INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 885220 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D451/02 A A61K031/46 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1997.02.21

(30) *Prioridade:* 1996.02.22 DK 19496

(43) *Data de publicação do pedido:*
1998.12.23

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.07.11

(73) *Titular(es):*
NEUROSEARCH A/S
PEDERSTRUPVEJ 93 DK-2750 BALLERUP DINAMARCA DK

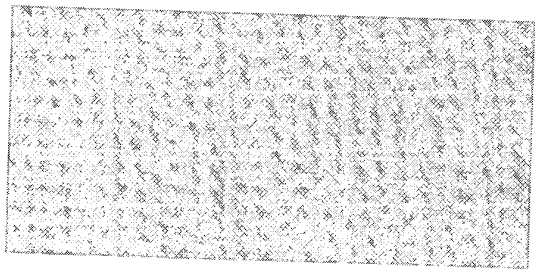
(72) *Inventor(es):*
FRANK WATJEN DK
PETER MOLDT DK
JOERGEN SCHEEL-KRUGER DK

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DE TROPANO A SUA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO

(57) *Resumo:*

DERIVADOS DE TROPANO A SUA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO



DESCRIÇÃO

"Derivados de tropano, a sua preparação e utilização"

O presente invento refere-se a novos derivados de tropano que são neurotransmissores de monoamina valiosos, isto é, dopamina, serotonina e noradrenalina, inibidores de recaptação e à utilização dos novos derivados de tropano para o tratamento de doenças ou afecções que reagem à inibição da recaptação de neurotransmissores de monoamina, tais como doença de Parkinson, depressão, perturbações obsessivo-compulsivas, afecções de pânico, demência, faltas de memória, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, obesidade, ansiedade, perturbações alimentares e dependência ou uso indevido de drogas, incluindo o abuso de cocaína.

Antecedentes do invento

O cérebro consiste numa pluralidade de neurónios que comunicam entre si via mensageiros químicos. Cada neurónio produz mediadores químicos ou neurotransmissores que actuam em locais referidos como receptores na membrana celular dos neurónios. Um grupo de neurotransmissores, referidos como neurotransmissores de monoamina, inclui serotonina, dopamina e noradrenalina.

Os neurotransmissores de monoamina são libertados na fenda sináptica entre os neurónios para estimular a actividade do receptor pós-sináptico. A remoção (ou inactivação) dos neurotransmissores de monoamina ocorre principalmente por um mecanismo de recaptação para os terminais pré-sinápticos. Inibindo a recaptação, ocorre um aumento na actividade fisiológica do neurotransmissor de monoamina.

Tem sido demostrado que o sistema serotonérgico neuronal do cérebro influencia uma variedade de funções fisiológicas, e prevê-se que os compostos que possuam actividade inibitória da recaptação de serotonina tenham a capacidade de tratar, em mamíferos, incluindo humanos, uma variedade de afecções associadas a este sistema neuronal, como por exemplo perturbações alimentares, depressão, perturbações obsessivo-compulsivas, afecções de pânico, alcoolismo, dor, falhas de memória e ansiedade. Entre estas afecções inclui-se as perturbações relacionadas com depressão, tais como pseudodemência ou síndroma de Ganser, dores de enxaqueca, bulimia, obesidade, síndroma pré-menstrual ou síndroma da fase luteal atrasada, abuso de tabaco, afecções de pânico, síndroma pós-traumático, perda de memória, demência no envelhecimento, complexo de demência de síndroma de imunodeficiência adquirida, disfunção de memória no envelhecimento, fobia social,

perturbações de falta de atenção de hiperactividade, síndroma de fadiga crónica, ejaculação precoce, dificuldade eréctil, anorexia nervosa, perturbações do sono, autismo, mutismo ou tricotilomania.

A patofisiologia da maior doença afectiva é pouco compreendida, e na patofisiologia da depressão grave têm sido envolvidos muitos neurotransmissores.

Os inibidores da recaptação mista de noradrenalina e serotonina, tais como Imipramina e Amitriptilina e inibidores da recaptação de noradrenalina, tais como Desipramina, Nortriptilina e Protriptilina são fármacos vulgarmente utilizados na terapia antidepressiva. Para além disso, algumas linha de evidência clínica e pré-clínica indicam que um aumento de neurotransmissão mediada por serotonina pode reforçar o efeito terapêutico das drogas mais recentes e mais correntemente utilizadas em terapia antidepressiva: Fluoxetina, Citalopram e Paroxetina.

Os inibidores da recaptação de serotonina paradoxais vulgarmente utilizados inibem o transportador de serotonina em minutos, ao passo que o seu completo efeito antidepressivo é apenas observável após três a quatro semanas de tratamento, indicando que a inibição da recaptação *per se* não é responsável pela resposta antidepressiva, mas mais do que outras alterações adaptáveis reforça e/ou contribui para o seu efeito terapêutico. O demorado início do efeito antidepressivo é considerado um sério inconveniente dos inibidores da recaptação de monoamina vulgarmente utilizados.

Uma forte actividade inibitória da recaptação de dopamina é considerada como um risco de efeitos estimulantes centrais indesejáveis. Por outro lado, acredita-se que um efeito activante no sistema mesolímbico da dopamina reforça o mecanismo comum do tratamento antidepressivo vulgar por um mecanismo que aumenta o sistema de compensação endógeno. Os compostos com uma forte actividade inibitória da recaptação de serotonina combinada, de forma bem equilibrada, com uma moderada actividade inibitória da recaptação de dopamina podem, desse modo, proporcionar agentes com um início rápido do efeito antidepressivo.

Os compostos do presente invento são também valiosos inibidores da recaptação de dopamina e, como tal, são considerados úteis para o tratamento de parkinsonismo, depressão, obesidade, narcolepsia, dependência ou uso indevido de drogas, incluindo o abuso de cocaína, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, doença de Gilles de la Tourettes e demência senil. Os inibidores da recaptação de dopamina aumentam indirectamente, *via* neurónios de dopamina, a libertação de acetilcolina e portanto são

também úteis para o tratamento de faltas de memória, como por exemplo, na doença de Alzheimer, demência pré-senil, disfunção da memória no envelhecimento, e síndroma de fadiga crónica. Os inibidores da recaptação de noradrenalina são considerados úteis para aumentar a atenção, a vivacidade, o despertar, a vigilância e para o tratamento de depressão.

Em WO 9309814 descrevem-se os ligandos da cocaína que se ligam ao receptor para utilizar como radiomarcadores para fins de imagem.

Objectos do invento

É um objecto do presente invento proporcionar novos derivados de tropano que sejam inibidores da recaptação de neurotransmissores de monoamina e sejam, deste modo, úteis para o tratamento de problemas como a doença de Parkinson, depressão e doenças afim, perturbações obsessivo-compulsivas, afecções de pânico, demência, faltas de memória, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, ansiedade, perturbações alimentares, uso indevido e dependência de drogas, incluindo o abuso de cocaína.

Outro objecto do presente invento é proporcionar novas composições farmacêuticas contendo os novos derivados de tropano.

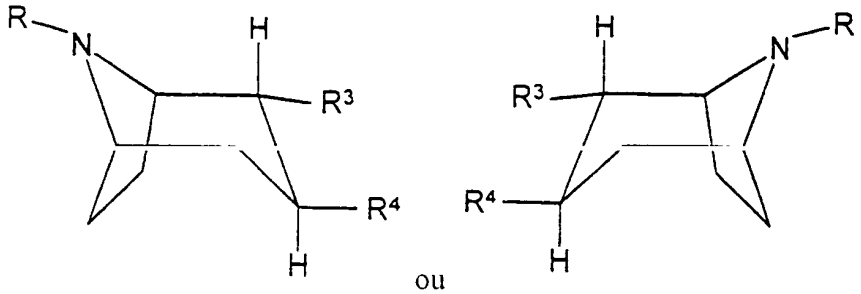
Um outro objecto do invento é ainda proporcionar um método de tratar doenças ou perturbações que reajam à inibição de recaptação de neurotransmissores de monoamina, tal como Parkinsonismo, depressão e doenças afins, perturbações obsessivo-compulsivas, afecções de pânico, demência, perdas de memória, perturbações de perdas de atenção de hiperactividade, obesidade, ansiedade, perturbações alimentares, uso indevido ou dependência de drogas, incluindo abuso de cocaína.

Outros objectos tornar-se-ão, a seguir, evidentes para os peritos na arte.

