DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.583

REQUERENTE: JOHN WYETH & BROTHER LIMITED., inglesa, industrial, em Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire S16 0PH INGLATERRA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CROMANO OU DE QUINOLINA"

INVENTORES: TERENCE JAMES WARD; JANET CHRISTINE WHITE

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

Reino Unido, em 14 de Outubro de 1989 e em 4 de Maio de 1990, sob os Nos.8923209.4 e 9010085.0

95.583

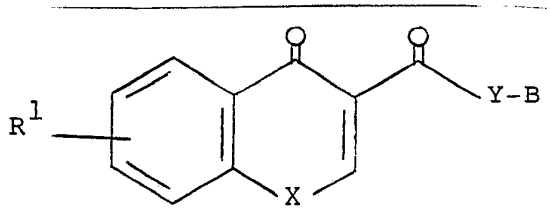
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CROMANO OU DE QUINOLINA"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O invento relaciona-se com um processo para a preparação de compostos de fórmula



em que R^1 é, por exemplo, hidrogénio ou alquilo inferior; X é -O- ou $-NR^2$ em que R^2 é alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, arilo ou alquilo inferior especificamente substituído ou R^2 representa um grupo -Z- que está ligado à posição 8 do anel aromático, de modo a formar um anel heterocíclico de 5 a 7

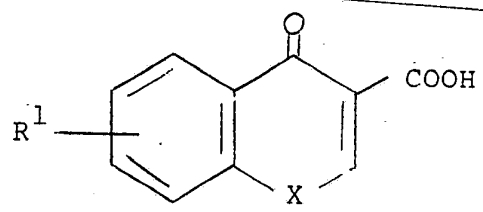
membros; Y é O ou NR^3 em que R^3 é hidrogénio ou alquilo inferior; e B é um anel azabicíclico (por exemplo tropanilo ou quinuclidinilo) ou um seu N-óxido; e de seus sais de adição de ácidos.

Os compostos de fórmula (I) são antagonistas de $5\text{-}HT_3$ podendo ser utilizados, por exemplo, no tratamento de perturbações neuro-psiquiátricas.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na acilação de uma amina de fórmula

$$NHR^3B \qquad (VI)$$

(em que R^3 e B são como anteriormente definidos) com um ácido de fórmula



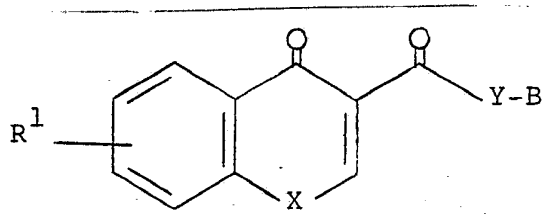
(VII)

(em que R^1 e X são como anteriormente definidos) ou com um seu derivado de acilação.

O invento relaciona-se com compostos heterocíclicos. Em particular, o invento relaciona-se com novos ésteres e amidas, com os processos para a suas preparações, com as suas utilizações e com as composições farmacêuticas que os contêm. Os novos compostos do invento são úteis como antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) específicos, como explicado a seguir.

Um número de especificações de patentes anteriores descrevem antagonistas de 5-HT_3 de várias estruturas e.g. PE-A--0200444, GB-A-2153821, GB-A-2125398 e PE-A-323077.

Os novos compostos do presente invento são aqueles de fórmula geral



e os seus sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Nesta fórmula

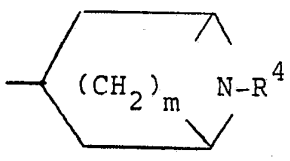
R^1 representa hidrogénio ou um ou mais substituintes selecciona-dos a partir de alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, halogéneo, metilenodioxi, halo-alquilo(inferior), nitro, amino, alquil(inferior)-amino e di-alquil(inferior)-amino

X representa -O- ou $-NR^2-$ em que R^2 representa alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior), um grupo de fórmula $-(CH_2)_r-Y-R^8$ (em que r é um inteiro de 1 a 4, Y é O, S ou NR^5, onde R^5 é hidrogénio ou alquilo inferior e R^8 é hidrogénio, alquilo inferior ou cicloalquilo(inferior)) ou um grupo de fórmula -Z- que está ligado à posição 8 do anel aromático, de modo a formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, em que os membros do anel representados por Z são um ou mais grupos metileno (opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquilo inferior) e opcionalmente um heterogrupo seleccionado a partir de O, S, SO_2 ou NR^5 em que R^5 é hidrogénio ou alquilo inferior

Y representa O ou NR^3 em que R^3 é hidrogénio ou alquilo inferior

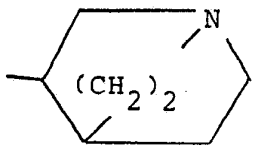
e

B representa um anel azabicíclico saturado, ou um seu N-óxido, em que o anel azabicíclico saturado tem a fórmula



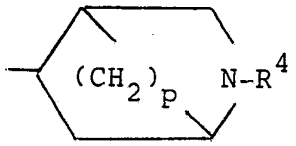
(II)

em que m é 2, 3 ou 4 e R^4 é hidrogénio, ou alquilo(inferior), ou



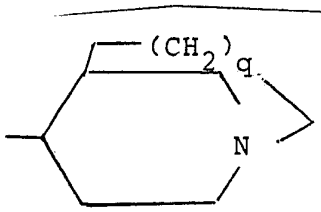
(III)

ou



(IV)

em que p é 1, 2 ou 3 e R^4 tem o significado dado anteriormente ou



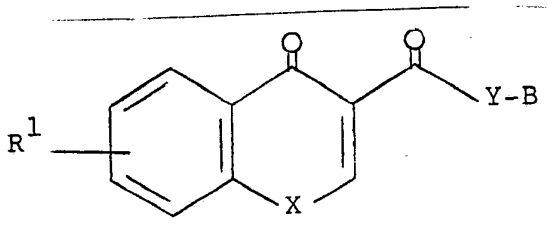
(V)

em que q é 0, 1 ou 2.

