

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 85 688

**REQUERENTE:** DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, alemã, com sede em D-7950 Biberach  
an der Riss, Alemanha

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS  
NAFTILDERIVADOS, E DE COMPOSIÇÕES  
FARMACEUTICAS QUE OS CONTENHAM"

**INVENTORES:** Joachim Heider, Manfred Psiorz,  
Andreas Bomhard, Norbert Huel,  
Berthold Narr, Klaus Noll, Christian  
Lillie, Walter Kobinger e Jurgen  
Dammgen

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

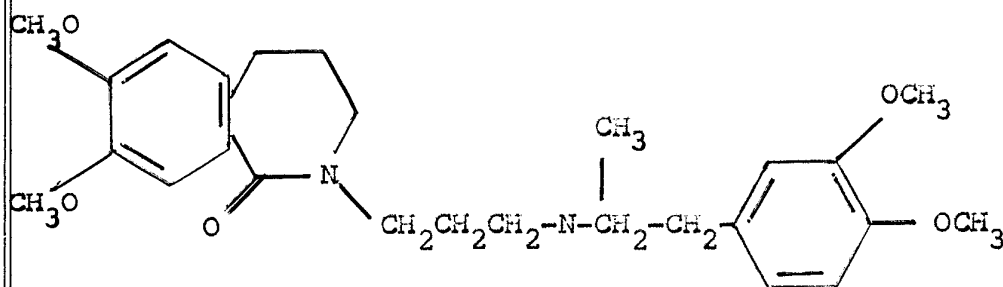
Alemanha, em 12 de Setembro de 1986, sob o No. P 36 31 013

Memória descritiva referente à patente de invenção de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, alemã, industrial e comercial, com sede em D-7450 Biberach an der Riss, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Joachim Heider, Dr. Manfred Esiorz, Dr. Andreas Bomhard, Dr. Norbert Huel, Dr. Berthold Narr, Dr. Klaus Noll, Dr. Jurgen Damgen, residentes na Alemanha Ocidental e Dr. Christian Lillie e Prof. Dr. Walter Kobinger, residentes na Austria), para:

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS NAFTILDERIVADOS, E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTENHAM"

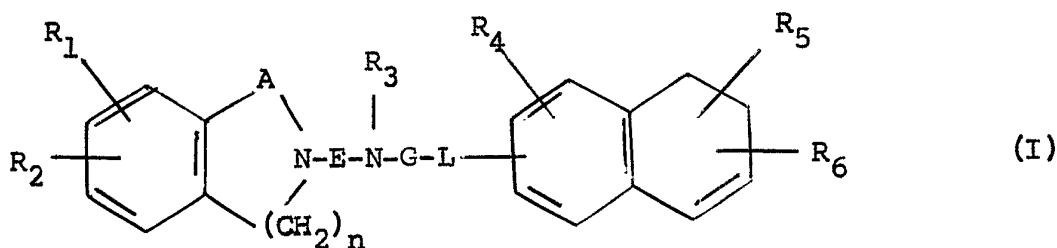
Memória Descritiva

Na patente britânica 1 548 844 descreve-se, entre outros, o composto de fórmula



e os seus sais de adição de ácido, fisiologicamente assimiláveis, que possuem valiosas propriedades farmacológicas, nomeadamente um efeito selectivo moderador da frequência cardíaca para além de um efeito hipertensor suave.

Descobriu-se então surpreendentemente que os novos naftilderivados de fórmula geral




e, no caso de estes conterem um átomo de carbono assimétrico, os seus enantiómeros bem como os respectivos sais de adição de ácido, em particular os sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos ou orgânicos, fisiologicamente assimiláveis, possuem propriedades farmacológicas ainda mais valiosas, em especial um efeito moderador da frequência cardíaca de longa duração e um efeito redutor da deficiência em  $O_2$  do coração.

O objectivo da presente invenção são, por isso, os novos naftilderivados de fórmula geral I acima indicada, os seus enantiómeros, os seus sais de adição de ácido, em particular para fins de aplicação farmacêutica, os sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos ou orgânicos, fisiologicamente assimiláveis, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que contenham estes compostos.

Na fórmula geral I acima referida, os substituintes e índices possuem os seguintes significados:

- n o número 1 ou 2,
- A um grupo  $-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH_2\underset{OH}{CH_2}-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2\underset{x}{CO}-$ ,  $-CH_2\underset{x}{CS}-$ ,  $-COCO-$ , ou  $-CH-\underset{x}{CO}-$ , em que o átomo assinalado com x está sempre ligado ao núcleo fenilo,
- E um grupo alquileno linear com 2 a 4 átomos de carbono conforme o caso substituído por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,
- G um grupo alquileno linear com 1 a 5 átomos de carbono, substituído, conforme o caso, por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,



L uma ligação ou ainda um átomo de oxigênio, quando G representa um grupo alquileno linear com 2 a 5 átomos de carbono substituído, conforme o caso, por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,

$R_1$  e  $R_2$ , que podem ser iguais ou diferentes, grupos alquilo ou alcoxi com um a 3 átomos de carbono em cada parte alquilo ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto, um grupo alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono,

$R_3$  um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo alilo,

$R_4$ ,  $R_5$  e  $R_6$ , que podem ser iguais ou diferentes, átomos de hidrogênio, grupos alquilo ou alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono em cada parte alquilo.

Para os significados acima referidos na definição dos grupos, interessam por exemplo:

Para A, L e n os significados acima mencionados,

Para  $R_1$  os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi ou isopropoxi,

para  $R_2$  os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi ou isopropoxi ou, juntamente com  $R_1$ , os grupos metileno dioxí ou etilenodioxí,

para  $R_3$  o átomo de hidrogênio, os grupos metilo, etilo, n-propilo, isobutilo ou alilo,

para  $R_4$  o átomo de hidrogênio, os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi ou isopropoxi,

para  $R_5$  o átomo de hidrogênio, os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi ou isopropoxi,

para  $R_6$  o átomo de hidrogênio, os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi ou isopropoxi,



para E os grupos etileno, n-propileno, n-butileno, 1-metil-etileno, 1-etiletileno, 2-metiletileno, 2-etiletileno, 1-n-propiletileno, 1-metil-n-propileno, 2-metil-n-propileno, 3-metil-n-propileno, 1-etil-n-propileno, 2-n-propil-n-propileno ou 3-etil-n-propileno e

para G os grupos metileno, etilideno, n-propilideno, n-butiliteno, 2-metilpropilideno, etilideno, 1-metil-etileno, 2-etiletileno, 1-propiletileno, 2-metil-etileno, 2-etiletileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, 1-metil-n-propileno, 1-metilbutileno, 1-metil-n-pentileno, 1-etil-n-propileno, 2-etil-n-propileno, 1-metil-n-butileno, etilenoxi, n-propilenoxi, n-butilenoxi; ou n-pentilenoxi.

De acordo com a invenção, os compostos seguintes estão de acordo com a fórmula geral I acima mencionada:

2- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona;

2- $\int$ N-metil-N-(nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona;

2- $\int$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

2- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,



3- $\int$  N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina,

2- $\int$  N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il-7-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-  
-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-1-oxi)-etano-2-il)-amino-propano-3-il-7-  
-5,6-dimetoxiftalimidina,

3- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-propano-3-il-7-  
-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-  
-il-7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-  
-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-7-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

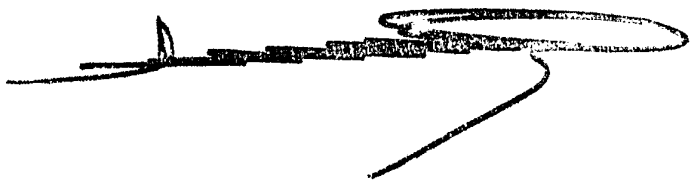
2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-7-  
-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-  
-il-7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il-7-etano-2-il)-ami-  
nopropano-3-il-7-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-  
lina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-  
-il-7-6,7-metilenodioxoisoquinolina-1-ona,

2- $\int$  N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il-7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,



2- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminopropano-3-il $\int$ -7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benza-  
zepina-2-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((2-nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il $\int$ -7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-  
-ona,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1,il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-1,2-diona,

3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-7,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-  
-2-ona,

2- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-il)-metil)-aminopropano-3-il $\int$ -5,6-  
-dimetoxi-ftalimidina,

2- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-il-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-  
-il $\int$ -5,6-dimetoxiftalimidina,

2- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\int$ -  
-5,6-dimetoxiftalimidina,



2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-amino-  
propano-3-il-5,6-dimetoxiftalimidina,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il-  
-5,6-dimetoxiftalimidina,

3- $\sphericalangle$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-  
-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoli-  
na,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropiano-3-il-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

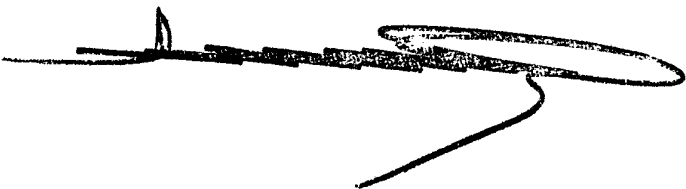
2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il-  
-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-amino-  
propano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-  
-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-  
-il-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-  
-ona,

2- $\sphericalangle$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,



2- $\square$ N-metil-N-((nafta-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-  
-il7-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-  
-il7-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-  
-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-  
-il7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il7-  
-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil-aminopropano-3-  
-il7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-  
-il7-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,



2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-metilenoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,



2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il-7-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il-7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)aminopropano-3-il-7-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-u-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoksi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7-7,8-metilenodioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-7-7,8-metilenodioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)aminoetano-2-il-7-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-7-7,8-metilenodioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il-7-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il-7-7,8-metilenodioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina,

~~\_\_\_\_\_~~  
3- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-  
-il $\square$ -7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminoetano-2-il)-7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-  
-3-benzazepina-2-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminoetano-2-il)-7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-  
-3-benzazepina,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il $\square$ -7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-  
-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il $\square$ -7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminoetano-2-il $\square$ -  
-7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-  
-ona,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminoetano-2-il $\square$ -  
-7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepinas,


3- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il $\square$ -7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-  
-2-ona,

3- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il $\square$ -7,8-metilenodioxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminoetano-  
-2-il $\square$ -5-metilftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminoetano-  
-2-il $\square$ -5-metil?1,3-dihidroisoindole,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminoetano-2-il $\square$ -5,6-dimetilftalimidina,



2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminoetano-2-il7-  
-5,6-dimetil-1,3-dihidroisoindole,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)aminoetano-  
-2-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminoetano-2-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminoetano-  
-2-il7-5,6-metilenodioxil-1,3-dihidroisoindole,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-  
-aminoetano-2-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-amino-  
propano-3-il7-5,6-dimetilftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-  
-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopro-  
pano-3-il7-5,6-metilenodioxil-1,3-dihidroisoindole,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-propano-3-il)-aminoetano-  
-2-il7-5,6-dimetilftalimidina,


2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-butano-4-il)-aminopro-  
pano-3-il7-5,6-dimetilftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-butano-4-il)-aminopro-  
pano-3-il7-5,6-dimetilftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-butano-4-il)-aminopropa-  
no-3-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-oxobutano-4-  
-il)-aminopropano-3-il7-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\square$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-oxopropano-3-il)-amino-  
etano-2-il7-5,6-dimetoxiftalimidina,



2- $\angle$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-oxopropano-3-il)-aminopropano-3-il-5,6-dimetoxiftalimidina,

2- $\angle$ N-metil-N-((nafto-1-il)-oxopropano-3-il)-aminopropano-1-il-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\angle$ N-metil-N-((nafto-1-il)-pentano-5-il)-aminoetano-2-il-5,6-dimetilftalimidina,

2- $\angle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-pentano-5-il)-aminoetano-2-il-5,6-metilenodioxiftalimidina,

2- $\angle$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-pentano-5-il)-aminopropano-3-il-5,6-dimetilftalimidina,

2- $\angle$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-pentano-5-il)-aminopropano-3-il-5,6-metilenodioxiftalimidina.