O presente invento

O invento compreende, então, *inter alia*, o seguinte, isoladamente ou combinado:

um composto que possui a fórmula



ou

ou qualquer sua mistura, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

onde

R é hidrogénio, metilo, etilo ou propilo;

R^3 é CH_2-X-R', onde X é O ou S, e R' é metilo, etilo, propilo, ou ciclopropilmetilo; e

R^4 é fenilo que pode estar substituído uma ou mais vezes com substituintes do grupo que consiste em halogéneo, CF_3 e CN;

um composto como acima que seja:

2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-ciclopropilmetiloximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
N-normetil-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
N-normetil-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano; ou
N-normetil-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;

ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável;

um composto do tipo acima que seja:

(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;

(1R,2R,3S)-2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(4-clorofenil) tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano; ou
(1R,2R,3S)-2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;

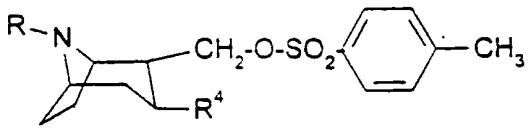
ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável;

uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como qualquer um dos acima, ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável, junto com pelo menos um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável;

a utilização de um composto como qualquer um dos acima para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou doença de um corpo vivo animal, incluindo um humano, cuja perturbação ou doença reaja à inibição da recaptação de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central;

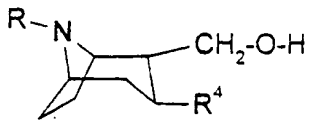
a utilização de um composto do tipo acima para o fabrico de um medicamento para o tratamento de parkinsonismo, depressão, pseudodemência, obesidade, narcolepsia, dependência e/ou abuso de drogas, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, demência senil, ou disfunção cognitiva.

um método para a preparação dos compostos do tipo acima compreendendo o passo de fazer reagir um composto que possui a fórmula



ou qualquer um dos seus enantiómeros ou qualquer das suas misturas, onde R e R^4 são conforme se define na reivindicação 1, com um alcoolato R'-Z-Na, onde R' é conforme se define na reivindicação 1 e Z é O, ou S para formar um composto do invento em que X é O ou S; ou

fazer reagir um composto que possui a fórmula



ou qualquer um dos seus enantiómeros ou qualquer das suas misturas, onde R e R^4 são conforme se define na reivindicação 1, com hidreto de sódio e um composto que possua a fórmula R'-SO_2 para formar um composto do invento em que X é O.

Exemplos de sais de adição farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, fosfato, nitrato, perclorato, sulfato, citrato, lactato, tartarato, maleato, fumarato, mandelato, benzoato, ascorbato, cinamato, benzenossulfonato, metanossulfonato, estearato, succinato, glutamato, glicolato, tolueno-*p*-sulfonato, formato, malonato, naftaleno-2-sulfonato, salicilato e acetato. Estes sais formam-se por procedimentos bem conhecidos na arte.

Outros ácidos como o ácido oxálico, embora não sejam eles próprios farmaceuticamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação de sais, úteis como intermediários, na obtenção de compostos do invento e de seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis.

O halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos deste invento podem existir, ainda, em formas não solvatadas assim como em formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como a água, o etanol e outros afim. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins deste invento.

Será notado pelos peritos na arte que os compostos do presente invento contêm vários centros quirais e que esses compostos existem na forma de isómeros (por exemplo, enantiómeros). O invento inclui todos esses isómeros e qualquer das suas misturas, incluindo as misturas racémicas.

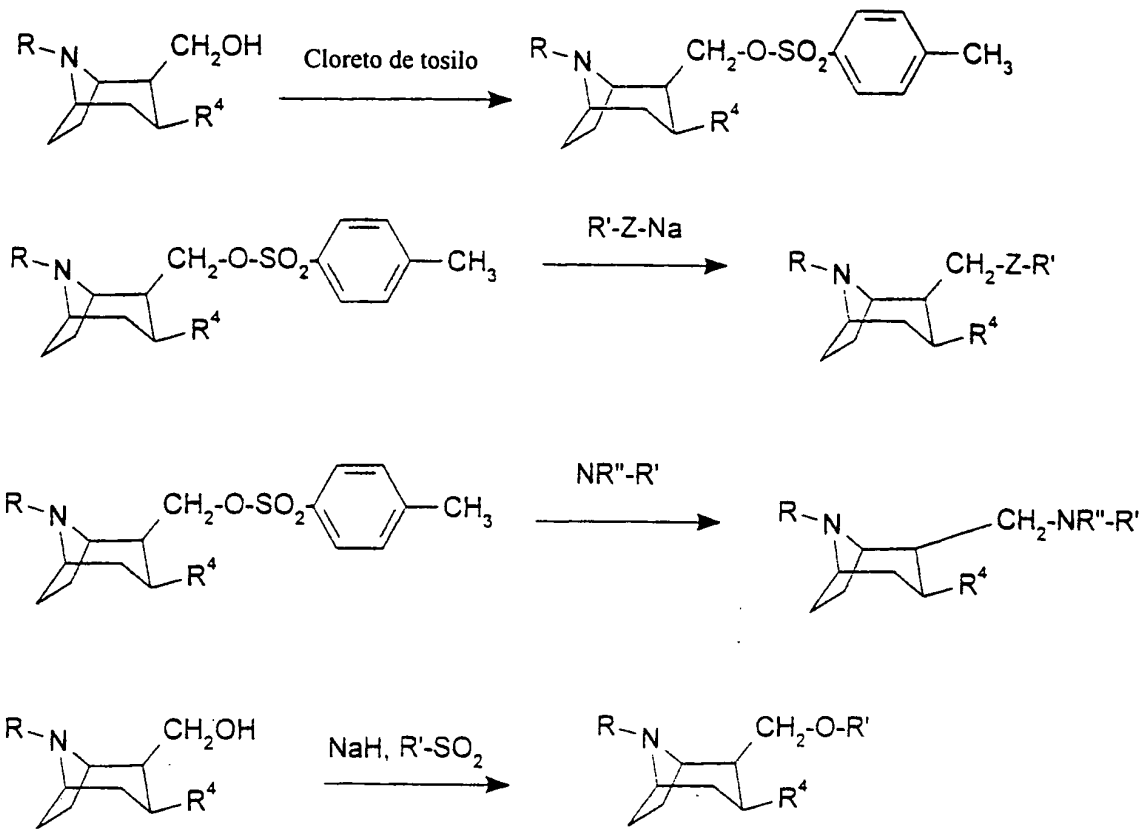
Podem-se resolver as formas racémicas nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, como por exemplo, por separação dos seus sais diastereoisoméricos com um ácido opticamente activo, e libertando o composto de amina opticamente activo por tratamento com uma base. Outro método para resolver racematos, nos seus antípodas ópticos, baseia-se na cromatografia numa matriz opticamente activa. Os compostos racémicos do presente invento podem assim ser resolvidos nos seus antípodas opticamente activos, por exemplo por cristalização fraccionada de sais, d- ou l-(tartaratos, mandelatos, ou canforsulfonatos) por exemplo. Os compostos do presente invento podem também ser resolvidos formando amidas diastereoisoméricas por reacção dos compostos do presente invento com um ácido carboxílico activado, opticamente activo, tal como os derivados de (+) ou (-)fenilalanina, (+) ou (-)fenilglicina, ácido (+) ou (-)canfânico, ou formando carbamatos diastereoisoméricos por reacção dos compostos do presente invento com um cloroformato opticamente activo ou outro semelhante.

Podem ser utilizados métodos adicionais conhecidos dos peritos na arte para a resolução de isómeros ópticos, e serão óbvios para o operador de perícia média na arte. Esses métodos incluem os discutidos por J. Jaques, A. Collet, e S. Wilen em "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, New York (1981).

Os compostos opticamente activos podem ser preparados a partir de materiais reagentes opticamente activos.

O esquema que se segue ilustra métodos pelos quais se pode preparar os compostos do invento:

(Segue Esquema)



Os processos no esquema de reacção acima são efectuados de forma convencional.

O substituinte Z no esquema de reacção acima significa O, ou S.

Os materiais de partida para os processos descritos no presente pedido de patente são conhecidos e podem ser preparados por processos conhecidos a partir de materiais comercialmente disponíveis (ver WO 95/28401).

Pode-se converter um composto do invento num outro composto do invento utilizando métodos convencionais.

Os produtos das reacções aqui descritas são isolados por meios convencionais tais como extracção, cristalização, destilação, cromatografia, e outros afim.