Como usado aqui, o termo "inferior" significa que o radical referido contém até 6 átomos de carbono. O radical preferencialmente contém até 4 átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquilo inferior pode ser de cadeia linear ou ramificada e

pode ser metilo, etilo, propilo ou butilo. Um grupo alcoxi inferior pode ser, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi ou butoxi. Um grupo cicloalquilo(inferior) pode ser, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. Um grupo arilo é preferencialmente um grupo fenilo que pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como os mencionados anteriormente para R^1. Quando R^1 representa um ou mais substituintes halogéneo, estes substituintes são preferencialmente cloro ou fluor. Um substituinte halo-alquilo(inferior) é preferencialmente trifluorometilo. Um exemplo preferido de cicloalquil(inferior)-alquilo inferior é ciclopropilmetilo. Um grupo aril-alquilo(inferior) é preferencialmente benzilo ou benzilo substituído em que os substituintes podem ser, por exemplo, aqueles mencionados acima em relação ao R^1.

Quando X representa $-NR^2-$ em que R^2 representa -Z-, os compostos têm a fórmula



Na fórmula, exemplos preferidos de Z incluem $-(CH_2)_n-$ em que n é 2 ou 3, um alquilo substituído por uma cadeia de di- ou tri-metileno, eg. $-CH_2CH$(alquilo inferior)-, $-CH_2C$(alquilo inferior)$_2$- ou uma cadeia que compreende um grupo de alcileno

(opcionalmente substituído por alquilo inferior) e um grupo hetero, eg $-OCH_2-$, $-OC(\text{alquilo inferior})_2-$, $-S.CH_2CH_2-$ e $-CH_2OCH_2-$.

No radical de fórmula (II), preferencialmente m é 2 e R^4 é alquilo inferior, prefencialmente metilo. O radical em que m é 2 e R^4 é metilo, é conhecido como tropan-3-ilo, de outra forma 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo.

O radical de fórmula (III) é conhecido como quinuclidinilo, de outra forma 1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ilo.

No radical de fórmula (IV) preferencialmente p é 2, e R^4 é preferencialmente alquilo C_{1-4}, particularmente metilo.

No radical de fórmula (V), q é preferencialmente 1.

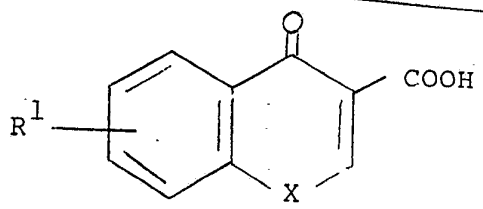
Os compostos do invento podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos de modo que os compostos podem existir em diferentes formas estereoisométricas. Os compostos podem, por exemplo, existir como racematos ou como formas opticamente activas. As formas opticamente activas podem ser obtidas por resolução de racematos ou por utilização de uma forma opticamente activa do material de partida, nos processos descritos posteriormente. Além disso, radicais como aqueles das fórmulas (II) e (IV) podem existir em diferentes configurações correspondentes à configuração endo como em tropina e à configuração exo como em pseudotropina. A configuração endo é a preferida.

Os compostos do invento podem ser preparados por métodos conhecidos no ramo, a partir de materiais de partida conhecidos ou de materiais de partida que podem ser preparados através de

métodos convencionais. Num método de preparação de uma amida de fórmula (I) em que Y é $-NR^3$, uma amina de fórmula

$$NHR^3B \qquad (VI)$$

em que R^3 e B são como anteriormente definidos, é acilada com um ácido de fórmula



(VII)

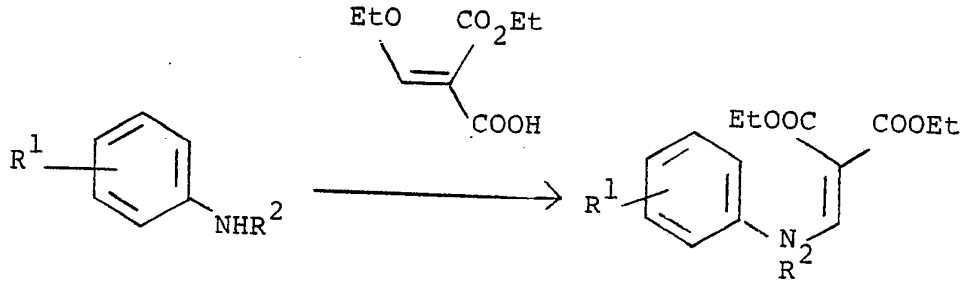
(em que R^1 e X são como anteriormente definidos) ou com um seu derivado acilante. Exemplos de derivados acilantes incluem os haletos ácidos (eg cloretos ácidos), azidas, anidridos, imidazolidos, (eg obtidos a partir de carbonildiimidazole), ésteres activados ou O-acil-ureias obtidas a partir de carbodiimidas, como uma dialquilcarbodiimida, particularmente diciclo-hexilcarbodiimida. Preferencialmente, a amina é acilada com o ácido na presença de um agente de acouplamento, como diciclo-hexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazole, iso-butilcloroformato ou cloreto de difenilfosfinilo.