Os compostos preferidos, de fórmula geral I acima mencionada, são aqueles em que os substituintes e índices possuem os seguintes significados:

A, L e n definem-se como anteriormente,

E um grupo etileno ou n-propileno,

G um grupo alquileno linear com 1 a 4 átomos de carbono, conforme o caso substituído por um grupo metilo,

R<sub>1</sub> um grupo metilo ou metoxi,

R<sub>2</sub> um grupo metilo ou metoxi, ou R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> conjuntamente um grupo metilenodioxi,

R<sub>3</sub> um grupo metilo,

R<sub>4</sub> um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,

R<sub>5</sub> um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou metoxi;

R<sub>6</sub> um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi,

bem como os respectivos enantiómeros e os seus sais de adição de ácido.



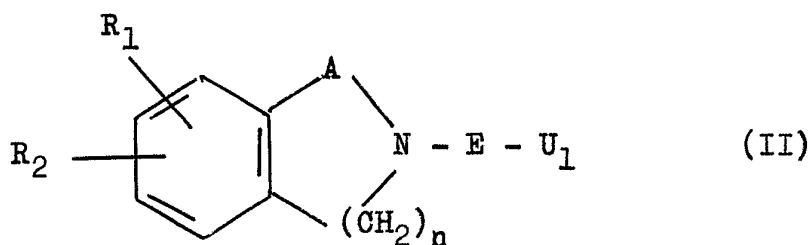
contudo,

Preferem-se em especial os compostos de fórmula geral I, nos quais os substituintes e índices possuem os seguintes significados:

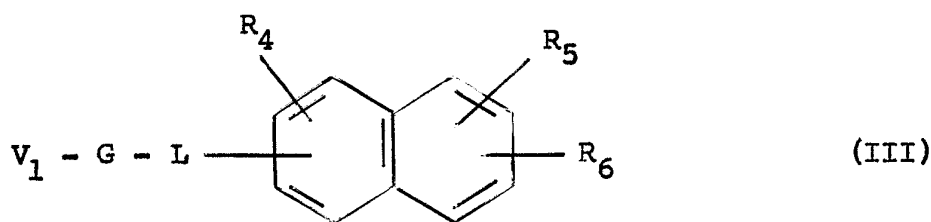
- n O número 1 ou 2,
  - A um grupo  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,
  - E um grupo n-propileno,
  - G um grupo etileno,
  - L uma ligação,
  - $R_1$  e  $R_2$  um grupo metoxi cada um, conjuntamente, um grupo metilenodioxo,
  - $R_3$  um grupo metilo,
  - $R_4$  um átomo de hidrogénio,
  - $R_5$  um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou metoxi;
  - $R_6$  um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi,
- bem como os respectivos sais de adição de ácido.

De acordo com a invenção, os novos compostos obtêm-se pelos seguintes processos:

a) Reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

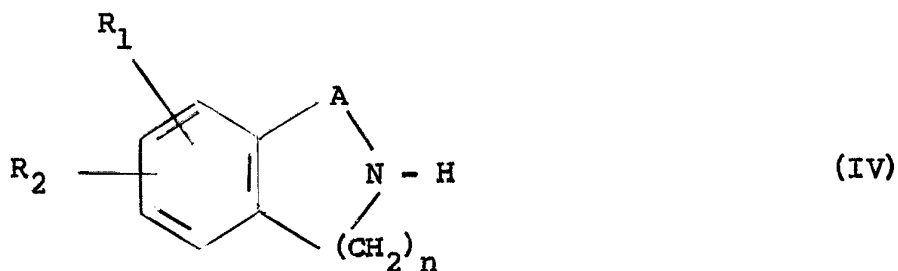


nas quais

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_6$ , A, G, L e n se definem como anteriormente, um dos grupos  $U_1$  ou  $V_1$  representa o grupo  $R_3-NH-$ , em que  $R_3$  se define como anteriormente, e o outro dos grupos  $U_1$  ou  $V_1$  representa um grupo rejeitado nucleófilo como um átomo de halogénio ou um grupo sulfonyloxi, por exemplo um átomo de cloro, bromo ou iodo ou os grupos metanosulfonyloxi, benzeno-sulfonyloxi, p-toluenosulfonyloxi ou etoxisulfonyloxi.

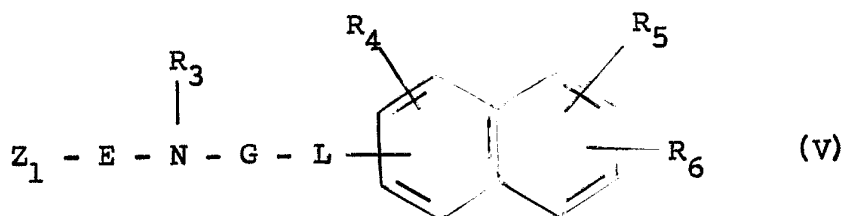
A reacção processa-se por conveniência num solvente ou numa mistura de solventes como acetona, éter dietílico, metilformamida, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, benzeno, clorobenzeno, tetrahydrofurano, benzeno/tetrahydrofurano, dioxano ou num excesso dos compostos utilizados de fórmulas gerais II e/ou III e, conforme o caso, na presença de um captor de ácidos, por exemplo um alcoolato como ter-butóxido de potássio, um hidróxido alcalino como hidróxido de sódio ou de potássio, um carbonato alcalino como carbonato de potássio, um amideto alcalino como sodamida, um hidreto alcalino como hidreto de sódio, uma base orgânica terciária como trietilamina ou piridina, podendo estes últimos servir também como solventes, ou de um acelerador da reacção como iodeto de potássio, conforme a reactividade do grupo nucleófilo substituível, a temperaturas entre 50 e 120°C, por exemplo à temperatura de ebulição do solvente utilizado. A reacção pode, contudo, ser também levada a cabo sem solvente. É no entanto de toda a vantagem efectuar a reacção na presença de uma base orgânica terciária ou num excesso de amina de fórmula geral II ou III utilizada.

b) Reacção de um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ , A e n se definem como anteriormente, com um composto de fórmula geral



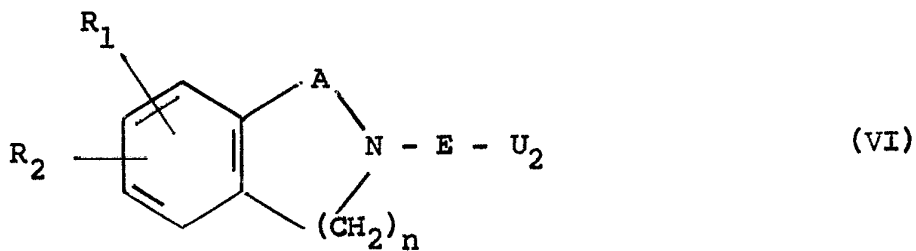
na qual

$R_3$  a  $R_6$ , E, G e L se definem como anteriormente, e

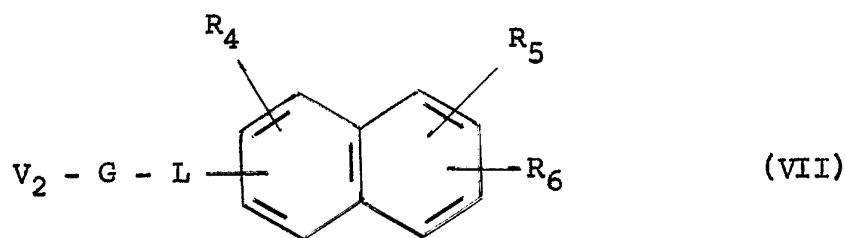
$Z_1$  representa um grupo rejeitado nucleófilo como um átomo de halogénio ou um grupo sulfonyloxi, por exemplo um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo metanossulfonyloxi, p-toluenosulfonyloxi ou etoxisulfonyloxi.

A reacção processa-se por conveniência num solvente ou numa mistura de solventes como metilformamida, dimetilformamida, sulfoxido dimetílico, benzeno, clorobenzeno, tetrahydrofurano, benzeno/tetrahydrofurano ou dioxano, na presença de um captor de ácido, por exemplo um alcoolato como ter-butóxico de potássio, um hidróxido alcalino como hidróxido de sódio ou de potássio, um carbonato alcalino como carbonato de potássio, um amideto alcalino como sodamida ou um hidreto alcalino como hidreto de sódio, a uma temperatura entre 0 e 150°C, de preferência a temperaturas entre 0 e 50°C.

c) Aminoação redutiva de um composto de fórmula geral



na presença de um composto de fórmula geral



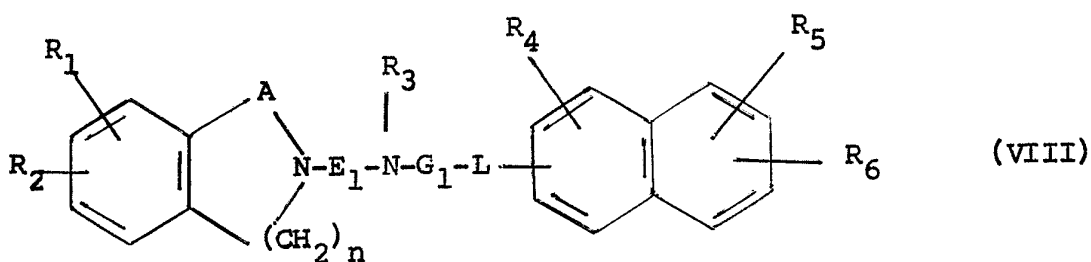
nas quais

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_6$ , A, E, G, L e n se definem como anteriormente, um dos grupos  $U_2$  ou  $V_2$  significa um grupo  $R_3-NH-$ , em que  $R_3$  se define como anteriormente, e o outro dos grupos  $U_2$  ou  $V_2$  representa um átomo de oxigênio, conjuntamente com um átomo de hidrogênio do átomo de carbono vizinho dos grupos G ou E, estando E e G definidos como anteriormente.

A reação processa-se num solvente apropriado como metanol, etanol, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etilo ou etanol/acetato de etilo, com um hidreto metálico como hidreto de alumínio e lítio, diborano, cianoborohidreto de sódio, ou borano/sulfureto dimetílico, de preferência contudo como borohidreto de sódio, ou com hidrogênio em presença de um catalisador de hidrogenação como platina, carvão de paládio ou Níquel-Raney, a uma pressão de hidrogênio de 1 a 5 bar, ou com hidrazina na presença de um catalisador de hidrogenação como platina, carvão de paládio ou níquel-Raney, a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência à pressão, à temperatura ambiente. Na redução com um hidreto metálico complexo como hidreto de alumínio e lítio, di-

borano ou borano/sulfureto dimetílico pode reduzir-se uma função carbonilo existente no grupo A a um grupo metileno ou, na hidrogenação catalítica, pode reduzir-se uma ligação dupla existente no grupo A.

d) Redução de uma amida de ácido, de fórmula geral



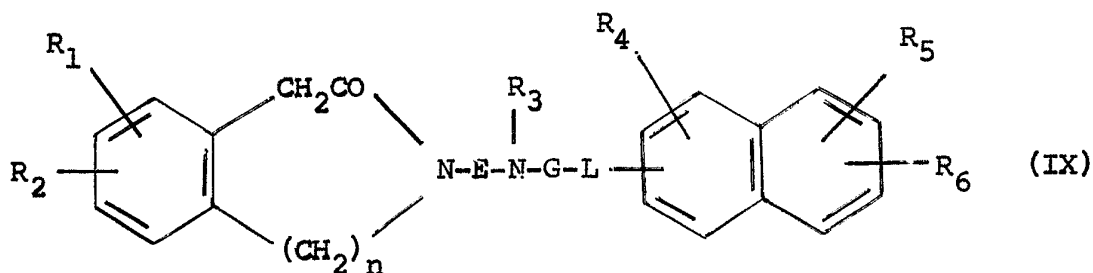
na qual

$R_1$  a  $R_6$ , A, L e n se definem como anteriormente, um dos grupos  $E_1$  ou  $G_1$  possui os significados anteriormente mencionados para E ou G, e o outro dos grupos  $E_1$  ou  $G_1$  possui também os significados anteriormente mencionados para E ou G, mas em que um grupo metileno vizinho ao átomo de azoto deve estar substituído por um grupo carbonilo.

A redução processa-se de preferência num solvente apropriado como metanol, etanol, éter dietílico, ou tetrahydrofurano, na presença de um hidreto metálico como borohidreto de sódio, hidreto de alumínio e lítio, diborano borano/sulfureto dimetílico, ou cianoborohidreto de sódio, de preferência contudo com borohidreto de sódio em metanol ou etanol, entre 0 e 40°C, de preferência contudo à temperatura ambiente. Na redução com um hidreto metálico complexo como hidreto de alumínio e lítio, diborano ou borano/sulfureto dimetílico, pode reduzir-se também uma função carbonilo existente no grupo A a um grupo metileno.

e) Para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual A representa um grupo  $-\text{CH}_2\text{CS}-$ :

Reacção de um composto de fórmula geral:



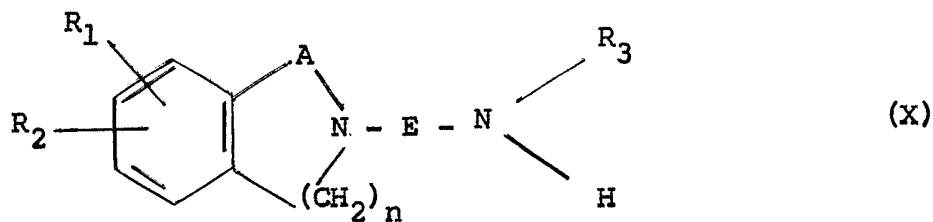
na qual

$R_1$  a  $R_6$ , E, G, L e n se definem como anteriormente, com um agente de sulfuração.

A reacção efectua-se com um agente de sulfuração como pentasulfureto de fósforo ou 2,4-disulfureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano, por conveniência num solve nte como tolueno ou xileno, a temperaturas entre 50 s 150<sup>o</sup>C, por exemplo à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

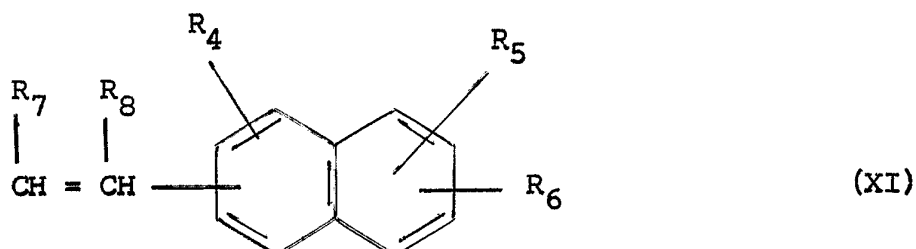
f) Para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o grupo -G-L- representa um grupo etileno, conforme o caso substituído por um grupo alquilo:

Reacção de um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$  a  $R_3$ , A, E e n se definem como anteriormente,  
com um composto vinílico de fórmula geral



na qual

$R_4$  a  $R_6$  se definem como anteriormente,

um dos grupos  $R_7$  ou  $R_8$  significa um átomo de hidrogénio,

e

o outro dos grupos  $R_7$  ou  $R_8$  significa um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

A reacção processa-se, de preferência, num solvente como metanol, etanol, dioxano, ou tetrahydrofurano, a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência deixando a mistura reaccional em repouso à temperatura ambiente.

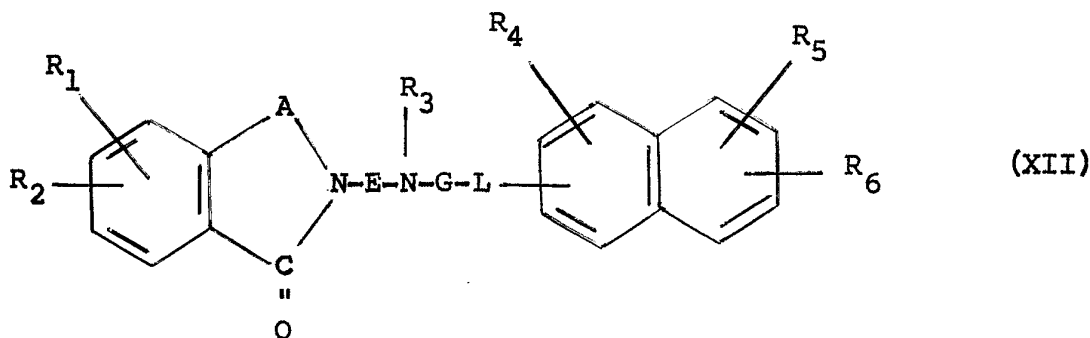
g) Para a preparação de compostos de fórmula geral I,

na qual

A representa um grupo  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  ou  $-CH=CH-$ , e

n representa o número 1:

Redução de um composto de fórmula geral



na qual

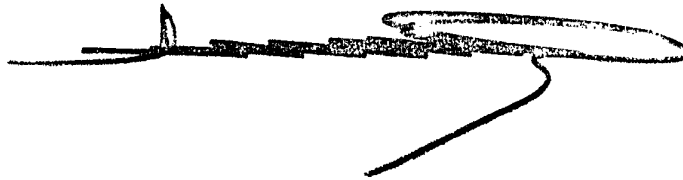
$R_1$  a  $R_6$ , A, E, G e L se definem como anteriormente.

A redução efectua-se, de preferência, com um hidretometálico como hidreto de alumínio e lítio ou diborano, ou com um complexo de diborano e de um tioéter, por exemplo com complexo de borano-sulfureto dimetílico, num solvente apropriado como éter dietílico ou tetrahydrofurano, a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência contudo a temperaturas entre 10 e 25°C, Neste caso reduz-se simultaneamente uma função carbonilo existente no grupo A a um grupo metileno.

Nas reacções descritas podem proteger-se durante a reacção grupos reactivos eventualmente presentes como os grupos amino ou imino por meio de grupos protectores habituais, que removem novamente após a reacção.

Por exemplo, como grupos protectores do grupo hidroxilo, referem-se os grupos trimetilsililo, acetilo, benzoilo, benzilo ou tetrahidropiraniolo, e como grupos protectores dos grupos amino ou imino, referem-se os grupos acetilo, benzoilo, etoxicarbonilo ou benzilo.

A eventual remoção final de um grupo protector utilizado efectuar-se de preferência por via hidrolítica, num solvente aquoso, por exemplo em água, isopropanol/água, tetrahydrofurano/água ou dioxano/água, na presença de um ácido como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou na presença de uma base alcalina com hidróxido de sódio ou hidróxido



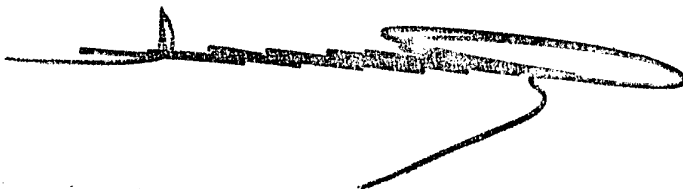
de potássio, a temperaturas entre 0 e 100°C, de preferência à temperatura de ebulição da mistura reaccional. A remoção de um grupo benzilo efectua-se, contudo, de preferência por via hidrogenolítica, por exemplo com hidrogénio na presença de um catalisador como carvão de paládio, num solvente como metanol, etanol, acetato de etilo ou ácido acético, conforme o caso, na presença de um ácido como ácido clorídrico, a temperaturas entre 0 e 50°C. de preferência contudo à temperatura ambiente, e a uma pressão de hidrogénio de 1 a 7 bar, de preferência contudo de 3 a 5 bar.

Os compostos de fórmula geral I obtidos, caso contenham um centroquiral, podem separar-se por meio de técnicas habituais nos seus diastereómeros, por exemplo através de cromatografia em coluna, e nos seus enantiómeros, por exemplo através de cromatografia em coluna numa fase quiral ou por cristalização com ácido opticamente activos, por exemplo com ácido D- ou L- monometiltartárico, D- ou L- diacetiltartárico, D- ou L-tartárico, D- ou L- láctico ou D- ou L- canfónico.

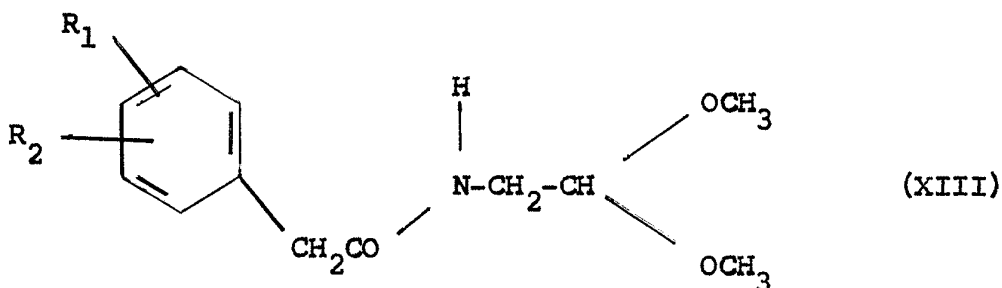
Os compostos de fórmula geral I obtidos podem ainda transformar-se nos seus sais de adição de ácido, em especial no que respeita à sua aplicação farmaceutica nos seus sais de adição de ácido fisiologicamente assimiláveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Como ácidos referem-se neste caso os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico ou fumárico.

Os compostos utilizados como reagentes de partida, compostos de fórmulas gerais II a XII, são parte conhecidos da literatura ou podem preparar-se de acordo com métodos em si conhecidos.

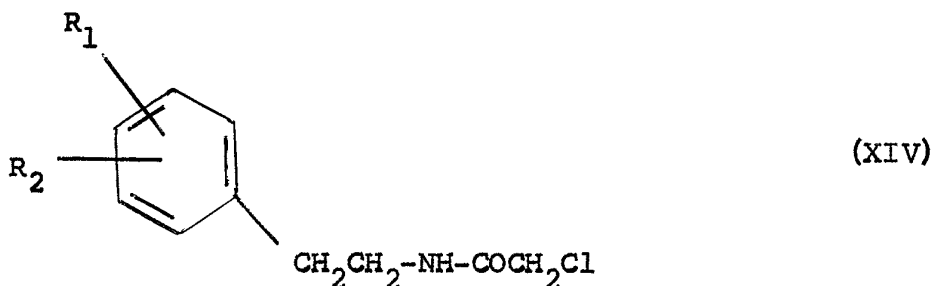
Deste modo, obtem-se por exemplo uma benzazepina de fórmula geral IV, não substituída na posição



-3, por ciclização de um composto correspondente, por exemplo por ciclização de um composto de fórmula geral

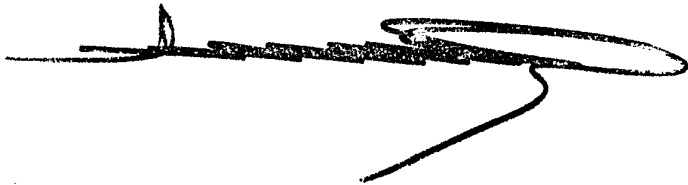


ou ainda de fórmula geral



seguida, conforme o caso, por hidrogenação catalítica e/ou redução do grupo carbonilo, por exemplo com borohidreto de sódio/ácido acético (vide EP-Al 0.007.070, CP-Al 0.065.229 e EP-Al 0.109.639) e/ou oxidação, por exemplo com dióxido de selênio, ou por reação da correspondente feniletilamina substituída com cloreto de sódio cloroacético seguida de ciclização (vide *Tetrahedron Letts* 21, 1393(1980)).

Obtem-se uma isoquinolina-1-ona de fórmula geral IV por reação da correspondente feniletilamina substituída com um éster do ácido clorofórmio seguida de ciclização (vide *Helv. Chim. Acta* 47, 2092 (1964) ou por transformação do correspondente ácido  $\beta$ -fenilpropiónico substituído no isocianato seguida de ciclização (vide *Chem. Charm. Bull. Jap.* 24, 2976(1979)).



Obtem-se uma ftalimidina de fórmula geral II ou uma LH-ftalimidina de fórmula geral IV, por redução da ftalimida correspondente, por exemplo com zinco em pó/ácido acético.


Obtem-se um reagente de partida de fórmulas gerais II, VI e X, por alquilação de um composto de fórmula geral IV com um haloalcano correspondente seguida, conforme o caso, por reacção com uma amina correspondente.

Obtem-se um reagente de partida de fórmula geral III por reacção de um composto hidroxilado correspondente com um halogeneto de ácido sulfónico correspondente ou com um agente halogeneante correspondente seguida, conforme o caso, por reacção com uma amina correspondente, podendo transformar-se o composto aminado assim obtido, de fórmula geral VII, por reacção com um dihaloalcano correspondente, num composto de fórmula geral V.

Obtem-se um composto carbonílico de fórmula geral VI por reacção de um composto de fórmula geral IV com um haloalcano correspondente, e um composto carbonílico de fórmula geral VII por oxidação do composto hidroxilado correspondente.

Obtem-se um composto de fórmula geral VIII por reacção da amina correspondente com um ácido carbonílico correspondente, um composto de fórmula geral IX ou XII por alquilação do correspondente composto -NH com um halogeneto de alquilo correspondente. e um composto vinílico de fórmula geral X por desidratação do composto hidroxilado correspondente.

Como se referiu atrás, os novos compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente assimiláveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos, possuem valiosas propriedades farmacológicas, em



especial um efeito moderador da frequência cardíaca de longa duração, bem como uma redução da deficiência em oxigênio do coração, com diminutos efeitos secundários centrais.

Como exemplo, testaram-se os seguintes compostos

- A = 3- $\int$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il-aminopropano-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona.
- B = 3- $\int$ N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona,
- C = 3- $\int$ N-metil-N-(nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona,
- D = Cloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-(nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-6,7-metilenodioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona, e
- E = Cloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona,

com vista às suas propriedades biológicas, da maneira que se segue:

#### Efeito sobre a frequência cardíaca em ratos

Testou-se o efeito da substância ensaiada sobre a frequência cardíaca, por dose, em 2 ratos com um peso médio de 250 - 300 g. Os ratos anestesiados com Pentobarbital (50 mg/kg i.p. e 20 mg/kg s.c.). As substâncias a ensaiar injectaram-se em solução aquosa na veia jugular (vena jugularis) (0,1 ml/100 g).

Mediu-se a pressão arterial por meio de uma cânula empastada na artéria carótica (A. carotis) e



registou-se a frequência cardíaca a partir de um electrocardiograma derivado com electrodo de agula (II ou III derivada). A frequência cardíaca dos animais no período de controle era de 350 a 400 batidas por minuto (S/min).


A tabela seguinte contém os valores obtidos:

Substância	Dose [mg/kg]	Diminuição da frequência cardíaca medida 20 minutos após a aplicação da substância [S min]
A	5,0	- 184
B	5,0	- 177
C	5,0	- 170
D	5,0	- 163
E	5,0	- 91

Os compostos preparados de acordo com a invenção, utilizados em doses terapeuticas, não apresentam qualquer efeito secundário tóxico. Deste modo, não se observaram por exemplo quaisquer efeitos secundários tóxicos, para além de uma sedação diminuta, sem aplicações intravenosas das substâncias A a E, mesmo numa dose elevada de 20 mg/kg em ratos.

Devido às suas propriedades farmacológicas os compostos preparados de acordo com a invenção, são apropriados para o tratamento da taquicardia sinusoidal de vários origens e para a profilaxia e terapia de doenças cardíacas isquémicas.

As doses necessárias para a obtenção de um determinado efeito são, por conveniência, de uma a duas



vezes por dia 0,01 a 0,2 mg/kg de peso corporal, de preferência 0,03 a 0,15 mg/kg de peso corporal. Para aplicação farmacêutica, os compostos de fórmula geral I preparados de acordo com a invenção, bem como os seus sais de adição de ácido fisiologicamente assimiláveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos, eventualmente em combinação com outros ingredientes activos, podem incorporar-se com um ou mais veículos e/ou aditivos inertes usuais, por exemplo com amido de milho, lactose, açúcar de cana, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerina, água/sorbitol, água/polietilenoglicol, propilenoglicol, carboximetil/celulose ou substâncias gordurosas como gordura sólida ou com misturas adequadas destes, de modo a obter composições galénicas usuais como comprimidos, drageias, cápsulas, pós, suspensões, gotas, ampolas, humores ou supositórios.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar mais detalhadamente a invenção:

#### Exemplo 1

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona

---

Aquecem-se sob refluxo durante duas horas uma mistura de 1,13 g (4 mmole) de 2-(3-clorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona, 1,04 g (4,4 mmole) de cloridrato de N-metil-2-(2-metoxinafto-1-il)-etilamina e 1,5 ml de N-etil-diisopropilamina. <sup>≠</sup>vapora-se em vácuo a N-etil-diisopropilamino em excesso e dissolveu-se o resíduo restante numa mistura de clororeto de metileno e hidróxido de sódio 2 Molar. Separa-se a fase orgânica, lava-se com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se em vácuo e purifica-se numa vasilha de 150 g de sílica gel (0,062-0,2 mm) com clororeto de metileno e em seguida

partes crescentes de etanol (até 5%). Precipitou-se o cloridrato de uma solução de acetona com ácido clorídrico em éter, precipitado este que se recristalizou de acetona.

Rendimento: 0,67 g (34,7 % do teórico)

Ponto de fusão: 130 - 132°C

Calculado: C 69,62 H 7,20 N 5,80 Cl 7,34

Encontrado: 69.53 7.46 5.84 7.64

### Exemplo 2

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona

Dissolveu-se 0,83 g (4 mMole) de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona em 15 ml de dimetilformamida e adicionou-se sob agitação 0,49 g (4,4 mMole) de ter-butilato de potássio. Por reacção isotérmica (até cerca de 40°C) o sal de potássio precipitou cerca de 30 minutos depois. Arrefeceu-se a 0°C e adicionou-se 1,4 g (4,4 mMole) de brometo de 3-[N-metil-(nafto-2-il)-propano-2-il-amino]-propilo. Após 4 horas a esta temperatura verteu-se sobre água gelada e agitou-se com acetato de etilo para extrair. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, evaporou-se a vácuo e purificou-se numa coluna de sílica gel (0,063-0,2 mm) com cloreto de metileno e em seguida partes crescentes de etanol (até 5%). Precipitou o cloridrato de uma solução em acetona com ácido clorídrico etéreo, precipitado esse que se recristalizou de acetona.

Rendimento: 0,65 g (33,7 % do teórico)

Ponto de fusão: 133 - 135°C

Calculado: C 69,62 H 7,30 N 5,80 Cl 7,34

Encontrado: 69.35 7.41 5.89 7.52

### Exemplo 3

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona

Dissolvem-se 0,83 g (4 mMole) de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona em 15 ml de dimetilformamida e adicionaram-se, sob agitação, 0,49 g (4,4 mMole) de ter-butóxido de potássio. Após cerca de 30 minutos o sal de potássio precipita por reacção exotérmica (até cerca de 40°C). Arrefece-se a 0°C e adicionam-se 1,9 g (4,4 mMole) de éster 3-[N-metil-(5-metil-6-metoxinafto-2-il)-propilamino]-propílico do ácido benzenossulfónico. Após 4 horas a esta temperatura deita-se a mistura em água gelada e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se em vácuo e purifica-se numa coluna de sílica-gel (0,063-0,2 mm) com cloreto de metileno e em seguida com partes crescentes de etanol (até 5 %). Precipita-se o cloridrato, a partir de uma solução em acetona, com ácido clorídrico etérico, o qual se recristaliza de acetona.

Rendimento: 0,45 g (21,9 % do teórico),

Ponto de fusão : 187 - 189°C,


Calculado: C 67,89 H 7,27 N 5,46 Cl 6,91

Encontrado: 67.60 7.28 5.44 6.88

### Exemplo 4

3-[N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

Aquece-se uma mistura de 0,66 g (2,5 mMole) de 2-(2-bromoetil)-6-metoxinaftalano e 1,46 g (5 mMole) de 3-[N-metilaminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona, durante 90 minutos a 100°C. O produto bruto, arrefecido, verifica-se através de



70 g de óxido de alumínio (neutro, actividade II-III) com cloreto de metileno e em seguida com partes crescentes de etanol (até 0,25 %).

Rendimento: 0,45 g (37,8 % do teórico),

Ponto de fusão: 93 - 96°C,

Calculado: C 73,08 H 7,61 N 5,88

Encontrado: 73,20 7,58 5,71

#### Exemplo 5

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

---

Hidrogenam-se 1,05 g (4 mMole) de 2-(2-formiletil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e 0,92 g (4 mMole) de N-metil-4-(nafto-2-oxi)-butilamina em 50 ml de etanol na presença de 0,2 g de paládio a 10% sobre carvão activado, a 70°C e a 5 bar. até ao consumo da quantidade calculada de hidrogénio. Filtra-se o catalisador e evapora-se o filtrado em vácuo até à secura. Precipita-se o cloridrato a partir de uma solução em acetona, com ácido clorídrico etérico, o qual se recristaliza de acetona/éter.

Rendimento: 0,6 g (60% do teórico)

Ponto de fusão: 135 - 136°C

Calculado: C 67,89 H 7,27 N 5,46 Cl 6,91

Encontrado: 67,81 7,22 5,42 6,79

A redução pode também efectuar-se com borohidreto de sódio em etanol, à temperatura ambiente ou à temperatura de ebulição.

#### Exemplo 6

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

---

a) 2-[N-metil-N-(2-metilnafto-1-il)-amidopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

A uma solução de 0,82 g (5,5 mMole) de ácido 2-metil-1-naftóico em 20 ml de dimetilformamida adicionam-se 0,71 g (4,4 mMole) de N,N'-carbonildiimidazole. O imidazolido do ácido forma-se sob libertação de CO<sub>2</sub>, durante cerca de 30 minutos. Adicionam-se 1,06 g (4 mMole) de 2-(N-metilaminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona, e agita-se durante 2 horas à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente em vácuo e dissolve-se o resíduo resultante numa mistura de hidróxido de sódio 2 molar e cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se em vácuo.

Rendimento bruto : 1,3 g (67,3 % do teórico)

b) Cloridrato de 2-[N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

A uma solução de 1,3 g (3 mMole) de 2-[N-metil-N-(2-metilnafto-1-il)-amidopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona em 50 ml de tetrahydrofurano adicionam-se 4,5 ml de complexo de borano-tetrahydrofurano 1 molar em tetrahydrofurano, e adicionam-se gota a gota 0,55 ml (4,5 mMole) de complexo de trifluoreto de boro-eterato dietílico, sob agitação à temperatura ambiente. Após 3 horas de reacção adiciona-se gota a gota 5 ml de ácido clorídrico 6 molar, aquece-se meia hora a refluxo e evapora-se por fim o solvente em vácuo. A fase aquosa resultante alcaliniza-se com hidróxido de sódio 2 molar e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica lava-se com água, seca-se sobre sulfato de sódio, evapora-se em vácuo e purifica-se numa coluna de sílica gel (0,063-0,2 mm) com cloreto de metileno e em seguida com partes crescentes de etanol (até 5 %). O cloridrato precipitado, a

a partir de uma solução em acetona, com ácido clorídrico eté-  
rico, o qual se recristaliza de acetona.

Rendimento: 0,21 g (10,2% do teórico),

Ponto de fusão: 187-189°C,

Calculado: C 69,15 H 7,09 N 5,97 Cl 7,56

Encontrado: 69,00 7,20 6,12 7,49

### Exemplo 7

3-[N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-  
-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

Aquece-se a refluxo uma mistura de 1,34 g (3 mMole) de 3-[N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e 0,61 g (1,5 mMole) de 2,4-dissulfureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfano, durante 90 minutos em 10 ml de tolueno. Evapora-se a mistura em vácuo e purifica-se o resíduo através de 120 g de óxido de alumínio (neutro, actividade II-III) com cloreto de metileno e em seguida com partes crescentes de etanol (até 0,3 %).

Rendimento: 0,97 g (69,8% do teórico),

Calculado: C 72,68 H 7,41 N 6,05 S 6,93

Encontrado: 72,52 7,35 6,33 7,10


Valor de Rf: 0,8 (óxido de alumínio, neutro;

cloreto de metileno/etanol = 19:1)

### Exemplo 8

Dicloridrato de 3-[N-metil-N-(nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina

Aqueceu-se durante 7 horas sob refluxo uma mistura de 2,23 g (5 mMole) de 3-[N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetra-



hidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 0,57 g (15 mMole) de hidreto de lítio e alumínio em 45 ml de tetrahydrofurano absoluto. Após arrefecimento decompôs-se com 0,57 ml de água, 0,57 ml de hidróxido de sódio a 10% e com 1,71 ml de água, filtrou-se e evaporou-se o filtrado a vácuo. Purificou-se o resíduo obtido sobre 180 g de óxido de alumínio (neutro, actividade II-III) com cloreto de metileno e em seguida partes crescentes de etanol (até 30%). Precipitou-se o cloridrato de uma solução em acetona com ácido clorídrico etéreo.

Rendimento: 0,96 g (37,9% do teórico)

Ponto de fusão: 289-290°C (decomposição)

Calculado: C 66,33 H 7,58 N 5,54 Cl 14,03

Encontrado: 66,30 7,62 5,47 14,25

#### Exemplo 9

Cloridrato de 2- $\bar{N}$ -metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-cianopropano-3-il $\bar{7}$ -6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-1-ona

Dissolveu-se 1,4 g (5 mMole) de 2- $\bar{N}$ -metil-aminopropano-3-il $\bar{7}$ -6,7-dimetoxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-1-ona em 20 ml de metanol e adicionou-se 1 g (5,5 mMole) de 6-metoxo-2-vinil-naftaleno. Após repouso durante a noite à temperatura ambiente evaporou-se o solvente em vácuo e precipitou-se numa coluna de sílica gel (0,063-0,2 mm) com cloreto de metileno e em seguida partes crescentes de etanol (até 5%). Precipitou-se o cloridrato de uma solução de acetona com ácido clorídrico etéreo, recristalizou-se o precipitado de acetona/éter.

Rendimento: 0,28 g (11,6 % do teórico)

Ponto de fusão; 205 - 207°C

Calculado : C 67,14 H 6,47 N 5,80 Cl 7,34

Encontrado : 66,90 6,58 5,72 7,38



Exemplo 10

2-[N-metil-N-((nafto-1-oxi)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-5,6-dimetoxiftalimidina

Dissolveu-se 850 mg (1,9 mMole) de 2-[N-metil-N-((nafto-1-oxi)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-5,6-dimetoxiftalimida em 10 ml de ácido acético, Após adição de 900 mg (13,8 mMole) de zinco em pó aqueceu-se a refluxo durante 3 horas. Destilou-se o solvente em vácuo e extraiu-se o resíduo com hidróxido de sódio (15% em peso) e acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, concentrou-se e precipita-se numa coluna flash de sílica gel com cloreto de metileno/metanol como eluente, de onde se obteve 460 mg (56% da teoria) de um óleo amarelo. Dissolveu-se em metanol e precipitou-se o cloridrato com ácido clorídrico etéreo.

Rendimento: 380 mg (42% do teórico)

Valor de Rf da Base: 0,35 (sílica-gel, cloreto de metileno/  
/metanol = 9/1)

Exemplo 11

Cloridrato de 3-[N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-amino-  
-propano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-  
-1-ona

Preparou-se a partir de 3-(3-cloro-propilo)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-2-(nafto-2-il)-etilamina de modo análogo ao Exemplo 1.

Rendimento: 50,8 % do teórico

Ponto de fusão: 163 - 165°C

Calculado: C 69,14 H 7,09 N 5,97 Cl 7,56

Encontrado: 68,91 6,95 6,18 7,35



Exemplo 12

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-etano-2-il)-propano-3-il]-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

---

Proporciona-se a partir de cloridrato de 2-(3-cloropropil)-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-2-(2-metilnafto-1-il)-etilamina de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 36,6 % do teórico

Ponto de fusão: 168 - 170°C

Calculado : C 69,44 H 6,69 N 5,99 Cl 7,59

Encontrado : 69,34 6,79 6,00 7,78

Exemplo 13

2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-2-il)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

---

Preparou-se a partir de 2-(3-cloropropil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-2-(nafto-2-il)-propilamina de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 45,9 % do teórico

Calculado: C 81,12 H 8,27 N 6,76

Encontrado: 80,92 8,06 6,70

Exemplo 14

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

---

Preparou-se a partir de 2-(3-cloropropil)-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-2-(nafto-2-il)-etilamina de modo análogo

ao do Exemplo 1.

Rendimento: 40,7 % do teórico

Ponto de fusão : 188 - 190°C

Calculado : C 69,00 H 6,24 N 6,19 Cl 7,84

Encontrado : 69,08 6,60 6,08 8,08

#### Exemplo 15

Cloridrato de 2- $\angle$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-  
-aminopropano-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoqui-  
nolina-1-ona

---

Preparou-se a partir de 2-(3-cloro-  
propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona  
e de N-metil-3-(nafto-2-il)-propilamina de modo análogo ao  
do Exemplo 1.

Rendimento: 26 % do teórico

Ponto de fusão: 76 - 78°C

Calculado : C 69,62 H 7,30 N 5,80 Cl 7,34

Encontrado : 69,50 7,18 5,60 7,31

#### Exemplo 16

Cloridrato de 2- $\angle$ N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-  
-aminopropano-3-il]-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
isoquinolina-1-ona

---


Preparou-se a partir de 2-(3-cloro-  
propil)-6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-  
ona e de N-metil-3-(nafto-2-il)-propilamina de modo análogo  
ao do Exemplo 1.

Rendimento: 17,8 % do teórico

Ponto de fusão: 74 - 78°C

Calculado: C 69,44 H 6,69 N 5,99 Cl 7,59

Encontrado : 69,30 6,69 5,98 7,49



Exemplo 17

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

Preparou-se a partir de 2-(3-cloropropil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-3-(nafto-2-il)-propilamina de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento; 26,1 % do teórico

Ponto de fusão : 148 - 149°C

Calculado : C 74,57 H 7,82 N 6,21 Cl 7,86

Encontrado: 74,37 7,64 6,21 7,91

Exemplo 18

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-propano-3-il)-aminopropano-3-il]-6,7-metilenodioxil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona

Preparou-se a partir de 2-(3-cloropropil)-6,7-metilenodioxil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de N-metil-2-(5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etilamina e de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento : 27 % do teórico

Ponto de fusão : 234 - 236°C

Calculado : C 67,66 H 6,69 N 5,63 Cl 7,13

Encontrado: 67,70 6,59 5,60 7,22

Exemplo 19

Cloridrato de 2-[N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il]-6,7-metilenodioxisoquinolina-1-ona

Preparou-se a partir de 2-(3-cloropropil)-6,7-metilenodioxisoquinolina-1-ona e de N-metil-4-(nafto-2-oxi)-butilamina de modo análogo ao do Exemplo 1

Rendimento; 31 % do teórico

Ponto de fusão : 157 - 160°C

Calculado : C 67,66 H 6,69 N 5,63 Cl 7,13

Encontrado: 67,60 6,67 5,63 7,33

#### Exemplo 20

Cloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-amino-  
propano-3-il)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-  
-1-ona

---

Preparou-se a partir de 2-(3-cloro-  
propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona e  
de N-metil-2-(6-metoxinafto-2-il)-etilamina de modo análogo  
ao do Exemplo 1.

Rendimento: 28,4% do teórico

Ponto de fusão : 212 - 214°C

Calculado : C 72,01 H 7,55 N 6,00 Cl 7,59

Encontrado : 71.80 7.40 5.96 7.64

#### Exemplo 21

Cloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-  
-aminopropano-3-il)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-  
lina-1-ona

---

Preparou-se a partir de 2-(3-cloro-  
propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona e  
de N-metil-(2-metilnafto-1-il)-metilamina de modo análogo ao  
do exemplo 1.

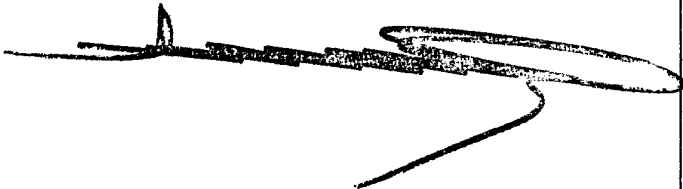
Rendimento: 39,4 % do teórico

Ponto de fusão: 205 - 206°C

Calculado : C 74,21 H 7,61 N 6,41 Cl 8,11

Encontrado: 73,98 7,47 6,26 8,34

#### Exemplo 22



3- $\square$ N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona

Preparou-se a partir de  $\square$ 3-(N-metilamino)-propano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-2H-3-benzazepina-2-ona e de 2-(2-bromometil)-6-metoxi-5-metilnaftaleno de modo análogo ao do Exemplo 4.

Rendimento; 44,7 % do teórico

Ponto de fusão: 88 - 92°C

Calculado : C 73,44 H 7,81 N 5,71

Encontrado: 72,32 7,62 5,58

#### Exemplo 23

3- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)metil)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona

Preparou-se a partir de  $\square$ 3-(N-metilamino)-propano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 1-clorometil-2-metilnaftaleno de modo análogo ao do Exemplo 4.

Rendimento: 80,4 % do teórico

Ponto de fusão : 114 - 116°C

Calculado : C 75,31 H 7,67 N 6,27

Encontrado: 75,15 7,65 6,06

#### Exemplo 24

Dicloridrato de 3- $\square$ N-metil-N-((2-nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona

Preparou-se a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 2-(N-metilamino)-(naftil)-etano de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento : 11,3 % do teórico

Ponto de fusão : 151 - 155°C

Calculado : C 66,79 H 7,20 N 5,56 Cl 14,08

Encontrado: 66,62 7,12 5,29 13,80

#### Exemplo 25

Cloridrato de 3- $\int$ N-metil-N-((nafto-1-il)-propano-2-il)-  
-aminopropano-3-il $\int$ -7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-  
-benzazepina-2-ona

---

Preparou-se a partir de 3-(3-cloro-  
fenil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-  
-ona e de 1-(N-metilamino-2-(1-naftil)-propano de modo  
análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 21,7 % do teórico

Ponto de fusão : 138°C (sinterização a 108°C)

Calculado : C 70,70 H 7,50 N 5,64 Cl 7,13

Encontrado: 70,45 7,42 5,39 7,38

#### Exemplo 26

Cloridrato de 3- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-  
-aminopropano-3-il $\int$ -7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-  
-benzazepina-2-ona

---

Preparou-se a partir de 3-(3-cloro-  
propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-  
-2-ona e de 1-(N-metilamino)-4-(2-naftoxi)-butano de modo  
análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 25,5 % do teórico

Ponto de fusão : 210 - 212°C

Calculado : C 68,36 H 7,46 N 5,31 Cl 6,73

Encontrado: 68,39 7,37 5,30 6,59

Exemplo 27

Cloridrato de 3- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

---

Preparou-se a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 1-(N-metilamino)-2-(2-metilnafto-1-il)-etano de modo analogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 34,8 % do teórico

Ponto de fusão : 217 - 219°C

Calculado : C 70,07 H 7,50 N 5,64 Cl 7,13

Encontrado: 69,91 7,45 5,75 7,29

Exemplo 28

3- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina

---

Preparou-se a partir de 3- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de hidreto de lítio e alumínio de modo análogo ao do Exemplo 8.

Rendimento: 44,6 % do teórico

Ponto de fusão: óleo

Calculado: C 78,10 H 7,96 N 6,51

Encontrado: 78,31 7,96 6,50

Exemplo 29

Cloridrato de 3- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-1,2-diona

---

Preparou-se a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-

~~CONFIDENTIAL~~

-1,2-diona e de 1-(N-metilamino)-2-(1-naftil)-etano de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 13,9 % do teórico

Ponto de fusão: 244 - 246°C

Calculado : C 67,65 H 6,69 N 5,64 Cl 7,13

Encontrado: 67,55 6,49 5,81 7,18

### Exemplo 30

Cloridrato de 3-[N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-amino-  
propano-3-il]-7,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-  
-3-benzazepina-2-ona

Preparou-se a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 1-(N-metilamino)-2-(1-naftil)-etano de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 43,3 % do teórico

Ponto de fusão: 155 - 159°C

Encontrado: C 67,66 H 6,69 N 5,64 Cl 7,13

Encontrado: 67,58 6,86 5,46 7,44

### Exemplo 31

2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-metil)-aminopropano-3-il]-5,6-  
-dimetoxiftalimidina

Preparou-se a partir de 2-[N-metil-N-((nafto-2-il)-metilaminopropano-3-il)-5,6-dimetoxiftalimidina e de zinco/ácido acético de modo análogo ao do Exemplo 10.

Rendimento: 43 % do teórico

Calculado : C 62,89 H 6,33 N 5,87 Cl 14,85

Encontrado: 63,00 6,54 6,02 14,68

Valor de Rf: 0,45 (sílicagel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Exemplo 32

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-iloxi)-butano-4-il)aminopropano-3-il $\square$ -5,6-dimetoxiftalimidina

Preparou-se a partir de 2- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-iloxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il $\square$ -5,6-dimetoxiftalimida e de zinco/ácido acético de modo análogo ao do Exemplo 10.

Rendimento: 12 % do teórico

Calculado : C 63,04 H 6,42 Cl 13,29

Encontrado: 62,98 6,34 13,73

Valor de Rf : 0,29 (sílica gel, cloreto de metileno/metanol = 9/1)

Exemplo 33

2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\square$ -5,6-dimetoxiftalimidina

Preparou-se a partir de 2- $\square$ N-metil-N-((nafto-1-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\square$ -5,6-dimetoxiftalimida e de zinco/ácido acético de modo análogo ao do Exemplo 10.

Rendimento: 58% do teórico

calculado : C 68,63 H 6,87 N 6,16 Cl 7,79

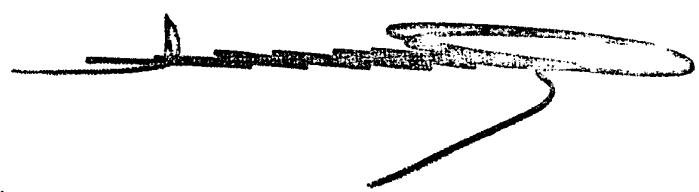
Encontrado: 68,72 7,04 6,10 7,93

Valor de Rf : 0,32 (sílica gel cloreto de metileno/metanol = 9/1).

Exemplo 34

2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il $\square$ -5,6-dimetoxiftalimidina

Preparou-se a partir de 2- $\square$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-

  
-3-il7-5,6-dimetoxiftalimidina e de zinco/ácido acético de modo análogo ao do Exemplo 10.

Rendimento: 74% do teórico

Calculado : C 67,39 H 7,07 N 5,61 Cl 7,10

Encontrado: 67,47 7,15 5,30 7,55

Valor de Rf: 0,26 (sílica gel, cloreto de metileno / metanol = 9/1)

### Exemplo 35

2- $\square$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il7-5,6-dimetoxiftalimidina

Preparou-se a partir de 2- $\square$ N-metil-N-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il7-5,6-dimetoxiftalimidina e de zinco/ácido acético de modo análogo ao do Exemplo 10

Rendimento 21% do teórico

Calculado : C 68,63 H 6,87 N 6,16 Cl 7,79

Encontrado: 68,45 6,78 6,48 7,73

Valor de Rf : 0,52 (sílica gel, cloreto de metileno / metanol = 9/1)

### Exemplo 36

Cloridrato de 3- $\square$ N-metil-N-((nafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona


Preparou-se a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e de 2-(2-metilaminoetil)-naftaleno de modo análogo ao do Exemplo 1.

Rendimento: 23 % do teórico

Ponto de fusão: 215 - 216°C

Calculado: C 69,62 H 7,30 N 5,80 Cl 7,34

Encontrado: 69,43 7,45 5,63 7,96



Exemplo 37

Dicloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

---

Preparou-se a partir de 2- $\int$ N-metil-N-((5-metil-6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona e de hidreto de lítio e alumínio em tetrahidropropanol/éter de modo análogo ao do Exemplo 8.

Rendimento: 87,8 % do teórico

Ponto de fusão: 254 - 256°C

Calculado: C 65,05 H 7,52 N 5,23

Encontrado: 65,11 7,76 5,32

Exemplo 38

Dicloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((2-metilnafto-1-il)-metil)-aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

---

Preparou-se a partir de 2- $\int$ N-metil-nafto-1-il)-metil)aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-ona e de hidreto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano/éter de modo análogo ao Exemplo 8.

Rendimento: 71,7 % do teórico

Ponto de fusão : 218 - 220°C

Calculado : C 65,81 H 7,78 N 5,70

Encontrado: 66,07 7,45 5,70

Exemplo 39

Dicloridrato de 2- $\int$ N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

---

~~CONFIDENTIAL~~

Preparou-se a partir de 2- $\gamma$ -N-metil-N-((nafto-2-oxi)-butano-4-il)-aminopropano-3-il-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-ona e de hidreto de lítio e alumínio de modo análogo ao Exemplo 8.

Rendimento: 75 % do teórico

Ponto de fusão: 247 - 249°C

Calculado: C 65,03 H 7,52 N 5,23

Encontrado: 65,36 7,28 4,97

### Exemplo I

Comprimidos doseados a 7,5 mg de 3- $\gamma$ -N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepina-2-ona

### Composição:

1 comprimido contém

Ingrediente activo	7,5 mg
Amido de milho	59,5 mg
Lactose	48,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,0 mg
Estearato de magnésio	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

### Processo de preparação

Mistura-se o ingrediente activo, o amido de milho, a lactose e a polivinilpirrolidona e humedece-se com água. Comprime-se a mistura humedecida através de um peneiro com 1,5 mm de largura de malha e seca-se a cerca de 45°C. Passa-se o granulado seco através de um peneiro com 1,0 mm de largura de malha e mistura-se com o estearato de magnésio. Pressiona-se a mistura numa máquina de fazer comprimidos com um pistão de 7 mm de diâmetro que está dividido por um entalhe, em comprimidos.

Peso do comprimido: 120 mg

## Exemplo II

Drageias doseadas a 5 mg de 3- $\gamma$ -N-  
-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-  
-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-  
-ona

---

1 drageia contém

Ingrediente activo	5,0 mg
Amido de milho	41,5 mg
Lactose	30,0 mg
Polivinilpirrolidona	3,0 mg
Estearato de magnésio	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

## Processo de preparação

Misturam-se bem o ingrediente activo, o amido de milho, a lactose e a polivinilpirrolidona e humedece-se com água. Pressiona-se a mistura húmida através de um peneiro com 1 mm de largura de malha, seca-se a cerca de 45°C e em seguida passa-se novamente o granulado através do mesmo peneiro. Após a mistura do estearato de magnésio pressiona-se em núcleos de drageias abobadadas através de uma máquina de fazer comprimidos com um diâmetro de 6 mm. Revestem-se de modo conhecido os núcleos de drageias obtidos com uma camada que é constituída de facto por açúcar e talco. Polem-se as drageias acabadas com cera.  
Peso da drageia : 130 mg

## Exemplo III

Ampolas doseadas a 5 mg de 3- $\gamma$ -N-metil-N-((6-metoxinafto-  
-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-  
-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

---

1 ampola contém

Ingrediente activo	5,0 mg
Sorbitol	50,0 mg
Água para injeccão	2,0 mg

Modo de preparação

Dissolve-se o ingrediente activo em água para injeccões num recipiente apropriado e faz-se uma solução isotónica com sorbitol.

Após filtração de um filtro de membrana introduz-se a solução em ampolas limpas e esterificadas sob atmosfera de N<sub>2</sub> e coloca-se numa autoclave com remoínho de vapor de água durante 20 minutos.

Exemplo IV

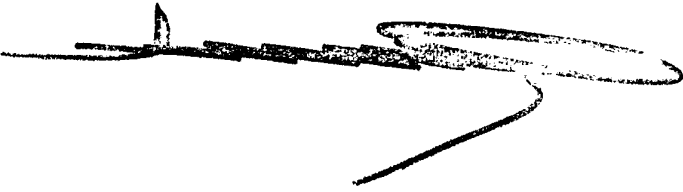
Supositórios doseados a 10 mg de 3-[N-metil-N-((6-dimeto-  
xinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-  
-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

1 supositório contém:

Ingrediente activo	0,010 g
Gordura sólida (por exemplo Witepsol H 19 e W 45)	<u>1,690 g</u>
	1,700 g

Modo de preparação

Funde-se a gordura. Dispersa-se de modo homogéneo, a 38°C, o ingrediente activo pulverizado, na massa fundida. Arrefece-se a 35°C e verte-se em formas de supositórios ligeiramente pré-arrefecidos.



Exemplo V

Solução para gotas doseada a 10 mg de 3-[N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona

100 ml de solução contém:

Ingrediente activo	0,2 g
Hidroxietilcelulose	0,15 g
Ácido tartárico	0,1 g
Solução de sorbitol com 70 % de substância seca	30,0 g
Glicerina	10,0 g
Ácido benzóico	0,15 g
Água destilada a perfazer	100, ml

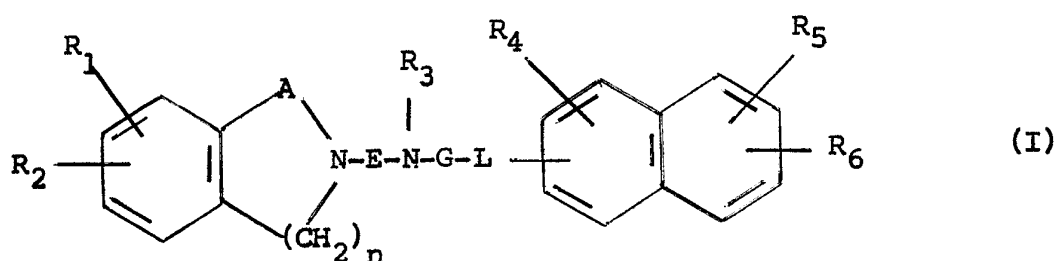
Processo de preparação:

Aquece-se a água destilada a 70°C. Nesta dissolvem-se sob agitação a hidroxietilcelulose, o ácido benzóico e o ácido tartárico. Arrefece-se à temperatura ambiente e adiciona-se então a glicerina e a solução de sorbitol, sob agitação. Adiciona-se o ingrediente activo à temperatura ambiente, e agita-se até dissolução total. Finalmente evacua-se sob agitação para desgaseificar a solução.

## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de novos naf-  
tilderivados de fórmula geral



na qual

- n significa o número 1 ou 2,  
A significa um grupo  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CS}-$ ,  $-\text{COCO}-$  ou  $-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{x}}{\text{C}}}-\text{CO}-$ . em que o átomo  
x assinalado com x está sempre ligado ao núcleo fenilo,  
E significa um grupo alquileno linear com 2 a 4 átomos de carbono, conforme o caso substituído por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,  
G significa um grupo alquileno linear com 1 a 5 átomos de carbono, substituído, conforme o caso, por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,  
L significa uma ligação ou ainda um átomo de oxigênio, quando G representa um grupo alquileno linear com 2 a 5 átomos de carbono, substituído, conforme o caso, por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono,  
 $R_1$  e  $R_2$ , que podem ser iguais ou diferentes, significam grupos alquilo ou alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono em cada parte alquílica, ou  $R_1$  e  $R_2$  conjuntamente, significam um grupo alquilenodioxí com 1 a 2 átomos de carbono,

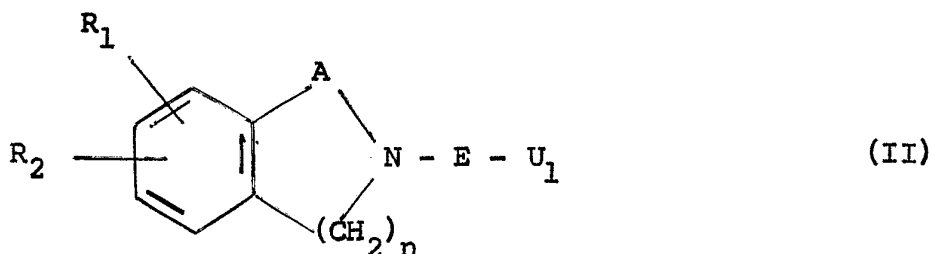
$R_3$  significa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo alilo,

$R_4$ ,  $R_5$  e  $R_6$ , que podem ser iguais ou diferentes, significam átomos de hidrogénio, grupos alquilo ou alcoxilo com 1 a 3 átomos de carbono em cada parte alquílica,

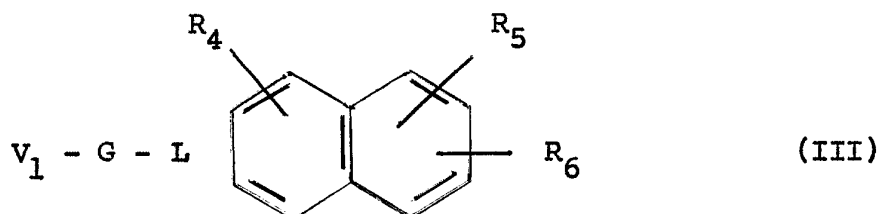
bem como dos respectivos enantiómeros e sais de adição de ácido

caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula geral



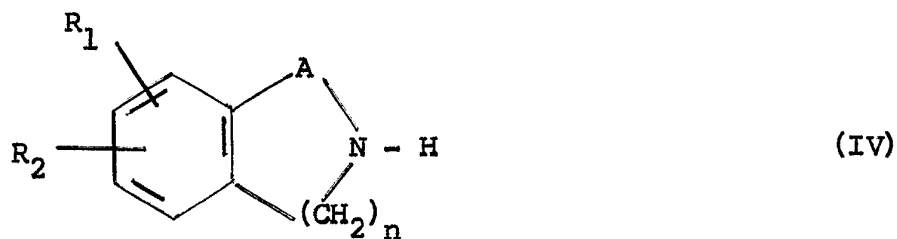
com um composto de fórmula geral



nas quais

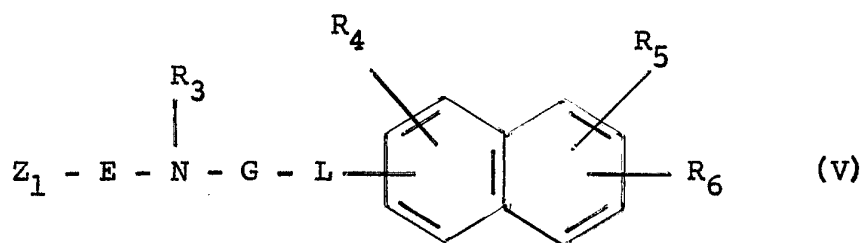
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_6$ ,  $A$ ,  $G$ ,  $L$  e  $n$  se definem como anteriormente, um dos grupos  $U_1$  ou  $V_1$  representa o grupo  $R_3$ -NM-, em que  $R_3$  se define como anteriormente, e o outro dos grupos  $U_1$  ou  $V_1$  representa um grupo rejeitado nucleófilo como um átomo de halogéneo ou um grupo sulfoniloxi; ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ , A e n se definem como anteriormente,  
com um composto de fórmula geral

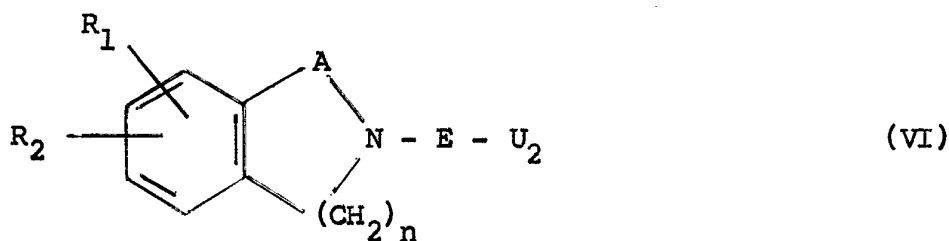


na qual

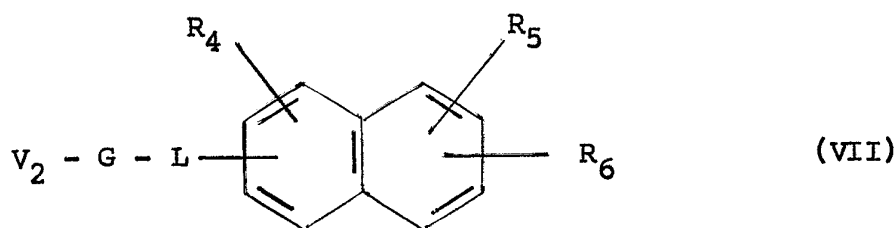
$R_3$  a  $R_6$ , E, G e L se definem como anteriormente, e

$Z_1$  representa um grupo rejeitado nucleófilo como um átomo de halogênio ou um grupo sulfoniloxi, ou

c) se proceder à aminação redutiva de um composto de fórmula geral



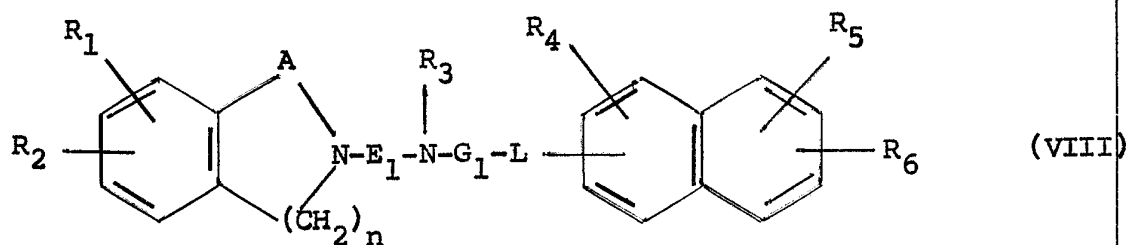
na presença de um composto de fórmula geral



nas quais

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_6$ , A, E, G, L e n se definem como anteriormente, um dos grupos  $U_2$  ou  $V_2$  significa um grupo  $R_3-NH-$ , em que  $R_3$  se define como anteriormente, e o outro dos grupos  $U_2$  ou  $V_2$  representa um átomo de oxigênio conjuntamente com um átomo de hidrogênio do átomo de carbono vizinho dos grupos G ou E, sendo E e G definidos como anteriormente, ou

d) se reduzir uma amida de ácido, de fórmula geral

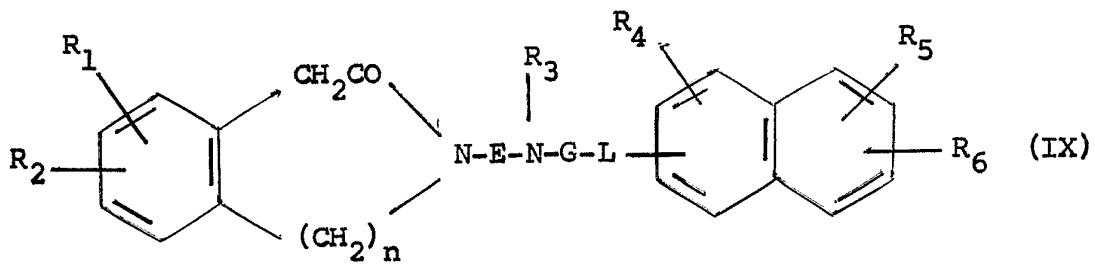


na qual

$R_1$  a  $R_6$ , A, L e n se definem como anteriormente, um dos grupos  $E_1$  ou  $G_1$  possui os significados anteriormente mencionados para E ou G, e

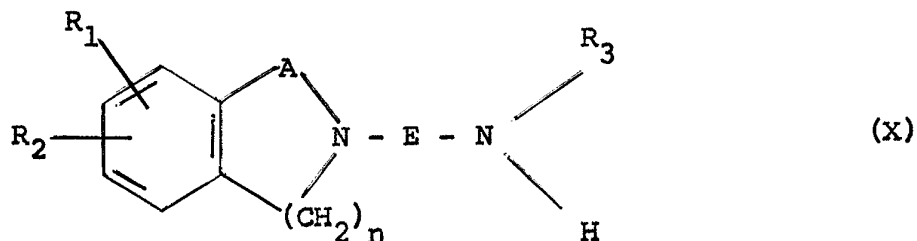
o outro dos grupos  $E_1$  ou  $G_1$  possui também os significados anteriormente mencionados para E ou G, mas em que um grupo metileno vizinho ao átomo de azoto deve estar substituído por um grupo carbonilo, ou

e) para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual A representa um grupo  $-CH_2CS-$ , se fazer reagir um composto de fórmula geral

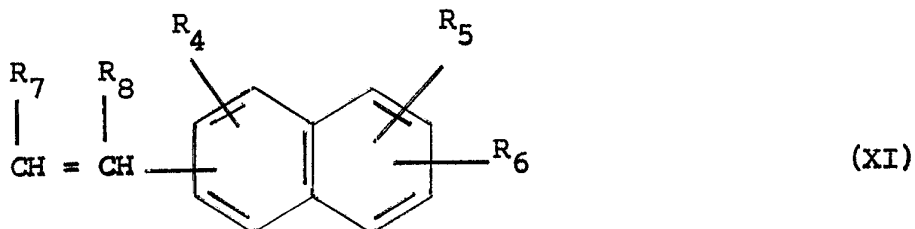


na qual  
 $R_1$  a  $R_6$ , E, G, L e n se definem como anteriormente, com um agente de sulfuração, ou

- f) para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o grupo -G-L- representa um grupo etileno, conforme o caso substituído por um grupo alquilo, se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual  
 $R_1$  a  $R_3$ , A, E e n se definem como anteriormente, com um composto vinílico de fórmula geral



na qual  
 $R_4$  a  $R_6$  se definem como anteriormente,  
 um dos grupos  $R_7$  ou  $R_8$  significa um átomo de hidrogênio;

e

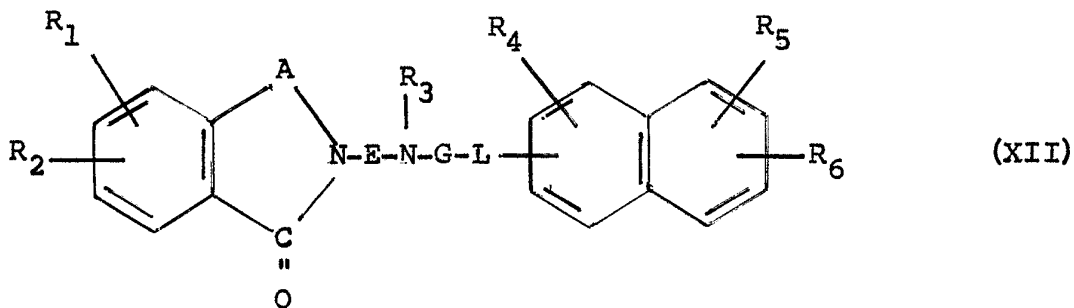
o outro dos grupos  $R_7$  ou  $R_8$  significa um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, ou

g) para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual

A representa um grupo  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , e

n representa o número 1,

se reduzir um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$  a  $R_6$ , A, E, G e L se definem como anteriormente, e, se for necessário, se proceder à remoção, após a reacção, de um grupo protector de grupos reactivos, utilizado durante as reacções a) a g),

e,

se desejado, se proceder à separação nos seus enantiómeros, de um composto de fórmula geral I assim obtido, que contenha um centro quiral e/ou se transformar o composto de fórmula geral I assim obtido nos seus sais de adição de ácido, em particular nos seus sais de adição de ácido fisiologicamente assimiláveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos.

- 2\* -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem novos naftilderivados de fórmula geral I,

- 55 -

na qual

A, L e n se definem como na reivindicação 1,

E significa um grupo etileno ou n-propileno,

G significa um grupo alquilenos linear com 1 a 4 átomos de carbono, conforme o caso substituído por um grupo metilo,

R<sub>1</sub> significa um grupo metilo ou metoxi,

R<sub>2</sub> significa um grupo metilo ou metoxi ou, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> em conjunto significam um grupo metilenodioxido,

R<sub>3</sub> significa um grupo metilo,

R<sub>4</sub> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,

R<sub>5</sub> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou metoxi;

R<sub>6</sub> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi, bem como os respectivos enantiómeros e sais de adição de ácido.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem novos naftil derivados de fórmula geral I,

na qual

n significa o número 1 ou 2,

A significa um grupo -CH<sub>2</sub>-, -CO- ou -CH<sub>2</sub>CO-

E significa um grupo n-propileno,

G significa um grupo etileno,

L significa uma ligação,

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> significam, cada um, um grupo metoxi ou, em conjunto, um grupo metilenodioxido,

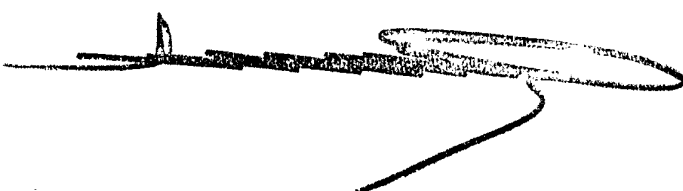
R<sub>3</sub> significa um grupo metilo,

R<sub>4</sub> significa um átomo de hidrogénio,

R<sub>5</sub> significa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou metoxi, e

R<sub>6</sub> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxi, bem como os respectivos sais de adição de ácido.

- 56 -



- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-[N-metil-N-((6-metoxinafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7.8-dimetoxi-1.3.4.5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona e os seus sais de adição de ácido.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-[N-metil-N-((6-metoxi-5-metilnafto-2-il)-etano-2-il)-aminopropano-3-il]-7.8-dimetoxi-1.3.4.5-tetrahidro-2H-benzazepina-2-ona e os seus sais de adição de ácido.

- 6ª -

Processo para a preparação de sais de adição de ácido, fisiologicamente assimiláveis, caracterizado por se adicionarem aos compostos preparados de acordo com as reivindicações 1 a 5, ácidos inorgânicos ou orgânicos.

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, adequada ao tratamento de taquicardias sinusoidais e de doenças cardíacas isquêmicas, caracterizado por se incorporar por via não química, como ingrediente activo um composto de fórmula geral I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, ou um seu sal de adição de ácido fisiologicamente assimilável, quando preparado de acordo com a reivindicação 6, com um ou mais veículos e/ou aditivos inertes, farmacologicamente adequados.

- 57 -



- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a reacção se efectuar num solvente.

- 9ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1a, 1b e 8, caracterizado por a reacção se efectuar na presença de um agente captor de ácido.

- 10ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1a, 1b e 8, caracterizado por a reacção se efectuar a temperaturas entre 0 e 150°C, por exemplo à temperatura de ebulição do solvente utilizado.


- 11ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1c e 8, caracterizado por se proceder à aminação reductiva na presença de um hidreto metálico ou com hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação.

- 12ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1c, 8 e 11, caracterizado por a reacção se efectuar a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência à temperatura ambiente.

- - 58 -



- 13ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1d e 8, caracterizado por a redução se efectuar na presença de um hidreto metálico.

- 14ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1d, 8 e 13, caracterizado por a redução se efectuar a temperaturas entre 0 e 40°C, de preferência à temperatura ambiente.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1e, caracterizado por a reacção se efectuar com pentassulfeto de fósforo ou com 2,4-dissulfureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1.3-ditia-2.4-difosfetano.

- 16ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1e, 8 e 15, caracterizado por se efectuar a reacção a temperaturas entre 50 e 150°C, por exemplo à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1f e 8, caracterizado por a reacção se efectuar a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência à temperatura ambiente.

- 59 -

- 18ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1g e 8, caracterizado por a reacção se efectuar com um hidrato metálico ou com um complexo de borano e de um tioéter,

- 19ª -

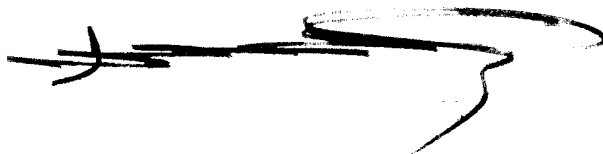
Processo de acordo com as reivindicações 1g, 8 e 18, caracterizado por a reacção se efectuar a temperaturas entre 0 e 25°C, de preferência contudo a temperaturas entre 10 e 25°C.

- 20ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a remoção final de um grupo protector utilizado se efectuar por via hidrolítica ou por a remoção de um grupo benzilo se efectuar por via hidrogenolítica.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 12 de Setembro de 1986, sob o número P 36 31 013.1.

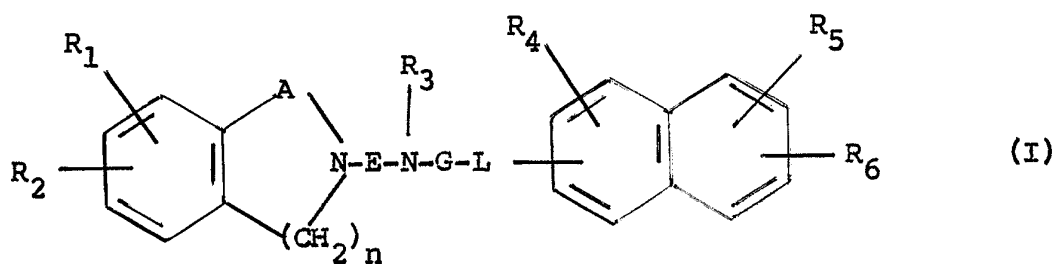
Lisboa, 11 de Setembro de 1987



RESUMO

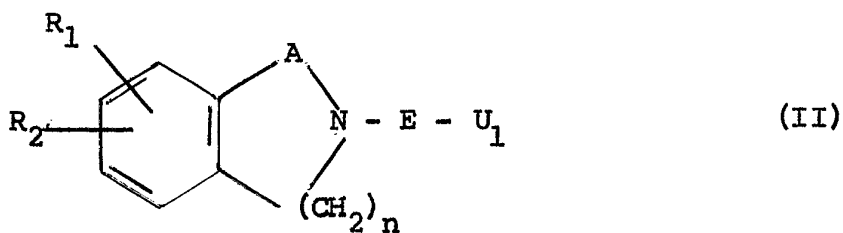
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS NAFTILDERIVADOS, E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTENHAM"

A A invenção refere-se a um processo para a preparação de novos naftilderivados de fórmula geral

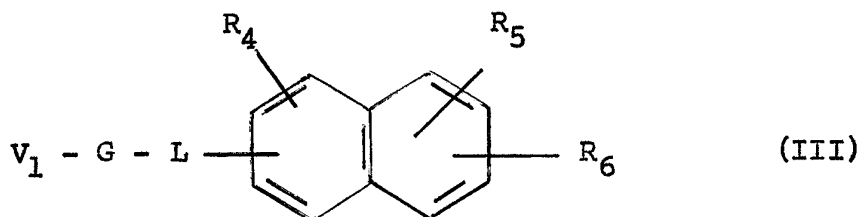


bem como dos respectivos enantiómeros e sais de adição de ácido,  
que compreende

a) fazer-se reagir um composto de fórmula geral

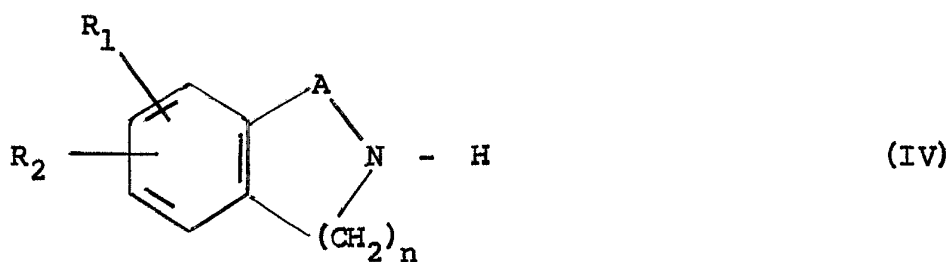


com um composto de fórmula geral

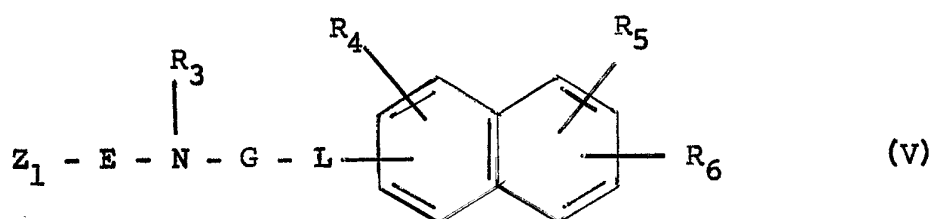


ou

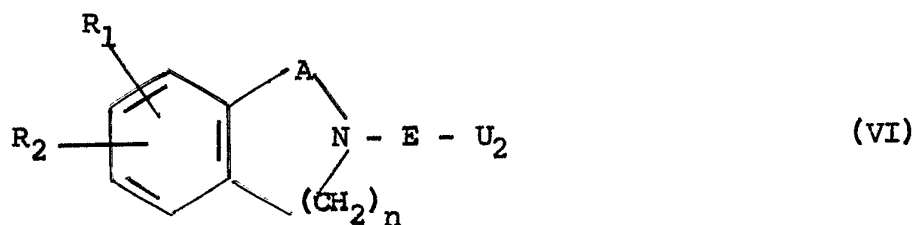
b) fazer-se reagir um composto de fórmula geral



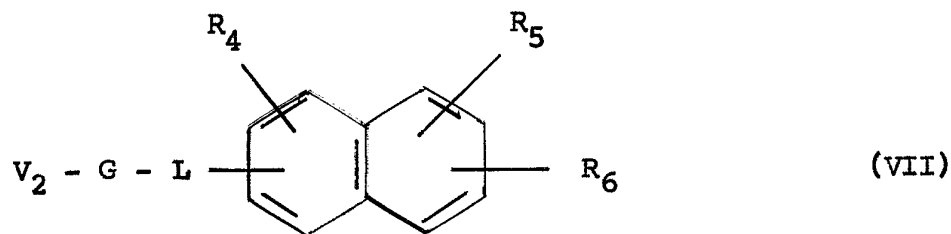
com um composto de fórmula geral



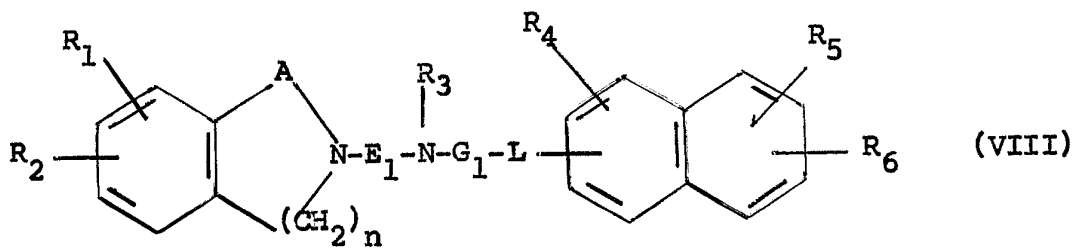
c) proceder-se à aminação redutiva de um composto de fórmula geral



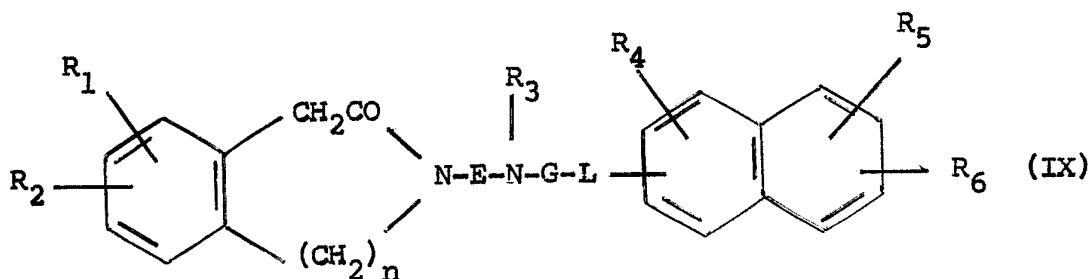
na presença de um composto de fórmula geral



d) reduzir-se uma amida de ácido, de fórmula geral

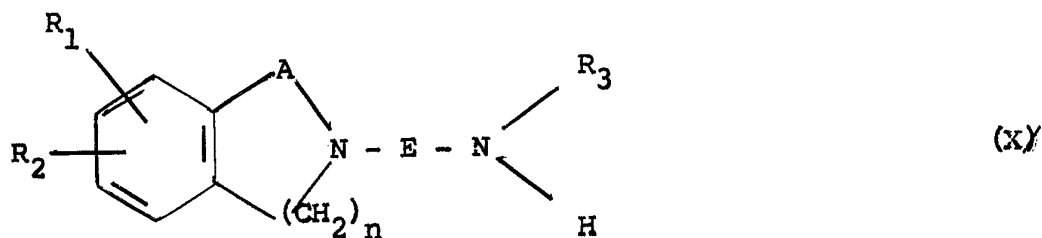


- e) para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual A representa um grupo  $-\text{CH}_2\text{CS}-$ , fazer-se reagir um composto de fórmula geral



com um agente de sulfuração, ou

- f) para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o grupo  $-\text{G-L}-$  representa um grupo etileno, conforme o caso substituído por um grupo alquilo, se fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto vinílico de fórmula geral