Biologia

Testaram-se os compostos do presente invento para a sua capacidade de se ligarem ao transportador de dopamina nos seguintes testes para a inibição *in vitro* de ^{3}H-WIN 35428.

Inibição *in vitro* da ligação de ^{3}H-WIN 35428

Antecedentes

Os transportadores/locais de recaptação de dopamina nos terminais nervosos funcionam presumivelmente para cessar o sinal neuronal, removendo a dopamina da fenda sináptica. A actividade ou presença da proteína integrante do transportador de dopamina pode ser quantificada *in vitro* através da recaptação sinapticossomal de ^{3}H-dopamina ou através de testes de ligação à membrana, com ligandos ^{3}H que se sabe ligarem-se ao transportador.

Os estudos *in vitro* de ligação de cocaína demonstraram que a cocaína se liga ao transportador de dopamina e inibe a recaptação de ^{3}H-dopamina. Referiram-se muitos ligandos de vários tipos estruturais que se ligam ao local de recaptação de dopamina, mas permanece questionável se os seus locais de ligação serão idênticos aos da cocaína. Um análogo estrutural da cocaína, o ^{3}H-WIN 35428, liga-se selectivamente e com grande afinidade ao complexo transportador da dopamina.

Preparação de tecidos

Efectuam-se as preparações a 0-4°C, a menos que indicado em contrário. Homogeneiza-se *corpus striatum* de machos de rato Wistar (150-200 g) durante 5-10 segundos em 10 ml de NaH_2PO_4 (50 mM, pH 7,4) usando um homogeneizador Ultra-Turrax. Centrifuga-se a suspensão a 27000×g durante 15 minutos. Descarta-se o sobrenadante e faz-se novamente a suspensão da pelota em 50 mM de NaH_2PO_4, pH 7,4 (1000 ml por g de tecido original) e utiliza-se para testes de ligação.

Teste

Adicionam-se quantidades alíquotas de 0,5 ml de tecido a 25 ml de solução de teste e 25 ml de ^{3}H-WIN 35428 (1 nM, concentração final), mistura-se e incuba-se durante 60 minutos a 2°C. Determina-se a ligação não específica usando cocaína (30 mM; concentração final). Após a incubação, adiciona-se 5 ml de tampão arrefecido em gelo às amostras e deitam-se directamente em filtros de fibra de vidro GF/C Whatman sob sucção e lavam-se imediatamente com 5 ml de tampão arrefecido em gelo. Determina-se a quantidade de radioactividade nos filtros por contagem de cintilação líquida convencional. A ligação específica é a ligação total menos a ligação não específica.

Deve-se obter 25-75% de inibição de ligação específica antes do cálculo de uma IC_{50}. O valor do teste é apresentado na forma de IC_{50} (a concentração (μM) da substância teste que inibe a ligação específica de ^{3}H-WIN 35428 em 50%).

Os resultados obtidos testando os compostos do invento encontram-se no seguinte quadro 1.

Quadro 1

Composto de teste	IC_{50} μM *in vitro*
(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano	0,015
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano	0,035

Os resultados dos testes apresentados acima mostram que os compostos do invento se ligam com grande afinidade ao complexo transportador da dopamina.

Testaram-se os compostos do invento também para a sua capacidade de inibir a recaptação de dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) em sinapticossomas.

Antecedentes

Os transportadores/locais de recaptação de neurotransmissores específicos nos terminais nervosos funcionam presumivelmente para cessar o sinal neuronal, removendo os neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina, respectivamente, da fenda sináptica. A actividade das proteínas integrantes do transportador pode ser quantificada *in vitro* através da recaptação sinapticossomal de ^{3}H-dopamina, ^{3}H-noradrenalina e ^{3}H-sorotonina, respectivamente.

Inibição *in vitro* da recaptação de ^{3}H-dopamina (^{3}H-DA) em sinaptossomas estriais

Preparação de tecidos

Efectuam-se as preparações a 0-4°C, a menos que indicado em contrário. Homogeneiza-se *corpi striati* de machos de rato Wistar (150-200 g) durante 5-10 segundos em 100 volumes de sacarose 0,32 M arrefecida em gelo contendo pargilina 1 mM usando um homogeneizador Ultra-Turrax. A actividade da monoamina-oxidase será inibida na presença de pargilina. Centrifuga-se o homogeneizado a 1000×g durante 10 minutos. A seguir, centrifuga-se o sobrenadante resultante a 27000×g durante 50 minutos e descarta-se o sobrenadante. Faz-se novamente a suspensão da pelota (P_2) em tampão de incubação Krebs-

Ringer (8000 ml por g de tecido original) oxigenado (equilibrado com uma atmosfera de 96% de O_2: 4% de CO_2 durante pelo menos 30 minutos) a pH 7,2 contendo NaCl 122 mM, EDTA 0,16 mM, KCl 4,8 mM, Na_2HPO_4 12,7 mM, NaH_2PO_4 3,0 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1 mM, glucose 10 mM e ácido ascórbico 1 mM

Teste

Adicionam-se quantidades alíquotas de 4,0 ml de suspensão de tecido a 100 µl de solução de teste e 100 µl de ^{3}H-DA (1 nM, concentração final), mistura-se e incuba-se durante 25 minutos a 37°C. Determina-se a recaptação não específica usando benzotropina (10 µM, concentração final). Após a incubação, deita-se as amostras directamente em filtros de fibra de vidro GF/C Whatman sob sucção. Depois, lavam-se os filtros, três vezes, com 5 ml de solução de NaCl a 0,9% (p/v) arrefecida em gelo. Determina-se a quantidade de radioactividade nos filtros por contagem de cintilação líquida convencional. Calcula-se a recaptação específica como a diferença entre a recaptação total e a recaptação não específica.

Deve-se obter 25-75% de inibição de ligação específica antes do cálculo de uma IC_{50}.

O valor do teste é apresentado na forma de IC_{50} (a concentração (µM) da substância teste que inibe a ligação específica de ^{3}H-DA em 50%).

Inibição *in vitro* da recaptação de ^{3}H-noradrenalina (^{3}H-NA) em sinapticossomas de hipocampo

Preparação de tecidos

Efectuam-se as preparações a 0-4°C, a menos que indicado em contrário. Homogeneiza-se *hipocampus* de machos de rato Wistar (150-200 g) durante 5-10 segundos em 100 volumes de sacarose 0,32 M arrefecida em gelo contendo pargilina 1 mM usando um homogeneizador Ultra-Turrax. A actividade da monoamina-oxidase será inibida na presença de pargilina. Centrifuga-se o homogeneizado a 1000×g durante 10 minutos. A seguir, centrifuga-se o sobrenadante resultante a 27000×g durante 50 minutos e descarta-se o sobrenadante. Faz-se novamente a suspensão da pelota (P_2) em tampão de incubação Krebs-Ringer (2000 ml por g de tecido original) oxigenado (equilibrado com uma atmosfera de 96% de O_2: 4% de CO_2 durante pelo menos 30 minutos) a pH 7,2 contendo NaCl 122 mM, EDTA 0,16 mM, KCl 4,8 mM, Na_2HPO_4 12,7 mM, NaH_2PO_4 3,0 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 0,97 mM, glucose 10 mM e ácido ascórbico 1 mM.

Teste

Adicionam-se quantidades alíquotas de 4,0 ml de suspensão de tecido a 100 µl de solução de teste e 100 µl de ^{3}H-NA (1 nM, concentração final), mistura-se e incuba-se durante 90 minutos a 37°C. Determina-se a recaptação não específica usando desipramina (1 µM, concentração final). Após a incubação, deitam-se directamente as amostras em filtros de fibra de vidro GF/C Whatman sob sucção. Depois, lavam-se os filtros três vezes com 5 ml de solução de NaCl a 0,9% (p/v) arrefecida em gelo. Determina-se a quantidade de radioactividade nos filtros por contagem de cintilação líquida convencional. Calcula-se a recaptação específica como a diferença entre a recaptação total e a recaptação não específica.

Deve-se obter 25-75% de inibição de ligação específica antes do cálculo de uma IC_{50}.

O valor do teste é apresentado na forma de IC_{50} (a concentração (µM) da substância teste que inibe a ligação específica de ^{3}H-NA em 50%).