Um éster do invento em que Y é -O- pode ser preparado por esterificação do ácido de fórmula (VII) com um álcool de fórmula

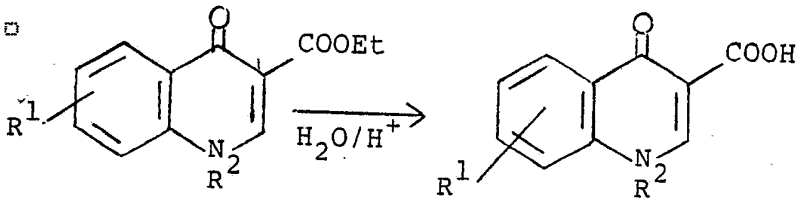
$$B\text{-}OH \qquad (VIII)$$

(em que B tem o significado dado anteriormente). A esterificação pode ser realizada através de métodos gerais, conhecidos no ramo. Por exemplo, o álcool pode ser reagido com um haleto ácido, eg na presença de um aceitador de ácido.

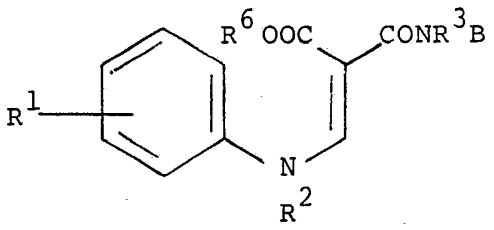
Os ácidos de fórmula (VII) são conhecidos ou podem ser preparados por métodos conhecidos. Por exemplo, o ácido em que X é $-NR^2-$ pode ser preparado através do esquema reaccional seguinte:



ácido polifosfórico

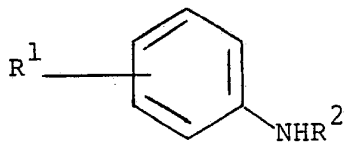


Um método alternativo para a preparação das amidas do invento (Y = $-NR^3-$) compreende a ciclização de um composto de fórmula



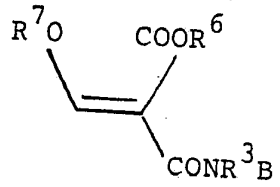
(IX)

em que R^1, R^2, R^3 e B são como anteriormente definidos e R^6 é alquilo(inferior), eg etilo. A ciclização pode ser realizada na presença de um agente de ciclodesidratação, como ácido polifosfórico. O material de partida de fórmula (IX) pode ser preparado por reacção de uma amina de fórmula



(X)

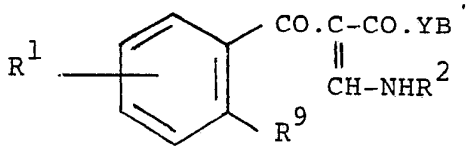
(em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos) com um composto insaturado de fórmula



(XI)

em que R^3, R^6 e B são como anteriormente definidos e R^7 é alquilo(inferior), preferencialmente etilo. A reacção pode ser realizada por aquecimenteo dos reagentes sozinhos ou na presença de um solvente adequado.

Um método alternativo para a preparação dos compostos do invento em que X é $-NR^2-$ em que R^2 é alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) ou $-(CH_2)_r-Y-R^8$, compreende a ciclização de um composto de fórmula



(XII)

em que R^1, R^2, Y e B são como definidos anteriormente e R^9 é um grupo facilmente separável como halogéneo (e.g. fluor ou cloro) ou um grupo alquil- ou aril-sulfoniloxi. A ciclização pode ser efectuada por tratamento com uma base forte, e.g. hidróxido de sódio. O material de partida de fórmula (XII) pode ser preparado por métodos conhecidos para compostos análogos.

Compostos do invento em que X é $-NR^2-$ em que R^2 é alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) ou $-(CH_2)_r-Y-R^8$ podem ser preparados por alquilação do composto corrrespondente em que X é -NH-. A alquilação pode ser realizada, por exemplo, por reacção com um alquilo(inferior), alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) ou haleto de $-(CH_2)_r-Y-R_8$, na presença de uma base. O composto de partida em que X é -NH- pode ser preparado de uma maneira análoga à descrita anteriormente, a partir de um composto (VII) apropriadamente substituído.

Os compostos do invento em que B representa o N-óxido dos radicais (II) a (V) podem ser preparados por oxidação de um composto em que B representa os radicais (II) a (V) com, por exemplo, peróxido de hidrogénio ou um perácido.

Se em qualquer dos processos anteriores um reagente contiver grupos que sejam afectados sob as condições reaccionais empregues para a reacção, o grupo pode ser protegido e o grupo protector subsequentemente removido.

Se nos processos descritos anteriormente, o composto do invento é obtido como um sal de adição de ácidos, a base livre pode ser obtida por basificação de uma solução do sal de adição de ácidos. Mutuamente, se o produto do processo é uma base livre, um sal de adição de ácidos, particularmente um sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável pode ser obtido por dissolução da base livre num solvente orgânico adequado e tratamento da solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para apreparação de sais de adição de ácidos a partir de compostos base.

Exemplos de sais de adição de ácidos são aqueles formados a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos, como ácidos sulfúrico, clorídrico, brómico, fosfórico, tartárico, fumárico, maléico, cítrico, acético, fórmico, metano-sulfónico, oxálico e succínico.

Os compostos do presente invento possuem actividade farmacológica. Em particular, eles antagonisam os receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) em animais de sangue quente. Especificamente, os compostos possuem actividade antagonista de 5-HT_3 e ainda são de valor em condições quando antagonismo aos receptores de 5-HT_3 é desejado. Antagonistas de 5-HT_3 são também chamados por "antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptanima "neuronal" e "antagonistas do receptor M de serotonina (5-hidroxitriptamina)".

Os compostos do invento são testados em relação à actividade antagonista de 5-HT_3 no nervo vagus de ratos, pelo procedimento seguinte:

O método é idêntico ao descrito por Ireland e Tyers, Br. J. Pharmac., 1987, 90, 229-238 e é dependente da capacidade do 5-HT para despolarizar o nervo vagus in vitro.

Segmentos de nervo vagus de ratos Spague-Dawley foram colocados numa câmara perspex e perfundidos com solução de Krebs. Eléctrodos, colocados em ambas extremidades do segmento de nervo, foram usados para registar as diferenças potenciais que se seguem após adição de várias concentrações de 5-HT a uma das extremidades do segmento de nervo. As curvas de concentração-resposta do 5-HT foram obtidas deste modo antes do equilíbrio seguinte do segmento de nervo com a solução de Krebs que contém a substância teste. Uma análise de Schild foi realizada nestes resultados de

modo a obter uma medição da potência antagonista, expressa como um valor de pA_2. Quando testada por este procedimento, a (endo)--N-[8-aza-8-metilbiciclo[3.2.1]octan-3-il]-1-metilquinolin-4-ona--3-carboxamida, um composto representativo do presente invento, tem um pA_2 de 8,4.

O invento fornece ainda um composto de fórmula (I) ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável, para ser utilizado em receptores de $5\text{-}HT_3$, num mamífero.

Antagonistas de $5\text{-}HT_3$ podem ser úteis no tratamento de lesões neuro-psiquiátricas como ansiedade, lesões psicóticas (e.g. esquizofrenia), dependência em drogas ou em outras substâncias de abuso, lesões cognitivas; no tratamento de lesões gastro--intestinais como émesis e nausea e no tratamento da enxaqueca. De acordo, o invento fornece a utilização de um composto do invento para ser utilizado num ou mais dos tratamentos mencionados acima. O invento também fornece um método para um ou mais dos tratamentos mencionados acima, que compreende a administração a um animal de sangue quente em sua necessidade, de uma quantidade de composto do invento.

Para algumas das condições mencionadas é evidente que os compostos podem ser usados profilaticamente assim como para o alívio de simptomas agudos. Referências aqui a "tratamento" ou a semelhante incluem este tratamento profilático, assim como de condições agudas.

As propriedades anti-eméticas dos compostos são particularmente vantajosas no tratamento de nausea e de vómito associado com os agentes quimioterapêuticos do cancro e com terapia de radiação. Os compostos são por conseguinte de utilização no tratamento do cancro por agentes quimioterapêuticos (agentes

citotóxicos ou citostáticos como cisplatina, boxorrubicina e ciclofosfamida) assim como por radiação. De acordo, o invento também fornece um produto que contém um agente quimioterapêutico do cancro e um composto do invento para utilização simultânea, em separado ou sequencial, na terapia do cancro.

Num outro aspecto, o invento fornece uma composição farmacêutica do invento em associação com um suporte farmaceuticamente aceitável. Qualquer suporte conhecido no ramo pode ser usado para a preparação de composição farmacêutica. Numa destas composições, o suporte é geralmente um sólido ou liquido ou uma mistura de um sólido e de um liquido.

Composições de forma sólida incluem pós, grânulos, comprimidos, cápsulas (e.g. cápsulas de gelatina macia ou dura), supositórios e pessários. Um suporte sólido pode ser, por exemplo, uma ou mais substâncias que também podem actuar como agentes de gosto, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, agentes de enchimento, agentes de aglutinação, ajudas de compressão, agentes de ligação ou agentes de compressão-desintegração; pode ser também um material de encapsulação. Em pós, o suporte é sólido finamente dividido que está misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente activo está misturado com um suporte que tem as propriedades de compressão necessárias nas proporções adequadas e compactado na forma e dimensão desejados. Os pós e comprimidos preferencialmente contêm até 99%, e.g. desde 0,03 a 99%, preferencialmente 1 a 80% de ingrediente activo. Suportes sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açucares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil-celulose, carboximetil-celulose de sódio, polivinilpirrolidona, ceras de ponto de fusão baixo e resinas de permuta iónica.

O termo "composição" é entendido como incluir a formulação de um ingrediente activo com um material de encapsulação como suporte, para originar uma cápsula em que o ingrediente activo (com ou sem outros suportes) é rodeado pelo suporte, que está por isso em associação com ele. Identicamente hásteas estão incluidas.

Composições de forma líquida incluem, por exemplo, soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e composições pressurizadas. Os ingredientes activos, por exemplo, podem ser dissolvidos ou suspensos num suporte líquido farmaceuticamente aceitável como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmaceuticamente aceitáveis. O suporte líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados como solubilizadores, agentes de emulsão, tampões, conservantes, adoçantes, agentes de gosto, agentes de suspensão, agentes de espessamento, colorantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou reguladores osmóticos. Exemplos adequados de suportes líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como anteriormente e.g. derivados de celulose, preferencialmente solução de carboximetil--celulose de sódio), álcool (incluindo álcoois mono-hídricos e álcoois poli-hídricos e.g. glicerol e glicóis) e seus derivados, e óleos (e.g. óleo de coco e óleo de arachis fraccionados). Para administração parenteral, o suporte pode também ser éster oleoso como oleato de etilo e miristato de isopropilo. Suportes líquidos estéreis são usados em composições de forma líquida estéreis para administração parenteral.

Composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser utilizadas para, por exemplo, injecção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis podem também ser administradas intravenosamente. Quando

o composto é oralmente activo, ele pode ser administrado oralmente numa forma de composição sólida ou líquida.

Os compostos do invento podem também ser administrados por via nasal. Quando formulados por administração nasal, as composições podem compreender um composto do invento num suporte líquido; estas composições podem ser administradas por exemplo na forma de um pulverizador ou como gotas. Um suporte líquido pode ser água (que pode conter outros componentes para fornecer a isotonicidade e a viscosidade desejadas à composição). A composição pode também conter excipientes adicionais como conservantes, agentes de superfície activa e semelhante. As composições podem estar contidas num aplicador nasal que permita que a composição seja administrada sob a forma de gotas ou como uma pulverização. Para administração a partir de um recipiente de aerossol, a composição deve também incluir um propulsor.

Composições farmacêuticas para o tratamento e/ou prevenção de nausea ou de vómitos podem conter um inibidor de ciclo-oxigenase, em adição a um componente do invento. Exemplos de inibidores de ciclo-oxigenase incluem NSAID sistémico e.g. indometacina, piroxicamo.

Preferencialmente, a composição farmacêutica está numa forma de dosagem unitária, eg como comprimidos ou cápsulas. Nesta forma, a composição está sub-dividida numa dose unitátia que contém quantidades apropriadas de ingrediente activo; as formas de dosagem unitárias podem ser composições empacotadas, por exemplo pós empacotados, frascos, âmpolas, seringas pré-cheias ou bolsinhas que contêm líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou um comprimido, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma das composições na forma empacotada.

A quantidade de ingrediente activo numa dose unitária de composição pode ser variada ou ajustada desde 0,5 mg ou menos a 750 mg ou mais, de acordo com a necessidade particular e com a actividade do ingrediente activo.

O invento também inclui os compostos na ausência de suporte onde os componentes estão na forma de dosagem unitária.

Os Exemplos seguintes ilustram o invento.

EXEMPLO 1

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Uma suspensão de ácido 1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxílico (1,02 g; 5 mmol) e de carbonildiimidazole (0,85 g; 5 mmol) em dimetilformamida (15 ml) foi agitada e aquecida aos 80°C, durante 0,5 horas, para originar uma solução límpida. Di-hidrocloreto de (endo)-3-aminotropano (1,06 g; 5 mmol) foi depois adicionado, seguido por adição de trietilamina (1,3 g) e a reacção foi agitada aos 80°C, durante mais duas horas. A mistura foi depois arrefecida, diluída com água (25 ml) e o produto precipitado (1,2 g) recolhido, e recristalizado a partir de água (150 ml) para originar 0,7 g da base em epígrafe. A base foi dissolvida em etanol (7 ml) e acidificada com cloreto de hidrogénio etéreo para a precipitação do composto em epígrafe, na forma de hidrocloreto (0,55 g), pf. > 300°C.

EXEMPLO 2

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-butil-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Uma mistura de ácido 1-butil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico (0,98 g; 4 mmol), carbonildiimidazole (0,7 g; 4,4 mmol) e de dimetilformamida (12 ml) foi agitada aos 80°C, durante 1,5 horas. (Endo)-3-aminotropano (0,56 g; 4 mmol) foi depois adicionado e a agitação continuou durante mais 1,5 horas, à mesma temperatura. O solvente foi removido e o resíduo diluído com água-gelo (15 g).

O precipitado sólido foi recolhido, lavado com água gelada-gelo e seco ao ar. A base foi dissolvida numa mistura quente de água (5 ml) e de etanol (3 ml), depois água gelada-gelo e foi basificada a pH 11 por adição de amónia concentrada para a precipitação do produto cristalino que foi recolhido e lavado com solução de amónia diluída fria. A base purificada (0,82 g) foi depois dissolvida em etanol (8 ml), acidificada com HCl etanólico e diluída com éter (3 ml). Arrefecimento em gelo originou o produto na forma de hidrocloreto (0,49 g), pf. 267-268°C.

EXEMPLO 3

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-benzil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Ácido 1-benzil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-carboxílico (1,96 g; 7,03 mmol) em DMF seco (20 ml) foi tratado com diimidazole de carbonilo (1,14 g; 7,04 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi aquecida aos 80°C, durante 3 horas. (Endo)-3-amino-tropano (0,99 g; 7,07 mmol) foi adicionado e o aquecimento continuou durante a noite (19 horas), para originar uma suspensão. A mistura foi diluída com água (40 ml) e o pH foi ajustado a 9-10 por adição de carbonato de potássio concentrado. O sólido foi recolhido, bem lavado com água, seco e recristalizado a partir de etanol (20 ml) e de água (20 ml) para originar o produto na forma de base livre (1,72 g). Este foi dissolvido em etanol em ebulição (15 ml) e a solução foi acidificada com cloreto de hidrogénio etanólico. O precipitado resultante foi recolhido, lavado com etanol e seco aos 80°C em vácuo para originar o composto em epígrafe na forma de um hidrocloreto, hidratado, um terço etanolato (1,91 g), pf. 196 a 197°C.

EXEMPLO 4

(Endo)-N-(8-aza-8-metilbiciclo[3.2.1]octan-3-il)cromeno-3-carboxamida

(a) Uma mistura de ácido cromono-3-carboxílico (1,25 g) e de cloreto de tionilo (6 ml) foi aquecido ao refluxo durante 5 minutos. A mistura reaccional foi depois diluída com ciclo-hexano (15 ml) e arrefecida em gelo. O precipitado cristalino foi recolhido por filtração, lavado com ciclo-hexano e seco em vácuo para originar cloreto de cromono-3-carbonilo (1,2 g).

(b) Uma solução de cloreto de cromono-3-carbonilo (1,04 g; 5 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) foi adicionado gota a gota, durante cerca de 5 minutos a uma mistura agitada, arrefecida em gelo de (endo)-3-aminotropano (0,7 g; 5 mmol), K_2CO_3 anidro (3 g) e de CH_2Cl_2 (20 ml). Depois da adição estar completa, a agitação foi continuada durante uma outra 0,5 hora e a mistura foi diluída com água (50 ml). A fase orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e evaporada para originar um sólido (1,7 g). A base foi dissolvida em etanol (15 ml) e acidificada com HCl etanólico para a precipitação de hidrocloreto em bruto (0,9 g). A recristalização três vezes a partir de etanol originou o composto em epígrafe na forma de hidrocloreto puro (0,3 g), pf. > 300°C.

EXEMPLO 5

(Endo)-N-(9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Uma suspensão de ácido

1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxílico (1,02 g; 5 mmol) e de carbonildiimidazole (0,85 g; 5 mmol) em DMF (15 ml) foi agitada e aquecida aos 85°C, durante 3 horas para originar uma solução límpida. Di-hidrocloreto de (endo)-3-aminotropano (1,13 g; 5 mmol) e di-isopropiletilamina (1,29 g; 10 mmol) foram adicionados e o aquecimento continuou durante a noite (19 horas). A solução foi aquecida à temperatura ambiente e diluída com água (25 ml). O pH foi ajustado a 10-11 por adição de um hidróxido de potássio aquoso. O precipitado sólido foi recolhido, lavado com água e seco para originar a base em epígrafe (1,25 g), que foi recristalizada três vezes a partir de misturas de água/etanol. A base foi dissolvida em etanol quente (12 ml) e acidificada com cloreto de hidrogénio etanólico, para originar o composto em epígrafe na forma de hidrocloreto, um e um quarto hidratado (0,92 g), pf. 278-81°C (decomposição).

EXEMPLO 6

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,8-etano-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Uma suspensão de ácido 1,8-etano-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico (1,08 g; 5 mmol) e de carbonildiimidazole (0,89 g; 5,5 mmol) em dimetilformamida (15 ml) foi agitada e aquecida aos 80°C durante 1,25 horas, para originar um solução límpida. (Endo)-3-aminotropano (0.7 g; 5 mmol) foi depois adicionado numa porção e a reacção foi agitada aos 80°C durante 2 horas. A reacção foi arrefecida com gelo e diluída com água (25 ml) e o produto precipitado foi recolhido e recristalizado duas vezes a partir de etanol:água (2:1) para originar 0,7 g da base em epígrafe. A base foi dissolvida em etanol quente (15 ml) e acidificada com hidrocloreto de hidrogénio etanólico (0,55 g), pf. > 300°C.

EXEMPLO 7

(Endo)-N-(8-aza-8-metilbiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1,8-propanoquinolin-4-ona-3-carboxamida

O composto em epígrafe foi preparado seguindo o procedimento do Exemplo 6, mas substituindo o ácido 1,8-etano-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico pelo ácido 1,8-propano-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico. O produto foi obtido na forma de hidrocloreto, pf. > 300°C.

EXEMPLO 8

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-4-oxo-1-n-propilquinolino-3-carboxamida

Ácido 1,4-di-hidro-4-oxo-1-n-propilquinolino-3-carboxílico (1,58 g; 6,82 mmol) e trietilamina (0,7 g; 7 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (20 ml), sob Argon. Cloreto difenilfosfínico (1,6 g; 6,76 mmol) foi todo adicionado de uma só vez, com agitação. A solução foi deixada durante 6 h, depois (endo)-3-aminotropano (1,0 g; 7,14 mmol) e trietilamina (0,7 g; 7 mmol) foram adicionados. A solução foi deixada durante 3 dias, depois foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e descarregado. O precipitado foi basificado com carbonato de sódio e evaporado. O resíduo foi triturado duas vezes com acetato de etilo, o acetato de etilo foi evaporado, e o resíduo foi triturado com água (6 ml) e amónia concentrada (1 ml) para originar um sólido branco (1,34 g). Este material (3,68 mmol) foi dissolvido em etanol quente (15 ml) e ácido oxálico di-hidratado (0,47 g; 3,73 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi refrigerada durante a noite. O precipitado foi recolhido, lavado

com etanol e seco para originar o composto em epígrafe na forma de oxalato, metade hidratado (1,24 g), pf. 227-231°.

EXEMPLOS 9 - 14

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, mas substituindo o ácido 1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxílico com os reagentes seguintes, os produtos seguintes foram obtidos:

EXEMPLO

9. Reagente: ácido 1,4-di-hidro-1-etil-4-oxoquinolino-3-carboxílico.

Produto: hidrocloreto de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxoquinolino--3-carboxamida, hemi-hidratado, p.f. 298-302°C.

10. Reagente: ácido 1,4-di-hidro-1-(2-metoxietil)-4-oxoquinolino-3-carboxílico.

Produto: fumarato de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-(2-metoxietil)-4-oxoquinolino-3--carboxamida, 1:1, p.f. 143-245°C.

11. Reagente: ácido 9-fluoro-6,7-di-hidro-5-metil-1-oxo-1H,5H--benzo[ij]quinolizino-2-carboxílico.

Produto: hidrocloreto de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)-9-fluoro-6,7-di-hidro-5-metil-1-oxo--1H,5H-benzo[ij]quinolino-2-carboxamida, um quarto hidratado, pf. > 320°C.

12. Reagente: ácido 1-ciclo-hexil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico.

Produto: oxalato de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-ciclo-hexil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida, 1:1, 1 1/2 hidratado, pf. 217°C.

13. Reagente: ácido 1-(ciclopropilmetil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico.

Produto: hidrocloreto de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)-1-ciclopropilmetil-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida, 0,75 hidratado, pf. 164-166°C (decomp.).

14. Reagente: ácido 1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxaquinolino-3-carboxílico.

Produto: hidrocloreto de (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida, p.f. 240°C (decomp.).

EXEMPLO 15

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, mas substituindo o (endo)-3-aminotropano pelo 1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina (3-aminoquinuclidina), obtem-se o hidrocloreto de N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxamida, hidratado, p.f. 179-181°C.

EXEMPLO 16

(Endo)-N-(9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Uma suspensão de ácido 1,4-di-hidro-1-etil-4-oxoquinolino-3-carboxílico (1,52 g; 7 mmol) e de trietilamina (0,7 g; 7 mmol) em diclorometano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente, sob argon, durante 1 hora. Cloroformato de isobutilo (0,96 g; 7,03 mmol) foi adicionado e a mistura agitada durante 1 hora. Trietilamina (1,4 g; 14 mmol) e di-hidrocloreto de (endo)-3-amino-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonano (1,58 g; 6,96 mmol) foram adicionados. Depois de 3 dias, a reacção foi extinta com metanol e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com água (10 ml) e com amónia concentrada (2 ml), o sólido foi recolhido, lavado com amónia concentrada e seco. Este material foi convertido ao seu sal de ácido fumárico 1:1 em IPA:metanol (2:1; 15 ml) para originar o composto em epígrafe na forma de fumarato 1:1, metade hidratado (73,1%), p.f. 184-185°C.

EXEMPLO 17

(Endo)-N-(9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-1-butil-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxamida

Ácido 1,4-di-hidro-1-butil-4-oxoquinolino-3-carboxílico foi reagido com (endo)-3-amino-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonano segundo o procedimento do Exemplo 16 e o composto em epígrafe foi obtido na forma de maleato 1:1, p.f. 203-205°C.

EXEMPLO 18

(Endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-etil6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida

Acido 1,4-di-hidro-1-etil-6-fluoro-4-oxoquinolino-3--carboxílico é reagido com (endo)-3-aminotropano segundo o procedimento do Exemplo 16 e o composto em epígrafe é obtido na forma de hidrocloreto, 3/4 hidratado, p.f. 315-317°C.

EXEMPLO 19

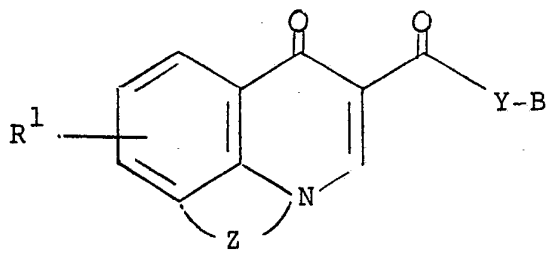
Seguindo o procedimento dado acima e usando os reagentes apropriados foram obtidos:

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--ciclopropil-4-oxoquinolino-3-carboxamida e os análogos 1-ciclobutilo, 1-ciclopentilo, 1-terc.-butilo e 1-(but-3-enilo) correspondentes;

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--etil-6,7-metilenodioxi-4-oxoquinolino-3-carboxamida;
(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--etil-7-fluoro-4-oxoquinolino-3-carboxamida e análogos em que o substituinte 7-fluoro está substituído por 7-trifluorometilo; 8-fluoro; 6,7-difluoro e 6-cloro-8-metilo.

REIVINDICAÇÕES

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



ou de um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável, em que

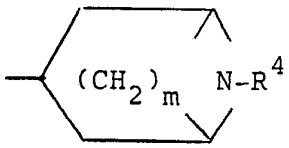
R^1 representa hidrogénio ou um ou mais substituintes seleccionados a partir de alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, halogéneo, metilenodioxi, halo-alquilo(inferior), nitro, amino, alquil(inferior)-amino e di-alquil(inferior)-amino

X representa -O- ou $-NR^2-$ em que R^2 representa alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior), um grupo de fórmula $-(CH_2)_r-Y-R^8$ (em que r é um inteiro de 1 a 4, Y é O, S ou NR^5, onde R^5 é hidrogénio ou alquilo inferior e R^8 é hidrogénio, alquilo inferior ou cicloalquilo(inferior)) ou um grupo de fórmula -Z- que está ligado à posição 8 do anel aromático, de modo a formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, em que os membros do anel representados por Z são um ou mais grupos metileno (opcionalmente substituídos por um ou

mais grupos alquilo inferior) e opcionalmente um heterogrupo seleccionado a partir de O, S, SO_2 ou NR^5 em que R^5 é hidrogénio ou alquilo inferior

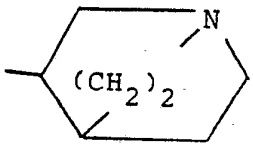
Y representa O ou NR^3 em que R^3 é hidrogénio ou alquilo inferior

e B representa um anel azabicíclico saturado, ou um seu N-óxido, em que o anel azabicíclico saturado tem a fórmula



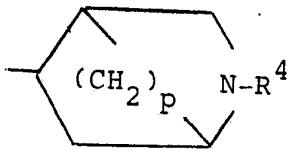
(II)

em que m é 2, 3 ou 4 e R^4 é hidrogénio, ou alquilo(inferior), ou



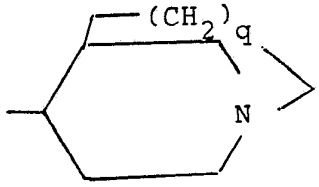
(III)

ou



(IV)

em que p é 1, 2 ou 3 e R^4 tem o significado dado anteriormente ou



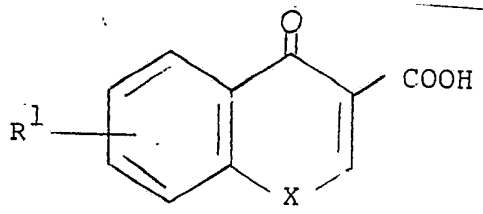
(V)

em que q é 0, 1 ou 2
caracterizado por compreender

(a) a acilação de uma amina de fórmula

$$NHR^3B \qquad \text{(VI)}$$

(em que R^3 e B são como anteriormente definidos) com um ácido de fórmula



(VII)

(em que R^1 e X são como anteriormente definidos) ou com um seu derivado de acilação,

ou

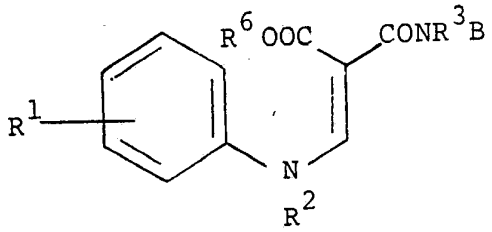
(b) a esterificação de um ácido de fórmula (VII) anterior, com um álcool de fórmula

B-OH (VIII)

(em que B tem o significado anterior)

ou

(c) a ciclização de um composto de fórmula

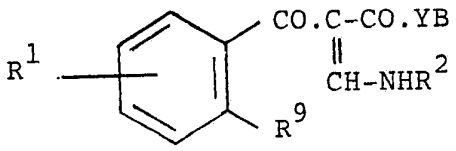


(IX)

em que R^1, R^2, R^3 e B são como anteriormenta definidos e R^6 é alquilo(inferior), para originar um composto de fórmula (I) em que Y é $-NR^3-$

ou

(d) a ciclização de um composto de fórmula



(XII)

em que R^1, Y e b são como definidos na reivindicação 1, R^2 é um grupo alquilo inferior, ciclo-alquilo(inferior), ciclo-alquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) ou $-(CH_2)_r-Y-R^8$, e R^9 é um grupo separável, para originar um composto de fórmula (I) em que X é $-NR^2-$, onde R^2 é como anteriormente definido

ou

(e) a alquilação de um composto de fórmula (I) em que X é -NH-, para originar um composto de fórmula (I) em que X é $-NR^2-$, onde R^2 é alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo(inferior), cicloalquil(inferior)-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) ou $-(CH_2)_r-Y-R^8$,

ou

(f) a oxidação de um composto de fórmula (I) em que B representa um ou mais dos radicais (II) a (V) para originar o seu N-óxido,

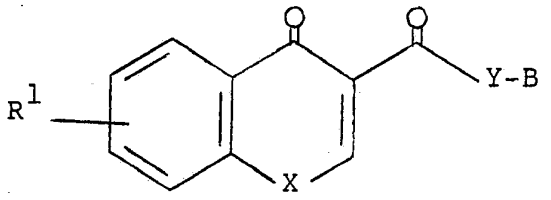
ou

(g) a conversão de uma base de fórmula (I) num seu sal farmaceuticamente aceitável

ou

(h) a conversão de um sal de um composto de fórmula (I) numa base livre.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o produto de fórmula



ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável,

em que R^1, B e Y têm os mesmos significados dados na reivindicação 1 e Z é $-(CH_2)_n-$ em que n é 2 ou 3, um alquilo substituído por uma cadeia de di- ou tri-metileno, $-OCH_2-$, $-OC(\text{alquil inferior})_2-$, $-S-CH_2CH_2$ ou $-CH_2OCH_2-$.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Z ser $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no produto, X ser -O- ou $-NR^2-$ em que R^2 é um alquilo inferior ou cicloalquil(inferior)-alquilo inferior.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no produto, X ser $-NR^2-$ em que R^2 é arilalquilo(inferior).

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por no produto, B ter a fórmula (II) em que m é 2 e R^4 é metilo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o produto ser (endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-il)-1,4-di-hidro-1-metil-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o produto ser

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--butil-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-benzil-1,4-di--hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-aza-8-metilbiciclo[3.2.1]octan-3-il)cromono-3-carboxamida ou

(endo)-N-(9-metil-9-azabiciclo[3.2.1]nonan-3-il)-1,4-di-hidro-1--metil-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,8-etano-1,4--di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-aza-8-metilbiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1,-8-propanoquinolin-4-ona-3-carboxamida.

ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o produto ser

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-4--oxo-1-n-propilquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--etil-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-di-hidro-1--(2-metoxietil)-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-9-fluoro-6,7-di--hidro-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizino-2-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-ciclo-hexil-1-,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-ciclopropilme-til-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(4-fluorofeni-l)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida ou

(endo)-3-aminotropano ou N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-1,4--di-hidro-1-metil-1,4-oxoquinolino-3-carboxamida

ou um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável.

10ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a associação de um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou de um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável, com um suporte farmaceuticamente aceitável.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o ingrediente activo ser preparado pelo processo reivindicado na reivindicação 1.

Lisboa, 12 de Outubro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA