos, estéreis, são empregues convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregue incluindo mono ou digliceridos sintéticos. Adicionalmente, são utilizados ácidos gordos, como ácido oleico, na preparação de injectáveis.

A formulação injectável pode ser esterelizada, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactérias, ou pela incorporação de agentes de esterelização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injectável estéril imediatamente antes do uso.

Por forma a prolongar o efeito de uma droga, é muitas vezes desejável retardar a absorção da mesma, a partir de injecção subcutânea ou intramuscular. A maneira mais comum de alcançar isto é injectar uma suspensão de material cristalino ou amorfo com pouca solubilidade em água. A velocidade de absorção da droga torna-se dependente da velocidade de dissolução da droga que é, por seu lado, dependente do estado físico da droga, por exemplo, o tamanho dos cristais e da forma cristalina. Outra possibilidade para retardar a absorção de uma droga é administrá-la como uma solução ou suspensão em óleo. As formas injectáveis de depósito podem também ser feitas por formação de matrizes microcapsula de drogas e polímeros biodegradáveis tal como polilacti-do-poliglicólido. Dependendo da razão de droga para polímero e da composição do polímero, pode ser controlada a velocidade de libertação da droga. Os exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli-ortoésteres e polianidridos. Os injectáveis de depósito podem também ser feitos aprisionando a

droga em lipossomas ou micro-emulsões que são compatíveis com os tecidos do corpo.

Os supositórios para administração rectal da droga podem ser preparados pela mistura da droga com um excipiente não irritante, adequado tal como manteiga de cacau e polietilenoglicol que são sólidos à temperatura normal mas são líquidos à temperatura rectal e por isso derreterão no recto e libertam a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, pílulas esféricas ou grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas o composto activo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como, sacarose, lactose ou amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais além de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes para formação de comprimidos ou outros auxiliares para formação de comprimidos, tais como, estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e píluas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Os comprimidos e as pílulas podem ser preparadas adicionalmente com revestimentos entéricos e outros revestimentos controladores da libertação.

As composições sólidas de tipo semelhante podem também ser empregues como enchimento em cápsulas cheias, de gelatina macia ou dura utilizando excipientes como lactose ou açucar de leite bem como polietilenoglicóis de elevada massa molecular e semelhante.

Os compostos activos podem também estar na forma micro-encapsulada com um ou mais excipientes como referido acima. As formas de dosagem sólidas dos comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparados com revestimentos e coberturas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Eles podem conter opcionalmente agentes opacificadores e podem também ser de uma composição que liberte o(s) ingrediente(s) activo(s), apenas ou de preferência, numa certa parte do tracto

intestinal, opcionalmente de uma maneira retardada. Os exemplos de composições para embeber que podem ser utilizados incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto deste invento inclui ainda unguentos, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, pulverizações, inaladores ou emplastros. O composto activo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes necessários ou tampões que podem se requeridos. As formulações oftálmicas, as gotas para ouvidos, unguentos, para os olhos, pós e soluções estão também contempladas como estando dentro do âmbito deste invento.

Os unguentos, pastas, cremes e geles podem conter, para além de um composto activo deste invento, excipientes tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados da celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonites, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou suas misturas.

Os pós e pulverizações podem conter, para além dos compostos deste invento, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidroóxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. As pulverizações podem conter adicionalmente propulsores usuais tais como clorofluoro-hidro-carbonetos.

Os emplastros transdérmicos têm a vantagem adicional de proporcionarem a distribuição controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispersão do composto no meio adequado. Podem, também, ser utilizados intensificadores de absorção para aumentar o fluxo do composto através da pele. A velocidade pode ser controlada por utilização de uma membrana controladora da velocidade ou por dispersão do composto numa matriz de polímero ou gel.

Os compostos do presente invento são sintetizados através

dos esquemas de reacção I e II abaixo apresentados, nos quais R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e R^8 correspondem aos grupos R identificados pela fórmula (I), P é um grupo protector de fenol e Bn é um grupo benzilo.

Esquema I

De acordo com o esquema de reacção I, uma tetralona de fórmula 1 é condensada com benzilamina e a resultante enamina é acilada com um cloreto de ácido aromático, por exemplo cloreto de benzóilo para se obterem os compostos de fórmula 2. Os compostos de fórmula 2 são ciclizados fotoliticamente para se obterem os compostos de fórmula 3. Os compostos de fórmula 3 são, por sua vez, tratados com um agente de redução adequado para reduzir a amida, por exemplo, hidreto-aluminato de lítio para se obterem os compostos de fórmula 4. O grupo protector de benzilo é então removido utilizando processos comuns, de preferência lidrogenação catalítica para se obterem os compostos de fórmula 5. O hidróxido de paládio é um catalizador adequado. Os compostos de fórmula 5 são tratados com um reagente apropriado para remover o grupo protector de fenol para se obterem os compostos de fórmula (IA). Por exemplo, quando o grupo protector do fenol é metilo, é utilizado de preferência tribrometo de boro. Os compostos de fórmula (IA), na qual R^2 é hidrogénio e nenhum dos R^4, R^5 e R^6 são hidroxi ou amino, podem ser tratados adicionalmente com um agente de halogenação adequado, tal como, bromo, de preferência na presença de um ácido, por exemplo, ácido fórmico, para se obterem compostos de fórmula (IB).

Em alternativa, os compostos de fórmula 5 são alquilados utilizando técnicas de aminação redutiva padrão para dar compostos de fórmula 6. Por exemplo, o derivado N-metilo (composto 6 onde R^1 é metilo) é preparado quando um composto de fórmula 5 é tratado com formaldeído e cianoboro-hidreto de sódio. O grupo protector de fenol é, então, removido como acima descrito para se obterem compostos de fórmula (IC). Os compostos de fórmula 6, na qual R^2 é hidrogénio e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi ou amino, podem ser tratados adicionalmente com um agente

de halogenação adequado, tal como bromo, de preferência na presença de um ácido, por exemplo ácido fórmico, e o grupo protector de fenol é, então, removido como acima descrito, para se obterem compostos de fórmula (ID). Em alternativa, os compostos de fórmula IC, na qual R^2 é hidrogénio, são convertidos em compostos de fórmula (ID) por tratamento com um agente de halogenação adequado, tal como bromo, de preferência na presença de um ácido, por exemplo, ácido fórmico.

As β-tetralonas de fórmula 1 são preparadas através de processos referidos na literatura (ver por exemplo, D.E. Nichols, et al., Organic Preparations and Procedures Intl., 1977, 9, 277-80) a partir das correspondentes α-tetralonas. As α-tetralonas são preparadas, por sua vez, a partir de compostos de benzaldeído substituídos de acordo com os procedimentos ilustrados nos Esquemas IA e IB e descritos em detalhe no Exemplo 1 da Patente americana número-,---,--- (número de série 07/359448, depositado em 31 de Maio de 1989 por R. Schoenleber, et al.) aqui incorporada para referência. Os materiais benzaldeído de partida apropriados estão disponíveis comercialmente ou são preparados prontamente por processos referidos na literatura. Por exemplo, a preparação do 4-metoxi-3-trifluorometilbenzaldeído é descrita por E.L. Stogryn no J. Med. Chem., 1973, 16, 1399-1401. A preparação do 4-metoxi-3-metilbenzaldeído é descrita por S. Torii, et al. em J. Organic Chem., 1982, 47, 1647-1652. A preparação do 3-isopropil-4-metoxibenzaldeído é descrita no Exemplo 1 da Patente americana número 3 544 623, concedida em 1 de Dezembro de 1970 por H.V. Hansen e R.I. Meltzer. A preparação do 3-t-butil-4-metoxi-benzaldeído é descrita por A. McKillop, et al. em Tetrahedron Letters, 1983, 24, 1933-6 e a preparação do 3-clorometil-4-metoxibenzaldeído é descrita por M.S. Carpenter e W.M. Easter, Jr. nas Patentes americanas números 2 450 877 e 2 450 878, concedidas em 24 de Maio 1947. Os exemplos de materiais benzaldeído de partida disponíveis comercialmente são a vanilina, (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído), etilvanilina, (3-etoxi-4--hidroxibenzaldeído) e 4-benziloxibenzaldeído.

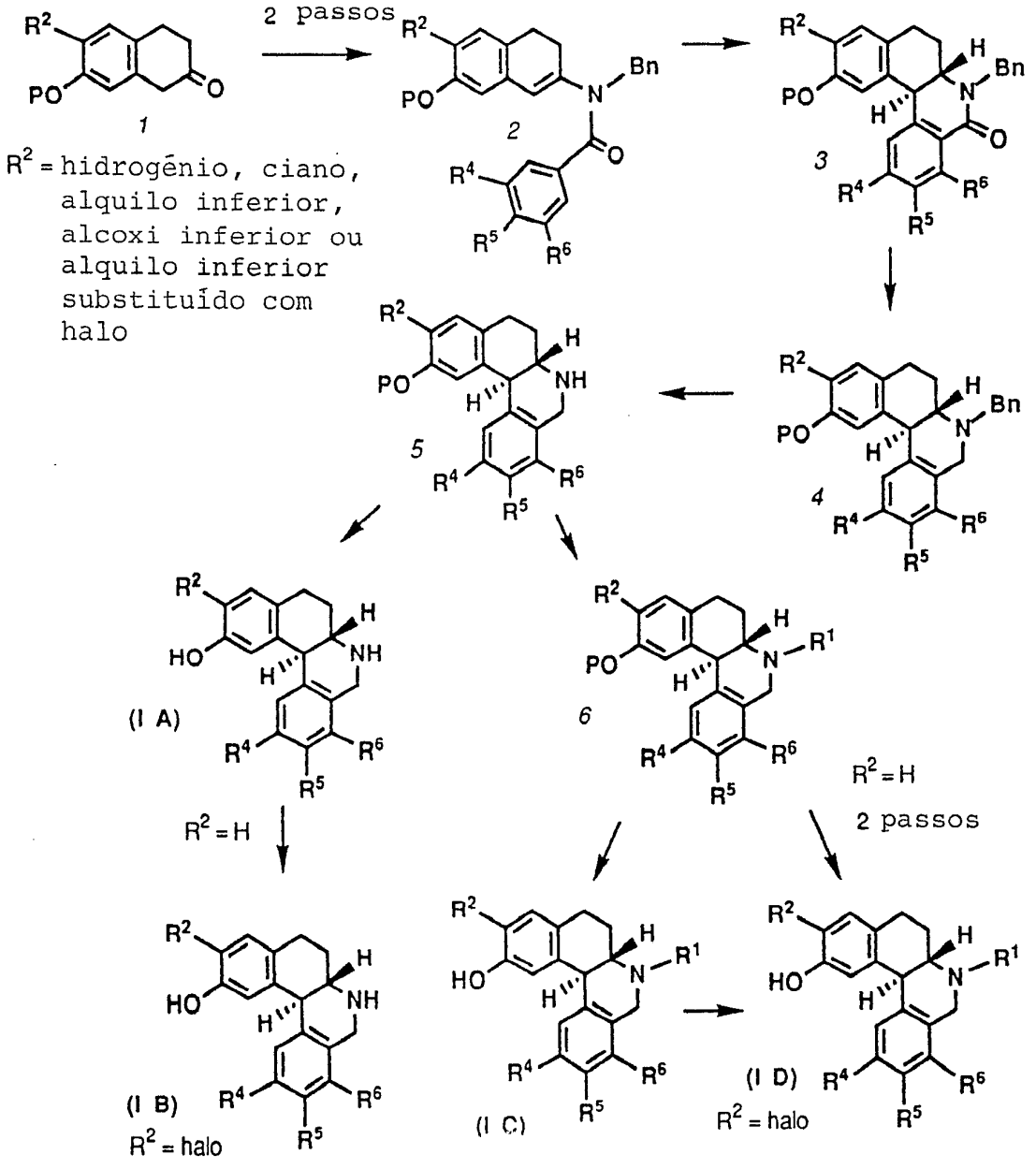
Esquema II

De acordo com o esquema de reacção II, os compostos de fórmula (I) (na qual R^1 é hidrogénio, metilo ou etilo e R^2 é hidrogénio) são nitrados utilizando agentes de nitração padrão, tais como, ácido nítrico/ácido sulfúrico para se obterem compostos de fórmula (1E). Os compostos de fórmula (1E) são reduzidos por hidrogenação catalítica ou por tratamento com um agente de redução adequado, por exemplo utilizando um metal e um ácido, tal como, estanho e ácido cloridríco ou zinco e ácido cloridrico, para se obterem os compostos de fórmula (IF). Os compostos de fórmula (IF) são tratados com um agente de acetilação adequado tal como anidrido acético na presença de uma base adequada tal como a trietilamina para se obterem os compostos de fórmula (IG).

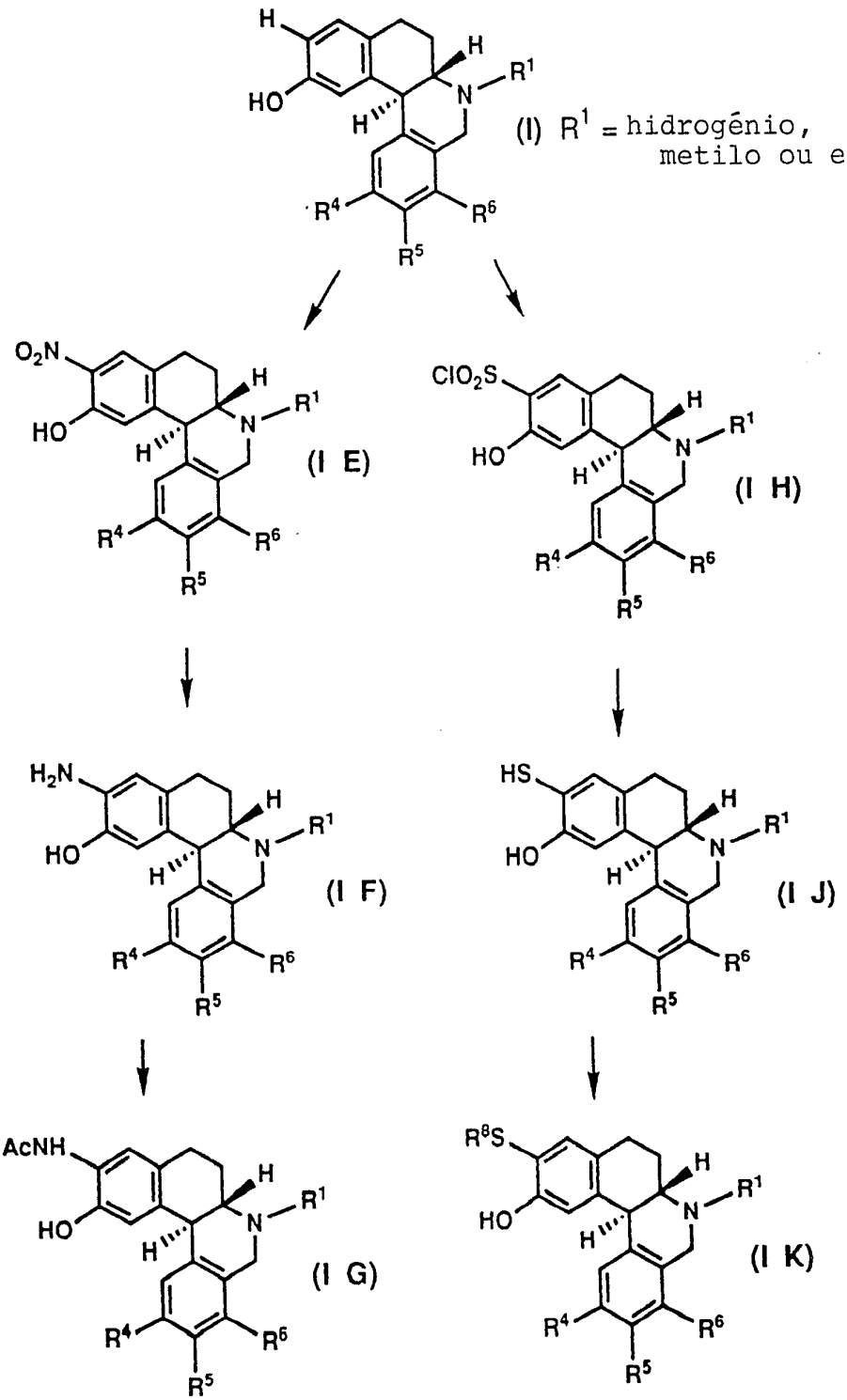
Em alternativa, os compostos de fórmula (I) (na qual R^1 é hidrogénio, metilo ou etilo e R^2 é hidrogénio) são tratados com ácido clorossulfónico para se obterem os compostos de fórmula (IH). Os compostos de fórmula (IH) são reduzidos, por exemplo utilizando um metal e um ácido, tal como, zinco e ácido sulfúrico, para se obterem os compostos de fórmula (IJ). Os compostos de fórmula (IJ) são alquilados por tratamento de um halogeneto de alquilo adequado, por exemplo iodeto de metilo, e uma base tal como carbonato de potássio, de preferência num solvente polar tal como acetona para se obterem os compostos de fórmula (IK).

(segue Esquema I)

Esquema I


2 passos
1
2
3
4
5
6
R2 = hidrogênio, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou alquilo inferior substituído com halo
(I A)
(I B)
R2 = halo
(I C)
(I D)
R2 = halo
R2 = H
2 passos
R2 = H

Esquema II



O referido anteriormente pode ser melhor entendido em referência aos seguintes exemplos que são proporcionados para a ilustração e não para limitar o invento.

Exemplo 1

trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Passo 1: N-Benzil-N-benzil-7-metoxi-3,4-di-hidro-2-naftilamina

Um balão de vidro de três tubuladuras equipado com uma ratoeira Dean-Stark foi carregado com uma solução de 10,0 g (56,8 mmol) de 7-metoxi-2-tetralona (disponível comercialmente da Aldrich Chemical Company) e 6,20 ml (56,8 mmol) de benzilamina em 90 ml de tolueno. A mistura reagente foi refluxada durante 5 horas e então concentrada in vácuo. O resíduo foi dissolvido em 120 ml de cloreto de metileno. A solução de cloreto de metileno foi arrefecida a 0°C e foram adicionados 8,6 ml (74,1 mmol) de cloreto de benzoílo e 11,1 ml (76,6 mmol) de trietilamina. Depois de ter sido agitada durante toda a noite à temperatura ambiente, a mistura reagente foi submetida a partição entre éter dietílico (300 ml) e água (200 ml). O extrato étereo foi lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio e salmoura, seco em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado in vacuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluído com acetato de etilo a 15% em hexano para se obterem 18,15 g (87% de rendimento) do composto título.

Passo 2: trans-N-Benzil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina-5-ona

Uma solução de 10,0 g (27,09 mmol) de N-benzoil-N-benzil-7--metoxi-3,4-di-hidro-2-naftilamina, do Passo 1, em 1 litro de éter dietílico foi colocada numa célula fotolítica e então irradiada com uma lâmpada de vapor de mercúrio Hanovia de 200 Watt durante 4,5 horas. A mistura resultante foi concentrada in vacuo para dar 10,8 g do composto título como um sólido espumoso amarelo. Este produto foi aceite no passo seguinte sem purificação.

Passo 3: trans-N-Benzil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina

Uma solução de 2,77 g (7,5 mmol) de trans-N-benzil-11-me-

toxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina-5-ona, do Pas-so 2, em 12 ml de éter dietílico seco, a 0°C, foi tratada com 10 ml de uma solução 1,0 M de hidreto-aluminato de lítio, em éter dietílico (1,0 ml, 10 mmol). A suspensão resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada a esta temperatura durante 1,75 horas, e então extinguida pela adição sequencial de 0,38 ml de água, 0,38 ml de solução de hidróxido de sódio aquoso a 15% e 1,2 ml de água. A mistura reagente foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada in vacuo para dar 2,41 g (91% de rendimento) do composto titulo.

Passo 4: formato de trans-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Uma solução de 5,18 g (14,6 mmol) de trans-N-benzil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, do Passo 3, em 100 ml de alcool etilíco e 11,5 ml de ácido fórmico foi tratada com 700 mg de hidróxido de paládio e a mistura foi agitada sob 406 kPa (4 atm.) de hidrogénio durante 1 dia. A mistura reagente foi diluída com álcool etílico e filtrado através de um filtro com Celite^{R}. O filtrado foi concentrado in vacuo para obter 6,86 g do composto do título. Este produto foi aceite no passo seguinte sem purificação.

Passo 5: trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina

Foi adicionado tribrometo de boro (33 ml de uma solução 1,0 M em cloreto de metileno, 3 mmol) gota a gota, a -78°C a uma solução de 3,43 g de formato de trans-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b--hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, do Passo 4, em 15 ml de cloreto de metileno. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante 1,5. Depois de ser arrefecida a -78°C, a reacção foi extinguida pela dição cuidadosa de 25 ml de metanol. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, agitada durante a noite e então concentrada in vacuo. O resíduo sofreu partição entre bicarbonato de sódio aquoso (400 ml) e acetato de etilo (2 x 400 ml). Os extractos orgânicos

combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados in vacuo. O resíduo foi reduzido a pó com clorofórmio/cloreto de metileno para dar 1,51 g (82% de rendimento do trans-N-benzil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidro-benzo[a]fenantridina) do composto do título como um sólido cor de couro, ponto de fusão 221-222°C; EMDCI-NH_3 M/Z: 252 $(M+H)^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H, OH), 7,1-7,4 (m, 4H), 6,97 (d, J = 9 Hz), 6,63 (d, J=3 Hz), 6,52 (dd, J = 3,9 Hz), 4,11 (br s, 1H, NH) 3,88 (s, 2 H), 3,71 (d,J=10,5 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,66 (ddd, J=3, 9, 10,5Hz), 2,40 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). Análise calculada para $C_{17}H_{17}NO+0,5CH_2Cl_2$: C, 71,54; H, 6,18; N, 4,77. Encontrado: C, 71,93; H, 5,99; N, 4,55.

Exemplo 2

trans-N-metil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fe-nantridina

Passo 1: Hidrocloreto de trans-N-metil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Uma suspensão de 3,12 g (10,0 mmol) de formato de trans-11--metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, o produto do Passo 4 do Exemplo 1, em 20 ml de metanol foi tratada com 4,5 ml de uma solução de formaldeído aquosa a 37% (60 ml), seguida por 1,57 g (25 mmol) de cianoboro-hidreto de sódio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reagente foi submetida a partição entre uma solução de bicarbonato de sódio aquosa (250 ml) e acetato de etilo (2 x 250 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados in vacuo. O resíduo foi tratado com éter dietílico saturado com cloreto de hidrogénio anidro e a suspensão resultante foi concentrada. O produto em bruto foi cromatografado em sílica gel eluído com metanol a 5% em cloreto de metileno para obter 1,34 g (48% de rendimento) de trans-N-metil-11-metoxi-5,6,6a,7a,8,12b--hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, que depois de tratamento com cloreto de hidrogénio etéreo e remoção do solvente, deu 1,33 g do

composto do título, como um sólido branco, ponto de fusão 119-121°C; EM DCI-NH_3 M/Z : 280 $(M+H)^+$. Análise calculada para $C_{19}H_{22}ClNO+0,1H_2O$: C, 71,84; H, 7,04; N, 4,41. Encontrado: C, 71,52; H, 7,14; N, 4,40.

Passo 2: hidrobrometo de trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Foi adicionado tribrometo de boro (7,5 ml de uma solução 1,0 M em cloreto de metileno, 7,5 mmol) gota a gota a uma solução de 450 mg (1,42 mmol) de trans-N-metil-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina em 4 ml de cloreto de metileno, a -78°C. A mistura reagente foi deixada aquecer até à temperatura ambiente por um período de 1 hora e então agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois de ser arrefecida outra vez a -78°C, a reacção foi extinguida pela adição de metanol. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e então concentrada várias vezes a partir de metanol. O resíduo foi cristalizado em metanol-cloreto de metileno-éter dietílico para obter 402 mg (81% de rendimento) do composto do título, ponto de fusão 266-267°C; EM DCI-NH_3 M/Z : 266 $(M+H)^+$. Análise calculada para $C_{18}H_{20}BrNO+0,1H_2O$: C, 61,79; H, 5,87; N, 4,00. Encontrado: C, 61,87; H, 5,86; N, 4,03.

Exemplo 3

trans-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Foi adicionado bromo (68 µl, 1,31 mmol) a uma solução de 330 mg (1,31 mmol) de trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, o produto do Exemplo 1, em 7 ml de ácido fórmico a 0°C. A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a 0°C e 15 minutos à temperatura ambiente e então vertida numa solução aquosa de hidróxido de amónio a 50%. A mistura aquosa foi extractada com 100 ml de cloreto de metileno e 150 ml de acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram concentrados in vacuo. O resíduo foi cromatografado em silica gel

eluído com metanol a 5% em cloreto de metileno para dar 30 mg (7% de rendimento) do trans-12-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa--hidrobenzo[a]fenantridina e 83 mg (19% de rendimento) do composto título, ponto de fusão 243-245°C; EM DCI-NH_3 M/Z : 330 $(M+H)^+$. Análise calculada para $C_{17}H_{16}BrNO+0,3H_2O$: C, 60,83; H, 4,98; N, 4,17. Encontrado: C, 60,64; H, 5,11; N, 3,79.

Exemplo 4

hidrobrometo de trans-N-metil-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Passo 1: trans-N-metil-10-bromo-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Foi adicionado bromo (38 µl, 0,74 mmol) gota a gota a uma solução de 234 mg (0,74 mmol) de trans-N-metil-11-metoxi--5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina, o produto do Passo 1 do Exemplo 2, em 4 ml de ácido fórmico, a 0°C. A mistura reagente foi agitada a 0°C durante 20 minutos e depois durante 45 minutos à temperatura ambiente. A mistura reagente foi diluída com água e neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de amónio a 50%. A suspensão aquosa foi extractada com 2 x 100 ml de acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e então concentrados in vacuo para dar 259 mg (87% de rendimento) do composto do título. Este produto foi levado para o passo seguinte sem purificação.

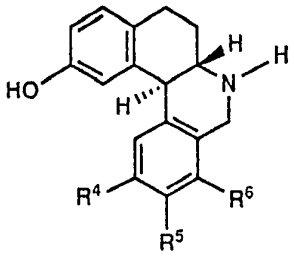
Passo 2: hidrobrometo de trans-N-metil-10-bromo-11-hidroxi--5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo[a]fenantridina

Seguindo o procedimento descrito no Passo 2 do Exemplo 2, a trans-N-metil-10-bromo-11-metoxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-[a]fenantridina, do Passo 1, foi convertido no composto do título, ponto de fusão 277-278°C (dec); EM DCI-NH_3 M/Z : 344 $(M+H)^+$. Análise calculada para $C_{18}H_{19}Br_2NO+0,5H_2O$: C, 49,80; H, 4,64; N, 3,22. Encontrada: C, 49,98; H, 4,37; N, 3,22.

Exemplos 5-60

Seguindo os procedimentos descritos nos Exemplos 1 e 2, substituindo o cloreto de benzoílo pelos cloretos de benzoílo substituídos apropriados, os Exemplos 5-60, tal como é revelado na Tabela 1, são sintetizados. Os cloretos de benzilo substituídos estão disponíveis comercialmente ou são preparados prontamente a partir dos correspondentes derivados do ácido benzoíco disponíveis comercialmente de acordo com processos comuns. Nos Exemplos 39, 40 e 41 o grupo hidroxilo fenólico do material de partida β-tetralona é protegido como um derivado metoxi e o derivado metoxi do material de partida hidroxi-cloreto de benzoílo é utilizado para dar como um intermediário um derivado de dimetoxi do produto desejado. Os grupos metoxi são simultaneamente convertidos nos produtos hidroxi para obter os Exemplos 39, 40 e 41.

Tabela 1: Exemplos 5-60



(I)

Número do Exemplo	R^4	R^5	R^6
5	CH_3	H	H
6	H	CH_3	H
7	H	H	CH_3
8	CH_2CH_3	H	H
9	$CH_2CH_2CH_3$	H	H
10	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	H
11	$C(CH_3)_3$	H	H
12	Cl	H	H

Número do Exemplo	R^4	R^5	R^6
13	H	Cl	H
14	H	H	Cl
15	Br	H	H
16	H	Br	H
17	H	H	Br
18	F	H	H
19	H	F	H
20	H	H	F
21	I	H	H
22	H	H	I
23	CH_2Cl	H	H
24	H	CH_2Cl	H
25	CF_3	H	H
26	H	CF_3	H
27	H	H	CF_3
28	SO_2CH_3	H	H
29	SCH_3	H	H
30	SCH_2CH_3	H	H
31	CN	H	H
32	H	CN	H
33	NO_2	H	H
34	H	H	NO_2
35	NH_2	H	H
36	H	NH_2	H
37	H	H	NH_2
38	$N(CH_3)_2$	H	H
39	OH	H	H
40	H	OH	H
41	H	H	OH
42	OEt	H	H
43	H	OEt	H
44	H	H	OEt
45	Cl	H	Cl
46	H	Cl	Cl
47	F	H	Cl

Número do Exemplo	R^4	R^5	R^6
48	F	H	F
49	F	F	H
50	Cl	NH_2	H
51	H	NH_2	Cl
52	Cl	H	NH_2
53	H	NO_2	Cl
54	NO_2	H	Cl
55	H	Cl	NO_2
56	F	NO_2	H
57	H	CH_3	CH_3
58	CH_3	H	CH_3
59	CH_3	OCH_3	H
60	H	OCH_3	OCH_3
61	OCH_3	H	OCH_3
62	SCH_3	H	OCH_3
63	OCH_3	OCH_3	OCH_3

A N-metilação dos compostos listados na Tabela 1 (Exemplos 5-63), com o grupo hidroxilo fenólico protegido, por exemplo como o derivado metoxi ou benziloxi, é realizada de acordo com os procedimentos dados no Exemplo 2 e os grupos protectores de fenol são removidos para dar os compostos N-metilo desejados.

A halogenação dos compostos listados na Tabela 1 (Exemplos 5-63), com a excepção dos compostos nos quais qualquer dos R^4, R^5 ou R^6 é hidroxi ou amino (Exemplos 35, 36, 37, 39, 40, 41, 50, 51 e 52), pode ser realizada para se obterem os compostos 10-halo correspondentes. Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 4 para a bromação da posição 10 do sistema do anel benzo[a]fenantridina, são produzidos os derivados 10-bromo dos compostos listados na Tabela 1.

Ligação competitiva a receptores da dopamina

A dopamina produz respostas biologicas através da estimu-lação dos seus receptores nas membranas celulares. Com o

propósito de identificar compostos como antagonistas da dopamina que sejam capazes de interactuar com o receptor da dopamina, foi realizado um ensaio de ligação ligando-receptor como uma pesquisa inicial. A afinidade do antagonista para o receptor é expressa como uma constante de afinidade inibidora (Ki) obtida através de um gráfico concentração do inibidor versus concentração recíproca do ligando isotopicamente marcado que é deslocado pelo antagonista.

Ensaios de ligação receptor D-1 e D-2

O caudado de ratazana homogeneizado foi incubado na presença de [^{125}I]SCH-23982 (um antagonista selectivo do receptor D-1 da dopamina) e os compostos deste invento, de acordo com os procedimentos descritos por A. Sidhu, et al. no European J. Pharmacology, 113:437, 1985 e no European J. Pharmacology, 128:213, 1986. Os compostos competem com o ligando radiomarcado pela ocupação dos receptores e a potência molar de cada composto foi quantificada. A afinidade do composto para o receptor (Ki) foi calculado como descrito por Y.C. Cheng e W. H. Prusoff em Biochemical Pharmacology, 22:3099, 1973 a partir da relação $Ki = IC_{50} (1+[L]/K_D)$ onde IC_{50} é a concentração do composto em teste que produz uma inibição de 50% na ligação específica do radioligando, L; [L] é a concentração do radioligando; e K_D é a afinidade do radioligando para o receptor.

O procedimento para o ensaio da ligação do receptor D-2 da dopamina foi semelhante ao utilizado para o ensaio do receptor D-1. O caudado de ratazana homogeneizado foi a fonte dos receptores D-2. O tecido homogeneizado foi incubado na presença de [^{125}I]-p-aminofeniletil-espiroperidol (um antagonista selectivo do receptor D-2 da dopamina) e sendo os compostos avaliados de acordo com o protocolo descrito por T. Agui, N. Amlaiky, M.G. Caron e J.W. Kebabian em Molecular Pharmacology, 33: 163, 1988. A afinidade molar do composto para o local de ligação do receptor foi calculada pelo mesmo método utilizado para o ensaio do receptor D-1, assumindo uma interação competitiva entre o composto e o ligando radiomarcado.

Os dados das ligações competitivas (valores de Ki) para os ensaios de ligações dos receptores D-1 e D-2 são apresentados na tabela 2. Os valores de Ki são inversamente proporcionais à afinidade do composto para o receptor, por isso é evidente que os compostos do invento têm alta afinidade para os receptores da dopamina.

Tabela 2

Ligações competitivas para os receptores D-1 e D-2

Exemplo #	D-1 Ki (μM)	D-2 Ki (μM)
1	0,366	9,550
2	0,355	1,549
3	0,851	39,204
4	0,401	1,184
dopamina	6,73	6,31

Ensaios funcionais

A interação da dopamina ou de um agonista do receptor D-1 da dopamina com o receptor D-1 causa um aumento dependente da dose da conversão catalisada por adenilato-ciclase, de adenosina--trifosfato (ATP) em adenosina-monofosfato ciclíco (AMPc). A actividade funcional dos compostos do invento foi determinada pelo ensaio, in vitro, da sua capacidade para antagonizar um aumento induzido pela dopamina nos níveis de AMPc. O protocolo para os ensaios com adenilato-ciclase foi descrito por K. J. Watling e J. E. Dowling em J. Neurochemistry, 36: 559, 1981 e por J. W. Kebabian, et al. em Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 69: 2145, 1972. O tecido foi obtido da retina de peixinhos dourados ou do corpo estriado da ratazana.

Por forma a determinar a actividade antagonista funcional, são incubados homogeneizados de tecidos isentos de células numa solução tampão iónica que contém ATP, dopamina 10 μM e concentrações crescentes do composto a ser avaliado. Os

resultados dos ensaios para a actividade antagonista são apresentados na Tabela 3. Os valores de Ki foram calculados como descrito por Y.C. Cheng e W.H. Prusoff em Biochemical Pharmacology, 22: 3099, 1973 a partir da relação $Ki = IC_{50}([S]/K_D)$. A aplicabilidade desta relação é baseada na suposição de que os tecidos utilizados no ensaio não têm grandes reservas de receptores para os receptores D-1 e D-2. Nesta expressão IC_{50} é definido como a concentração do composto em teste que produz uma redução de 50% na resposta a um agonista, S; [S] é a concentração do agonista no ensaio; e K_D é a afinidade do agonista para o receptor.

Os compostos do invento são antagonistas potentes da conversão, medidada pelo receptor da dopamina catalisada por adenilato-ciclase, do adenosina-trifosfato em AMP, e por isso, previne os efeitos psicológicos da estimulação excessiva dos receptores da dopamina.

Tabela 3

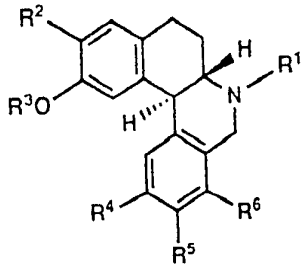
Actividade de antagonista no ensaio com adenilato-ciclase

Exemplo #	Ki (μM)
1	0,376
2	0,058
3	0,095
4	0,063

Os exemplos anteriores são meramente ilustrativos do invento e não pretendem limitar o invento aos compostos revelados. As variações e alterações que são óbvias para um perito na arte pretendem estar dentro do âmbito e natureza do invento que é definido nas reivindicações anexas.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula



(I)

ou de um seu sal, amida ou éster farmaceuticamente aceitável, na qual

R^1 é seleccionado de entre hidrogénio, metilo, etilo e um grupo amida pró-droga;

R^2 é seleccionado do grupo consistindo em

hidrogénio,
halogéneo,
alquilo inferior,
alcoxi inferior,
alquilo inferior substituído por halo,
alquiltio inferior,
nitro,
acetamino e
$-SO_2R^7$ onde R^7 é alquilo inferior;

R^3 é seleccionado de entre hidrogénio e um grupo éster pró-droga;

R^4, R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre o grupo consistindo em

hidrogénio,
hidroxi,
halogéneo,
alquilo inferior
alcoxi inferior,
alquilo inferior substituído por halo,
nitro,
amino,
acetamino,
alquilamino inferior e

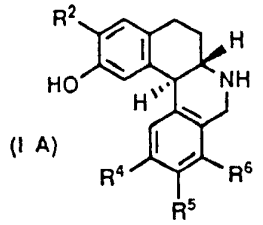
$-SO_2R^8$ onde R_8 é alquilo inferior,

com a condição de:

1) quando R^4, R^5 e R^6 são hidrogénio, R^2 não é metoxi, e

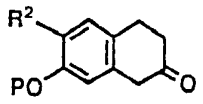
2) não mais de um de R^4, R^5 e R^6 é nitro ou $-SO_2R^8$, caracterizado por compreender:

(A) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IA)



na qual R^2 é hidrogénio, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou alquilo inferior substituído por halo e R^4, R^5 e R^6 são definidos como anteriormente;

(a) a condensação de uma tetralona de Fórmula 1



1

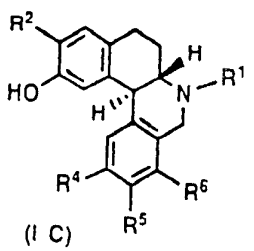
na qual R^2 é hidrogénio, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior ou alquilo inferior substituído por halo, e P é um grupo protector de fenol, com benzilamina e a acilação da enamina resultante com cloreto de ácido aromático,

(b) a ciclização fotoquímica do composto resultante do passo (a);

(c) a redução do composto produzido pelo passo (b) com um agente redutor de amida, em seguida a desprotecção do grupo n-benzilo e

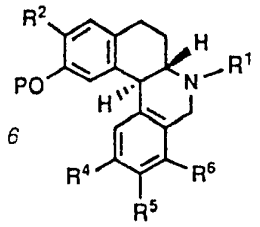
(d) remoção do grupo protector do fenol; ou

(B) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IC)



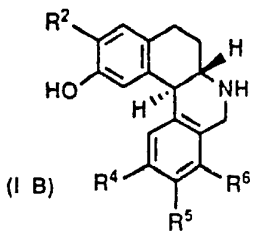
na qual R^1 é metilo ou etilo, R^2 é definido como acima para a fórmula (IA), e R^4, R^5 e R^6 são definidos como para a fórmula (I)

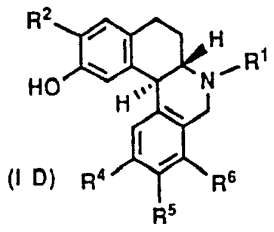
(a) a alquilação de compostos produzidos no passo A (c), obtendo-se um composto de fórmula (6),



(b) e, em seguida, a remoção do grupo protector de fenol por tratamento do composto alquilado com um reagente apropriado; ou

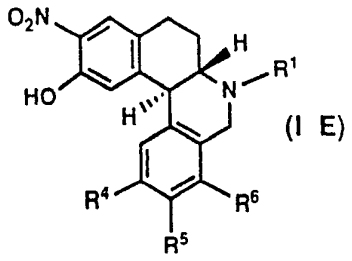
(C) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IB) e (ID)





nas quais R^1 é metilo ou etilo, R^2 é halo, e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi ou amino, o tratamento de um composto obtido em (A) ou (B), respectivamente, ou de fórmula (6), nos quais R^2 é hidrogénio, com um agente de halogenação; ou

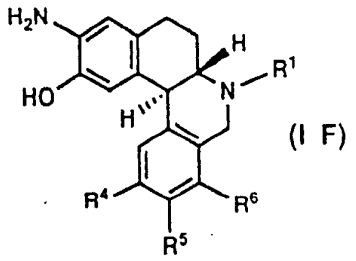
(D) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IE)



na qual R^1 é hidrogénio, metilo ou etilo e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi ou amino, a nitração de um composto de fórmula (IA) ou (IC), nas quais R^2 é hidrogénio e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi

ou amino; ou

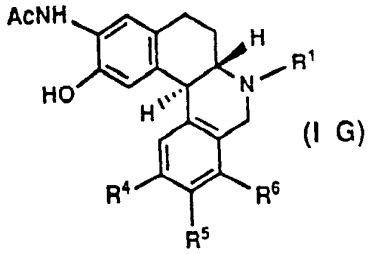
(E) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IF)



(I F)

a redução de compostos de fórmula (IE); ou

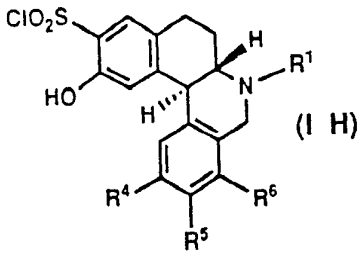
(F) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IG)



(I G)

a acetilação de compostos de fórmula (IF); ou

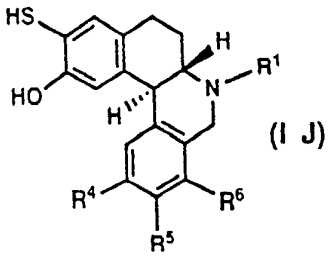
(G) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IH)



(I H)

na qual R^1 é hidrogénio, metilo ou etilo e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi ou amino, o tratamento de um composto de fórmula (IA) ou (IC), nas quais R^2 é hidrogénio e nenhum de R^4, R^5 e R^6 é hidroxi ou amino, com ácido clorossulfónico; ou

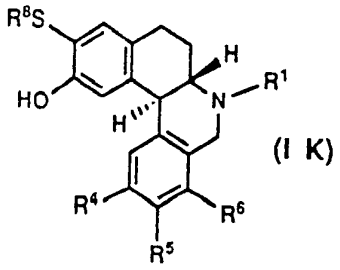
(H) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IJ)



(I J)

a redução de compostos de fórmula (IH), com um metal e um ácido; ou

(I) quando os compostos de fórmula (I) têm a fórmula (IK)



(I K)

a alquilação de compostos de fórmula (IJ).

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^4, R^5 e R^6 serem hidrogénio.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar

trans-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo{a}fenantridina;

trans-N-metil-11-hidroxi-5,6,6a,7a,8,12b-hexa-hidrobenzo{a}-fenantridina;

trans-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo-{a}fenantridina; e

trans-N-metil-10-bromo-11-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo{a}fenantridina,

e seus sais, amidas ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

4 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar um veículo farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto preparado de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, -6 SET 1991

Por ABBOTT LABORATORIES
=O AGENTE OFICIAL=