Inibição *in vitro* da recaptação de ^{3}H-hidroxitriptamina (^{3}H-5-HT) em sinapticossomas de cortex

Preparação de tecidos

Efectuam-se as preparações a 0-4°C, a menos que indicado em contrário. Homogeneiza-se *cortex cerebral* de machos de rato Wistar (150-200 g) durante 5-10 segundos em 100 volumes de sacarose 0,32 M arrefecida em gelo contendo pargilina 1 mM usando um homogeneizador Ultra-Turrax. A actividade da monoamina-oxidase será inibida na presença de pargilina. Centrifuga-se o homogeneizado a 1000×g durante 10 minutos. A seguir, centrifuga-se o sobrenadante resultante a 27000×g durante 50 minutos e descarta-se o sobrenadante. Faz-se novamente a suspensão da pelota (P_2) em tampão de incubação Krebs-Ringer (1000 ml por g de tecido original) oxigenado (equilibrado com uma atmosfera de 96% de O_2: 4% de CO_2 durante pelo menos 30 minutos) a pH 7,2 contendo NaCl 122 mM, EDTA 0,16 mM, KCl 4,8 mM, Na_2HPO_4 12,7 mM, NaH_2PO_4 3,0 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1 mM, glucose 10 mM e ácido ascórbico 1 mM.

Teste

Adicionam-se quantidades alíquotas de 4.0 ml de suspensão de tecido a 100 µl de solução de teste e 100 µl de ^{3}H-5-HT (1 nM, concentração final), misturam-se e incubam-se durante 30 minutos a 37°C. Determina-se a recaptação não específica usando citalopram

(1 μM, concentração final). Após a incubação, deitam-se as amostras directamente em filtros de fibra de vidro GF/C Whatman sob sucção. Depois, lavam-se os filtros três vezes com 5 ml de solução de NaCl a 0,9% (p/v) arrefecida em gelo. Determina-se a quantidade de radioactividade nos filtros por contagem de cintilação líquida convencional. Calcula-se a recaptação específica como a diferença entre a recaptação total e a recaptação não específica.

Deve-se obter 25-75% de inibição de ligação específica antes do cálculo de uma IC_{50}.

O valor do teste é apresentado na forma de IC_{50} (a concentração (μM) da substância teste que inibe a ligação específica de ^{3}H-5-HT em 50%).

Os resultados do teste obtidos por teste dos compostos do presente invento surgem do quadro abaixo:

Quadro 2

Composto de teste	Recaptação de DA IC_{50} (nM)	Recaptação de NA IC_{50} (nM)	Recaptação de 5-HT IC_{50} (nM)
(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano	10	2	10
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano	8	3,2	11
(1R,2R,3S)-2-feniltiometil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano	4,3	2,8	9,2

Os resultados apresentados acima mostram que os compostos testados inibem eficazmente a recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina em sinapticossomas.

Composições farmacêuticas

Embora seja possível que, para utilização em terapia, um composto do invento possa ser administrado como químico bruto, é preferível apresentar o componente activo na forma de uma formulação farmacêutica.

O invento proporciona ainda formulações farmacêuticas compreendendo um composto do invento ou um seu sal ou derivado farmaceuticamente aceitável, junto com um ou mais dos seus transportadores farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, outros componentes terapêuticos e/ou profiláticos. O(s) transportador(es) deve(m) ser "aceitável(eis)", no sentido de serem compatíveis com os outros componentes da formulação e não serem perniciosos para o seu recipiente.

As formulações farmacêuticas incluem as adequadas para administração oral, rectal, nasal, tópica (incluindo bucal e sub-lingual), vaginal ou parentérica (incluindo intramuscular, subcutânea e intravenosa) ou numa forma adequada para a administração por inalação ou insuflação.

Os compostos do invento, junto com um adjuvante, transportador, ou diluente convencional, podem assim ser colocados na forma de composições farmacêuticas e de suas dosagens unitárias, e em formas essas que podem ser utilizados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas preenchidas, ou como líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas preenchidas com o mesmo, todos para utilização oral, na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções estéreis injectáveis para utilização parentérica (incluindo subcutânea). Essas composições farmacêuticas e as suas formas de dosagem unitária podem compreender componentes convencionais, em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e essas formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do componente activo em proporção com a gama de dosagem diária que se pretende usar. As formulações contendo dez (10) miligramas de componente activo ou, mais extensivamente, de 0,1 a cem (100) miligramas, por comprimido, são consequentemente formas representativas adequadas de dosagem unitária.

Os compostos do presente invento podem ser administrados numa vasta variedade de formas de dosagem parentérica e oral. Será evidente para os peritos na arte que as formas de dosagem que se seguem podem compreender, como componente activo, um composto do invento ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto do invento.

Para preparar composições farmacêuticas a partir de compostos do presente invento, os transportadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias, supositórios, e grânulos para dispersar. Um transportador sólido pode ser uma ou mais substâncias que possam também actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes desagregantes de comprimidos, ou um material encapsulante.

Em pós, o transportador é um sólido finamente dividido que está presente numa mistura com o componente activo finamente dividido.

Em comprimidos, o componente activo está misturado com o transportador que possui a capacidade necessária de se ligar em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejado.

Os pós e comprimidos contêm, de preferência, de cinco ou dez a cerca de setenta por cento de componente activo. Os transportadores adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de fácil fusão, manteiga de cacau, e outros afim. Pretende-se que o termo "preparação" inclua a formulação do composto activo com o material encapsulante como transportador, proporcionando uma cápsula na qual o componente activo, com ou sem transportadores, se encontra rodeado por um transportador, que lhe está assim associado. De modo semelhante, incluem-se as hóstias e pastilhas. Os comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, hóstias, e pastilhas podem ser utilizados como formas sólidas adequadas para a administração oral.

Para preparar supositórios, funde-se primeiro uma cera de fácil fusão, tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo ou manteiga de cacau, e efectua-se aí a dispersão homogénea do componente activo, como por agitação. Depois, deita-se a mistura homogénea fundida, em moldes de tamanho conveniente, deixa-se arrefecer e portanto solidificar.

As formulações adequadas para administração vaginal podem-se apresentar na forma de pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas ou aerossóis contendo, adicionado ao componente activo, esses transportadores, conforme se sabe na arte ser apropriado.

As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, como por exemplo, soluções em água ou em água/propilenoglicol. Por exemplo, as preparações líquidas para injecção parentérica podem ser formuladas como soluções em solução aquosa de polietilenoglicol.

Os compostos em conformidade com o presente invento podem assim ser formulados para administração parentérica (por exemplo, por injecção, como por exemplo injecção de bolo ou infusão contínua) e podem-se apresentar na forma de dose unitária em ampolas, seringas pré cheias, infusões de pequeno volume ou em embalagens de várias doses com adição de um conservante. As composições podem tomar a forma de suspensões, soluções, ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Em alternativa, o componente activo pode-se encontrar na forma de pó, obtido por isolamento acético de sólido estéril ou

por liofilização a partir de uma solução, para estruturar com um veículo adequado, por exemplo, água estéril, isenta de pirogéneo, antes de se usar.

As soluções aquosas adequadas a utilização oral podem ser preparadas dissolvendo o componente activo em água e adicionando corantes, aromatizantes, e agentes de estabilização e de espessamento adequados, conforme o desejado.

As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser efectuadas dispersando o componente activo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gelatinas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, ou outros agentes de suspensão bastante conhecidos.

Estão também incluídas as preparações na forma sólida que se destinam a ser convertidas, imediatamente antes de usar, em preparações na forma líquida para administração oral. Essas formas líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões. Essas preparações podem conter, em adição ao componente activo, corantes, aromatizantes estabilizantes, tamponantes, edulcorantes naturais e artificiais, dispersantes, espessantes, solubilizantes, e outros afim.

Para a aplicação tópica à epiderme os compostos em conformidade com o invento podem ser formulados como pomadas, cremes ou loções, ou emplastros transdérmicos. As pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou floculantes. As loções podem ser formuladas com uma base oleosa ou aquosa e conterão geralmente um ou mais agentes emulsivos, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes corantes.

As formulações adequadas à administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo agentes activos numa base aromatizada, normalmente sacarose e goma arábica ou adragante; pastilhas compreendendo o componente activo numa base inerte tal como a gelatina e glicerina ou sacarose e goma arábica; e lavagens orais compreendendo o componente activo num transportador líquido adequado.

As soluções ou suspensões são aplicadas directamente na cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo com um conta-gotas, pipeta ou aerossol. As formulações podem ser proporcionadas numa forma de uma ou várias doses. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, estas podem ser conseguidas pelo paciente administrando um volume apropriado,

predeterminado da solução ou suspensão. No caso de um aerossol, estas podem ser conseguidas, por exemplo, por meio de uma bomba de aerossol atomizante e doseadora.

A administração ao tracto respiratório pode também ser conseguida por meio de uma formulação de aerossol na qual o componente activo é proporcionado numa embalagem pressurizada com um propulsor adequado, tal como um clorofluorocarboneto (CFC), como por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. O aerossol pode também conter convenientemente um tensioactivo como a lecitina. A dose da droga pode ser controlada através do suprimento de uma válvula doseadora.

Em alternativa, os componentes activos podem ser proporcionados na forma de um pó seco, como por exemplo uma mistura de pós do composto numa base de pó adequada, tal como a lactose, amido, derivados do amido tais como hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona (PVP). O transportador em pó formará convenientemente um gel na cavidade nasal. A composição do pó pode ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou invólucros de, por exemplo, gelatina, ou embalagens de vesículas a partir das quais se pode administrar o pó por meio de um inalador.

Em formulações destinadas a administração ao tracto respiratório, incluindo as formulações intranasais, o composto terá geralmente um tamanho de partículas, por exemplo, na ordem de 5 microns ou menos. Pode-se obter esse tamanho de partículas por meios conhecidos na arte, como por exemplo micronização.

Quando desejado, pode utilizar-se formulações adaptadas para oferecer libertação prolongada de componente activo.

As preparações farmacêuticas estão preferencialmente em formas de dosagem unitária. Nessas formas, subdivide-se a preparação em doses unitárias contendo quantidades adequadas do componente activo. As formas de dosagem unitária podem ser uma preparação empacotada, contendo o pacote quantidades discretas de preparação, tal como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em pequenos frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser ela própria uma cápsula, um comprimido, uma hóstia, ou uma pastilha, ou pode ser o número adequado de qualquer uma destas na forma embalada.

As composições preferidas são os comprimidos ou cápsulas para administração oral e os líquidos para administração intravenosa.

Método de tratamento

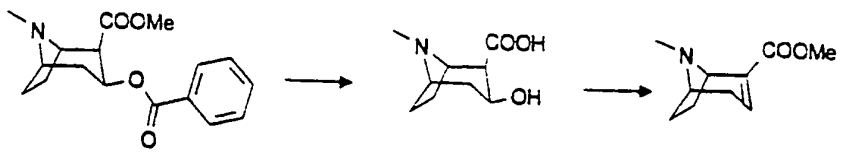
Os compostos do presente invento são úteis no tratamento de perturbações ou doenças que reagem à actividade inibitória da recaptação de neurotransmissor de monoamina, dos compostos. Esta actividade dos compostos do invento torna-os extremamente úteis no tratamento de parkinsonismo, depressão, obesidade, narcolepsia, abuso de droga, como por exemplo uso indevido de cocaína, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, demência senil e disfunção cognitiva, assim como outras perturbações sensíveis à actividade inibitória da recaptação de neurotransmissores de monoamina dos compostos. Os compostos deste invento podem ser consequentemente administrados a um corpo de animal vivo, incluindo um humano, a necessitar de tratamento, alívio, ou eliminação de uma indicação associada com, ou que reage à, actividade inibitória da recaptação de neurotransmissores de monoamina. Isto inclui especialmente parkinsonismo, depressão, obesidade, narcolepsia, abuso de cocaína, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, demência senil e disfunção da memória no envelhecimento. A gama de dosagem adequada é de 0,1-500 miligramas diários, e especialmente de 10-70 miligramas diários, administrada uma ou duas vezes ao dia, dependendo, como é normal, do modo exacto de administração, da forma na qual é administrada, da indicação contra a qual se dirige a administração, do sujeito envolvido e do peso do sujeito envolvido, e ainda da preferência e da experiência do médico ou veterinário responsável.

"I.p." significa intraperitonealmente, que é uma via de administração bastante conhecida. "P.o." significa peroral, que é uma via de administração bastante conhecida.

Os exemplos que se seguem ilustrarão ainda o invento, no entanto, não devem ser interpretados como limitantes.

Exemplo preparativo 1

Éster metílico de (-)-anidroecgonina



Fez-se refluxar (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benzoxitropano, cloridrato, (100 g, 0,29 mol) em 1000 ml de ácido clorídrico 1M durante 18 horas e arrefeceu-se a solução em gelo. Recolheu-se o ácido benzóico por filtração e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A trituração

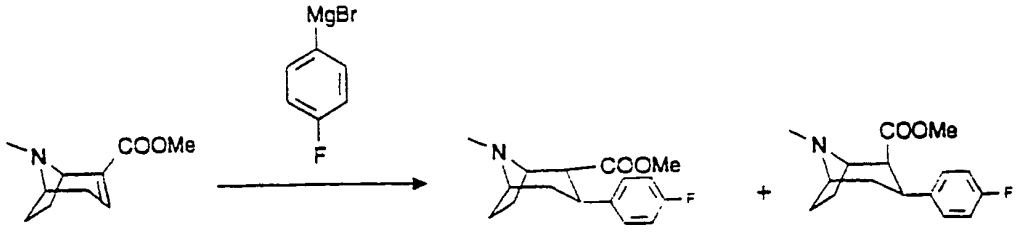
do resíduo com etanol e a sua filtração rendeu (1R,2R,3S)-3-hidroxi-tropano-2-carboxilato, cloridrato, na forma de um composto branco cristalino que se secou, sem mais purificação, e se fez refluxar em oxicloreto de fósforo (50 ml) durante duas horas. Concentrou-se a solução *in vacuo* e adicionou-se lentamente metanol absoluto (150 ml), sob arrefecimento em gelo. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 16 horas e concentrou-se *in vacuo*. Arrefeceu-se o resíduo em gelo e basificou-se por adição de uma solução de hidróxido de sódio (10 M, aproximadamente 100 ml) e extractou-se 5 vezes com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica combinada e concentrou-se *in vacuo* produzindo óleo, que se destilou *in vacuo* (70-74°C, 1 mBar) resultando no composto do título na forma de um óleo límpido.

Em alternativa, preparou-se o éster metílico de (-)-anidroecgonina da seguinte forma:

A 103 g (3,05 eqv.) de sódio em 3,25 l de etanol absoluto adicionou-se 3 l de etilacetato (grau de HPLC) e 500 g de cloridrato de cocaína. Fez-se refluxar a mistura reaccional durante 2,5 horas. Adicionou-se 150 ml de ácido acético, pH≈8, seguido de 1,5 l de tolueno. Evaporaram-se 2 l de solventes a pressão reduzida. Adicionaram-se outros 2 l de tolueno, e evaporaram-se outros 2 l de solventes. Repetiu-se este tratamento mais uma vez. A adição total de tolueno foi 5,5 l e evaporou-se cerca de 6 l de solventes. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se os sais com um total de 1 l de tolueno. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida e destilou-se o resíduo, 570 g, usando uma coluna Vigreux de 15 cm. Destilou-se etilbenzoato a 12 mmHg, p.e. 80-95°C e destilou-se o composto do título sem a coluna Vigreux a 0,2-0,4 mbar, p.e. 56-80°C. O produto era um líquido límpido, amarelo.

Rendimento: 218 g (76%).

Exemplo preparativo 2
(1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fluorofenil)tropano e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fluorofenil)tropano



Produziu-se reagente de Grignard num balão de reacção de três tubuladuras equipado com agitação mecânica, um condensador intensivo e um funil equilibrado por pressão, usando 4-bromo-fluorobenzeno (27,5 ml, 250 mmol) e aparas de magnésio (6,3 g, 260

mmol) em 250 ml de éter dietílico absoluto. Arrefeceu-se a solução de reagente de Grignard até –20°C e adicionou-se, durante ½ hora, uma solução de éster metílico de (-)-anidroecgonina (21,7 g; 120 mmol) em 100 ml de éter dietílico absoluto. Agitou-se a reacção durante uma hora a –20°C e extinguiu-se a reacção de uma das duas maneiras que se seguem:

1) Agitou-se a mistura reaccional em 250 ml de gelo picado e acidificou-se a fase aquosa adicionando aproximadamente 100 ml de ácido clorídrico 4 M. Descarregou-se a fase orgânica a lavou-se a fase aquosa com 100 ml de éter dietílico. Basificou-se a fase aquosa adicionando solução de hidróxido de amónio a 25%, e depois saturou-se com cloreto de sódio e, finalmente, extractou-se três vezes com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica combinada e concentrou-se *in vacuo* produzindo óleo que se destilou *in vacuo* (150-160°C, 2 mBar). Este método produziu uma mistura de dois estereoisómeros (2S/2R-1/3) que se separou por cromatografia em coluna usando, como eluente, uma mistura de éter dietílico e pentano (1+1) + trietilamina a 1%. Triturou-se, em pentano, os produtos brutos produzindo (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fluorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 91-92°C e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fluorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 65-66°C.

2) Arrefeceu-se a mistura reaccional até –78°C e adicionou-se uma solução de ácido trifluoroacético (20 ml, 250 mmol) em 50 ml de éter dietílico durante 10 minutos. Removeu-se o banho de arrefecimento e quando a temperatura atingiu os 0°C agitou-se a mistura para 700 ml de água. Rectificou-se o pH da fase aquosa para pH 1 adicionando ácido clorídrico concentrado seguido por elaboração aquosa e purificação do mesmo modo que se descreveu acima. Este método produziu uma mistura de dois estereoisómeros (2S/2R – 2/1).

Produziram-se de forma semelhante, os seguintes compostos:

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano e (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano, método 2, obteve-se apenas o (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano sem contaminação do outro isómero, na forma de óleo, que cristaliza em repouso, p.f. 53-54°C. Obteve-se (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano, por isomerização da mistura como se descreve no exemplo 3.

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano e (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano, método 2. Não se separaram os dois isómeros mas isomerizou-se a mistura como se descreve no exemplo 3.

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano, (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano, (1S,2S,3R)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano e (1S,2R,3R)-2-carbometoxi-3-(4-clorofenil)tropano, método 2. Não se separaram os dois conjuntos de pares enantiómeros mas isomerizou-se a mistura como se descreve no exemplo 3.

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-metilfenil)tropano e (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-metilfenil)tropano, método 2. Não se separaram os dois isómeros mas isomerizou-se a mistura como se descreve no exemplo 3.

(1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(2-naftil)tropano e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(2-naftil)tropano, método 2. Reagente de Grignard produzido por adição de uma mistura de um equivalente de 2-bromonaftaleno e 1,2-dibromoetano em éter dietílico a uma suspensão em refluxo de dois equivalentes de magnésio. Ambos os produtos eram compostos cristalinos brancos com p.f. 79-80°C e p.f. 86-87°C, respectivamente.

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(1-naftil)tropano e (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(1-naftil)tropano, cloridrato, método 2. Reagente de Grignard produzido por adição de uma mistura de um equivalente de 1-bromonaftaleno e 1,2-dibromoetano em éter dietílico a uma suspensão a refluxar de dois equivalentes de magnésio. Isolou-se os compostos do título, respectivamente, na forma de um composto cristalino branco, p.f. 133-135°C, e de um composto amorfo.

(1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano, método 2. Os dois produtos eram compostos cristalinos brancos com p.f. 69-70°C e 61-63°C, respectivamente.

Uma mistura racémica de (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano e do seu enantiómero (1S,2S,3R)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano foi preparada usando éster metílico de (+-)anidroecgonina como material reagente, método 2, seguido de isomerização conforme o descrito no exemplo 3.

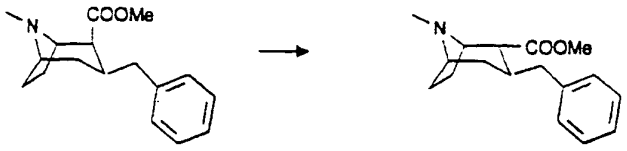
Preparou-se (1S,2S,3R)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano usando o método 2. Não se isolou o composto mas isomerizou-se conforme o descrito no exemplo 3.

(1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fenil-fenil)tropano e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fenil-fenil)tropano, método 2. Os dois produtos eram compostos cristalinos brancos com p.f. 130-132°C e 95-96°C, respectivamente.

(1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-*t*-butil-fenil)tropano e (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(4-*t*-butil-fenil)tropano, método 2. Os dois produtos eram compostos cristalinos brancos com p.f. 84-85°C e 83-84°C, respectivamente.

Exemplo preparativo 3

(1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano, cloridrato



Adicionou-se uma solução de metanolato de sódio em metanol (2 M, 2 ml) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano (5,6 g; 20,5 mmol) em metanol absoluto (100 ml) e fez-se refluxar a mistura durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e lavou-se com água. Secou-se a fase orgânica e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de coluna usando como eluente uma mistura de éter dietílico e pentano (1+1) + trietilamina a 1%, resultando (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-benziltropano na forma de um óleo. Por dissolução deste produto em éter dietílico e subsequente adição de uma solução de ácido cloridrico em éter dietílico, o composto em título precipitou sob a forma de cristais brancos, p.f. 188-190°C.

Exemplo preparativo 4

2-Carbometoxi-3-tropanona



Adicionou-se, durante 15 minutos, uma solução de (+–)-3-tropanona (6,9 g; 50 mmol) em 50 ml de ciclo-hexano absoluto a uma suspensão de hidreto de sódio (3,2 g; a 80%; 107 mmol; pré-lavado em ciclo-hexano) e dimetilcarbonato (9,13 ml; 108 mmol) em ciclo-hexano absoluto aquecido até à temperatura de refluxo. Não se notou libertação de hidrogénio pelo que se adicionou 0,2 ml de metanol. Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura de refluxo e depois de se arrefecer até à temperatura ambiente adicionou-se cuidadosamente 75 ml de água. Adicionou-se à fase aquosa 40 g de cloreto de amónio e extractou-se a mistura resultante 8 vezes com cloreto de metileno. Secaram-se as

fases orgânicas de cloreto de metileno combinadas e concentraram-se *in vacuo* seguido de cromatografia de coluna do produto bruto, usando como eluente cloreto de metileno com quantidades crescentes de metanol (até 10%). Concentrou-se *in vacuo* as fracções contendo o produto e submeteu-se o óleo resultante a destilação *Kugelrohr* (1 mbar; 120°C), resultando no composto do título na forma de cristais laranja, p.f. 104-107°C.

Exemplo preparativo 5

2-carbometoxi-3-hidroxitropano, cloridrato



Adicionou-se boro-hidreto de sódio (17 g, 450 mmol) a uma solução do 2-carbometoxi-3-tropanona obtido no exemplo 4 (17 g; 85 mmol) em 750 ml de metanol arrefecido até –35°C e agitou-se a mistura durante 4 horas. Extinguiu-se a solução fria adicionando lentamente ácido clorídrico concentrado (40 ml) e concentrou-se a mistura *in vacuo*. Adicionou-se água (400 ml) e ajustou-se o pH a 3 adicionando ácido clorídrico concentrado. Depois de se ter lavado a fase aquosa três vezes com éter dietílico, rectificou-se o pH para 11 adicionando hidróxido de amónio concentrado e extractou-se a fase aquosa três vezes com cloreto de metileno. A concentração *in vacuo* produziu óleo que se dissolveu em etanol e se lhe adicionou ácido clorídrico concentrado seguido de concentração *in vacuo*. A secagem por congelação do resíduo produziu o composto do título na forma de um produto amorfo.

Produziu-se (1S)-carbometoxi-3-hidroxi-tropano, sólido amorfo, de modo semelhante usando como material reagente (1S)-2-carbometoxi-3-tropanona obtida por resolução como se descreve em *J. Med. Chem.*, 37, 2007 (1994), do composto obtido no exemplo 4.

Exemplo preparativo 6

Éster metílico de (1RS)-anidroecgonina

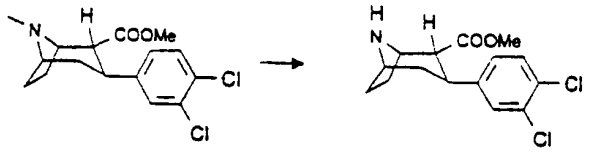


Agitou-se a 60°C, durante duas horas, uma mistura de 2-carbometoxi-3-hidroxi-tropano, cloridrato, obtido no exemplo 5 (0,5 g; 2,1 mmol) e cloreto de tionilo (0,4 ml; 5,3 mmol) resultando numa solução límpida. Depois de se ter arrefecido até à temperatura ambiente adicionou-se gelo picado e rectificou-se o pH para 11 adicionando hidróxido de amónia concentrado. Extractou-se a mistura duas vezes com cloreto de metileno e removeu-se o solvente *in vacuo* produzindo-se o composto do título na forma de óleo que se destilou, 1 mbar 70-85°C.

Produziu-se éster metílico de (1S)-anidroecgonina, óleo, de modo semelhante, usando (1S)-carbometoxi-3-hidroxi-tropano obtido no exemplo 5 como material reagente.

Exemplo preparativo 7

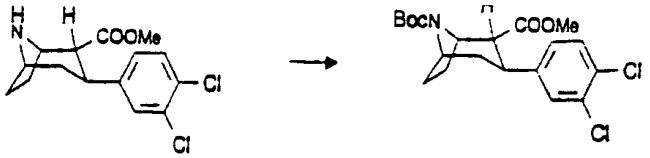
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano



Fez-se refluxar durante 18 horas uma mistura de (1R,2R,3S)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)-tropano (8,7 g; 27 mmol) e cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (14,6 ml; 106 mmol) em tolueno seco (100 ml). Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e ao resíduo adicionou-se cloreto de metileno que a seguir se lavou com água. Secou-se a fase orgânica e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em ácido acético aquoso a 75% (60 ml) e adicionou-se pó de zinco (8,7 g) à mistura reaccional que a seguir se agitou à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se hidróxido de amónio concentrado (pH>7), e extractou-se a mistura duas vezes com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica combinada e concentrou-se *in vacuo* produzindo-se o composto do título na forma de um óleo que se utilizou sem mais purificação.

Exemplo preparativo 8

(1R,2R,3S)-N-normetil-N-(*t*-butoxicarbonil)-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano



Agitou-se durante uma hora uma solução de (1R,2R,3S)-N-normetil-2-carbometoxi-3-(3,4-diclorofenil)tropano (7 g; 22,3 mmol) e di-*t*-butil-dicarbonato (7,7 ml; 33,6 mmol) à temperatura ambiente em tetra-hidrofurano seco (50 ml). Extinguiu-se a reacção adicionando gelo (100 ml) e extractou-se a mistura duas vezes com éter dietílico que se secou e concentrou *in vacuo* produzindo o composto do título na forma de óleo, que se utilizou sem outra purificação.

Exemplo preparativo 9

(1R,2S,3S)-2-hidroximetil-3-(4-fluorofenil)tropano



Adicionou-se lentamente uma solução de (1R,2S,3S)-2-carbometoxi-3-(4-fluorofenil)tropano (5 g, 18 mmol) em 100 ml de éter dietílico a uma suspensão de hidreto de alumínio-lítio (0,8 g; 21 mmol) em éter dietílico (30 ml), à temperatura ambiente. A reacção ficou completa depois de se agitar durante 10 minutos e extinguiu-se adicionando 0,8 ml de água, 0,8 ml de hidróxido de sódio (15%) e 2 ml de água. Removeram-se os sais de alumínio por filtração e removeram-se os solventes *in vacuo* deixando óleo. O composto do título precipitou na trituração com pentano na forma de cristais brancos, p.f. 79-80°C.

Produziram-se os seguintes compostos, de modo semelhante:

(1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(4-fluorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 169-170°C.

(1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 145-150°C.

(1R,2R,3S)-N-normetil-N-(t-butoxicarbonil)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano, óleo.

(1R,2S,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 83-89°C.

Uma mistura racémica de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano e do seu enantiómero (1S,2S,3R)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, p.f. 186-187°C.

(1S,2S,3R)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, p.f. 179-184°C.

(1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(4-clorofenil)tropano, cristais brancos, p.f. 200-202°C.

Exemplo preparativo 10
Tosilato de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano

Adicionou-se trietilamina (8 ml) e cloreto de tosilo (10,5 g; 0,06 mol) a uma suspensão de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (15 g; 0,05 mol) em cloreto de metileno (250 ml). Agitou-se a reacção durante a noite à temperatura ambiente. Separou-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em éter. Lavou-se a fase etérea com hidróxido de sódio (1 N) e duas vezes com água. A secagem em sulfato de magnésio e a evaporação do solvente produziu 21,1 g (93%) do respectivo tosilato.

Em alternativa, preparou-se o tosilato da seguinte forma:

Adicionou-se cloreto de tosilo (1,15 g; 6 mmol) a uma suspensão fria (5°) de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (1,5 g; 5 mmol) em piridina (5 ml). Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água (50 ml) a temperatura <10°C e agitou-se a mistura durante 15 minutos. Adicionou-se NaOH 4N (2,5 ml). Isolou-se o produto, lavou-se com água e secou-se. Rendeu 2,12 g (93%). A recristalização a partir de 100 ml de heptano originou 1,61 g de tosilato puro. P.f. 124-125°C.

Exemplo 11
(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano

Dissolveu-se tosilato de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (9,2 g; 0,02 mol) em metanol anidro (100 ml). Adicionou-se metóxido de sódio em metanol (15 ml, 2N, 30 mmol) e fez-se refluxar a reacção durante 96 horas. Separou-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em éter. Lavou-se três vezes a fase etérea com água e secou-se em sulfato de magnésio. A evaporação do solvente produziu 5,98 g (95%) do composto do título. P.f. 73-76°C.

Preparou-se (1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, citrato, do seguinte modo:

Adicionou-se ácido cítrico (10,5 g; 55 mmol) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (16 g; 50 mmol) em etanol a 96% (200 ml). Aqueceu-se a mistura até uma solução límpida. Arrefeceu-se a solução e

separou-se o precipitado por filtração e lavou-se com 2×25 ml de etanol. Rendeu 21,0 g (83%). P.f. 159-150°C.

Preparou-se sulfato de (1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, do seguinte modo:

Adicionou-se ácido sulfúrico em isopropanol (2M; 3,6 ml) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (2,2 g; 7 mmol) em isopropanol (10 ml). O sulfato cristaliza com arrefecimento e repouso. Separou-se os cristais por filtração, lavou-se com isopropanol frio e secou-se. Rendeu 1,61 g. P.f. 171-172°C.

Prepararam-se, de forma análoga, os seguintes compostos:

(1R,2R,3S)-2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, fumarato. P.f. 154-155°C.

(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, sulfato.
P.f. 66-75°C.

(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)tropano, citrato. P.f. 165-166°C.

(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)tropano, citrato. P.f. 166-167°C.

(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)tropano, fumarato.
P.f. 184-186°C.

(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)tropano, citrato.
P.f. 112-114°C.

(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)tropano, citrato.
P.f. 155-157°C.

(1R,2R,3S)-N-normetil-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)tropano, fumarato.
P.f. 176-178°C.

Exemplo 13

(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano

Dissolveu-se tosilato de (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (2,5 g; 5,5 mmol) em etanol anidro (20 ml). Adicionou-se etóxido de sódio em etanol (2,4 ml, 2,5M, 6 mmol) e fez-se refluxar a mistura reaccional durante 72 horas. Separou-se o solvente por evaporação. Agitou-se o resíduo com água e éter e extractou-se três vezes com éter (3×50 ml) e secou-se em $MgSO_4$. A evaporação do solvente produziu 1,75 g do composto do título. Purificou-se o produto por cromatografia de coluna em sílica utilizando EtOAc:Et_3N (99:1). Rendeu 1,24 g.

Preparou-se o sal fumarato do composto acima do seguinte modo:

Adicionou-se ácido fumárico (160 mg; 1,38 mmol) em suspensão em MeOH a uma solução de (1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (450 mg; 1,38 mmol) em éter e aqueceu-se a mistura até se obter uma solução límpida. Evaporou-se a solução e triturou-se o resíduo em éter, semeou-se e agitou-se durante a noite. Separou-se o precipitado por filtração, lavou-se com éter e secou-se para produzir 370 mg do sal fumarato. P.f. 134-137°C.

Exemplo 14

(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano

Adicionou-se hidreto de sódio a 60% em óleo (4,6 g; 0,12 mol) e etilsulfato (15,7 ml; 0,12 mol) a (1R,2R,3S)-2-hidroximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (26,9 g; 0,09 mol) em THF (200 ml) e aqueceu-se até 30-40°C num banho de óleo durante ½ hora. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Depois, aqueceu-se a mistura reaccional até 30-40°C num banho de óleo durante 1 hora e deitou-se em água (500 ml). Extractou-se a mistura duas vezes com éter *t*-butilmetilico, lavaram-se as fases orgânicas com água e secaram-se em $MgSO_4$ e evaporaram-se para produzir as 32,82 g do composto do título.

Preparou-se citrato de (1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano do seguinte modo:

Adicionou-se ácido cítrico (19,2 g; 0,1 mol) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano em etanol a 96% (275 ml). Aqueceu-se a solução até ao refluxo. Deixou-se a solução à temperatura ambiente durante 3 horas o que

levou à cristalização. Deixou-se a mistura em banho de gelo durante ½ hora, separou-se o produto cristalino por filtração e lavou-se com etanol a 96% (50 ml e 25 ml). Secou-se o produto cristalino. Produziram-se 32,85 mg (70%). P.f. 153-155,5°C.

Exemplo 15

(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, citrato

Adicionou-se cloroformato de cloroetilo (2,7 ml; 25 mmol) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (5,98 g; 19 mmol) em dicloroetano (50 ml). Fez-se refluxar a mistura reaccional durante a noite. Separou-se o solvente por evaporação e fez-se refluxar o resíduo em metanol durante 30 minutos. Separou-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em água. Tornou-se a solução básica com amónia aquosa e extractou-se com éter. Lavou-se a fase etérea com água, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se até à secura para proporcionar 5,4 g. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em sílica usando CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 (aq.) (40:9:1). Obteve-se 2,64 g de material purificado. Dissolveu-se este material em etanol (20 ml; 96%) e adicionou-se ácido cítrico (1,7 g) em etanol (20 ml, 96%). O repouso a 5°C proporcionou 3.82 g (41%) de sólido cristalino, p.f. 118-120°C.

(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano, citrato

Adicionou-se cloroformato de cloroetilo (2,4 ml; 22 mmol) a uma solução de (1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (4,85 g; 14,8 mmol) em dicloroetano (50 ml). Fez-se refluxar a reacção durante a noite. Separou-se o solvente por evaporação e fez-se refluxar o resíduo em metanol (50 ml) durante 30 minutos. Separou-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em água. Tornou-se a solução básica com NH_4OH e extractou-se com éter. Lavou-se a fase etérea com água, secou-se com $MgSO_4$ e evaporou-se para proporcionar 4,35 g de produto bruto.

Purificou-se o produto por cromatografia de coluna em sílica (100 g) usando como eluente uma mistura de CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (40:9:1). Obteve-se 2,49 g.

Formou-se o sal fumarato dissolvendo o produto em etanol e adicionando-se ácido fumárico em etanol (0,25 M). Separou-se o sal por filtração, lavou-se com etanol e secou-se. P.f. 220-222°C.

Exemplo 16

(1R,2R,3S)-2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)tropano

Adicionou-se hidreto de sódio (60%; 0,27 g) a uma solução fria (0°C) de etanotiol (0,5 ml) em dimetilformamida (30 ml). Quando a libertação de hidrogénio parou, adicionou-se (1R,2R,3S)-2-tosilmetil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (2,0 g; 4,4 mmol) em dimetilformamida (20 ml). Agitou-se a mistura a 0°C durante 25 minutos. Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 5 dias. Arrefeceu-se a reacção até à temperatura ambiente e deitou-se numa mistura de água (500 ml) e éter (100 ml). Separaram-se as fases e extractou-se a fase aquosa uma vez mais com éter (100 ml). Evaporou-se a fase etérea e dissolveu-se o resíduo em éter (75 ml) e lavou-se com água (2×400 ml), secou-se em $MgSO_4$ e evaporou-se até à secura. Rendimento: 1,4 g do composto do título. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de coluna em sílica gel usando uma mistura de CH_2Cl_2/MeOH NH_3 (aq.) (9:1) + NH_3 (aq.) a 1%. Obteve-se 0,6 g do composto do título na forma de óleo.

Adicionou-se ácido fumárico (1,02 eqv.) em MeOH quente (4 ml) a uma suspensão de (1R,2R,3S)-2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)tropano (0.3 g) em éter (3-4 ml). Semeou-se a solução e deixou-se à temperatura ambiente durante a noite. Isolou-se o produto cristalino por filtração. Fez-se a suspensão dos cristais em éter de petróleo, agitou-se durante 30 minutos, isolou-se por filtração e secou-se. Rendimento: 0.38 g, p.f. 69-71°C.

Lisboa, -7 DEZ. 2001

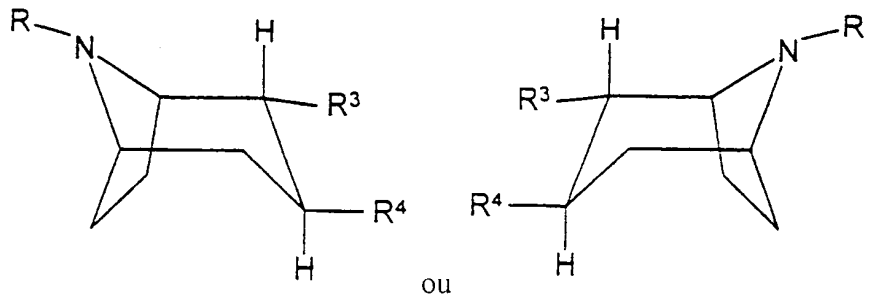
Por NEUROSEARCH A/S
- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

Eng.° ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.°
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto 2.3-*trans* de tropano di-substituído que possui a fórmula geral:



ou qualquer uma das suas misturas, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

onde

R é hidrogénio, metilo, etilo ou propilo;

R^3 é $-CH_2-X-R'$, onde X é O ou S, e R' é metilo, etilo, propilo, ou ciclopropilmetilo; e

R^4 é fenilo, que pode ser substituído uma ou mais vezes com substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, CF_3 e CN.

2. Composto 2,3-*trans* de tropano di-substituído de acordo com a reivindicação 1 no qual

R é hidrogénio ou metilo;

R^3 é $-CH_2-O-R'$, onde R' é metilo, etilo, isopropilo ou ciclopropilmetilo; e

R^4 é fenilo que pode ser substituído uma ou mais vezes com halogéneo.

3. Composto 2,3-*trans* de tropano di-substituído de acordo com a reivindicação 1 no qual

R é hidrogénio ou metilo;

R^3 é $-CH_2-O-R'$, onde R' é metilo ou etilo; e

R^4 é 3,4-diclorofenilo.

4. Composto 2,3-*trans* de tropano di-substituído de acordo com a reivindicação 1 que é

2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-ciclopropilmetiloximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
N-normetil-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
N-normetil-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano; ou
N-normetil-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;

ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável;

5. Composto 2,3-*trans* de tropano di-substituído de acordo com a reivindicação 1 que é

(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-ciclopropilmetiloximetil-3-(4-clorofenil)-tropano; ou
(1R,2R,3S)-2-etiltiometil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;

ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável.

6. Composto 2,3-*trans* de tropano di-substituído de acordo com a reivindicação 1 que é

(1R,2R,3S)-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-2-isopropoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-metoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;
(1R,2R,3S)-N-normetil-2-etoximetil-3-(3,4-diclorofenil)-tropano;

ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável.

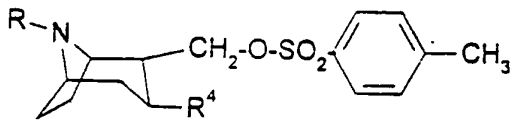
7. Composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável, junto com pelo menos um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

8. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1-6 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma perturbação ou doença de um corpo vivo de animal, incluindo um humano, perturbação ou doença essa que reage à inibição de recaptação de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, onde a perturbação ou doença é parkinsonismo, depressão, pseudodemência, obesidade, narcolepsia, abuso e/ou dependência de drogas, perturbações de falta de atenção de hiperactividade, demência senil, ou disfunção da memória.

10. Método para a preparação dos compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 que compreende os passos de

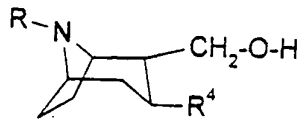
(i) fazer reagir um composto possuindo a fórmula



ou qualquer um dos seus enantiómeros ou qualquer uma de suas misturas, onde R e R^4 são conforme se definiu na reivindicação 1, com um alcoolato

R'-Z-Na, onde R' é conforme se definiu na reivindicação 1, e Z é O ou S, para formar um composto do invento onde X é O ou S; ou

(ii) fazer reagir um composto possuindo a fórmula



ou qualquer um dos seus enatiómeros ou qualquer uma das suas misturas, onde R e R^4 são conforme se definiu na reivindicação 1, com hidreto de sódio e um composto possuindo a fórmula R'-SO_2, onde R' é conforme se definiu na reivindicação 1, para formar um composto do invento onde X é O.

Lisboa, -7 SET. 2001

Por NEUROSEARCH A/S
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA