

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86 749

REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
norte-americana, com domicílio em Router
202-206 North, Somerville, New Jersey 08876,
Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 9-AMINO-1,4-ETA-
NO-1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDINA E SEUS DERIVA-
DOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CON-
TÊM".

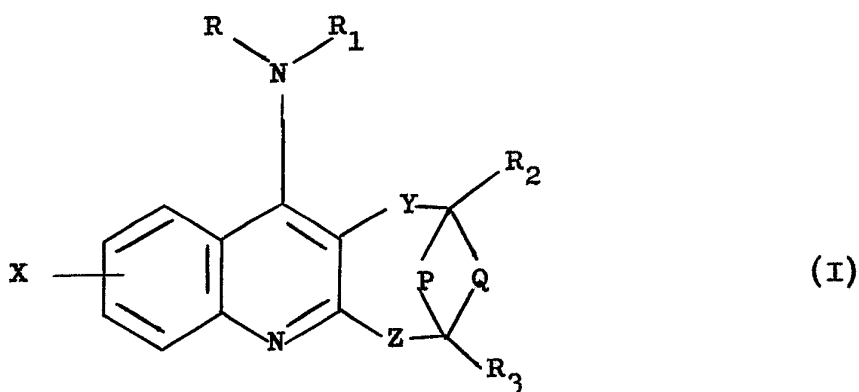
INVENTORES: Gregory Michael Shutske.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América, em 11 de Feve-
reio de 1987, sob o nº 014 753.

Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, com domicílio em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventor: Gregory Michael Shutske, residente nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 9-AMINO-1,4-ETANO-1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDINA E SEUS DERIVADOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".

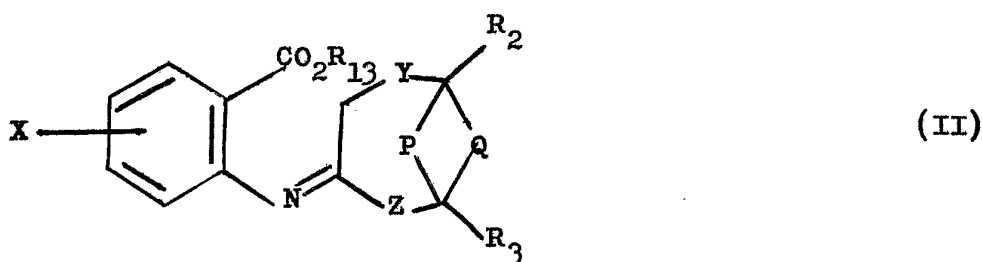
Memória descritiva

A presente invenção refere-se à preparação de compostos com a fórmula

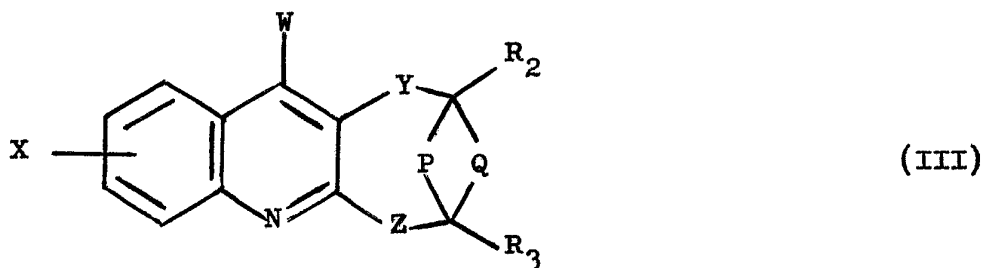


na qual R é hidrogénio, alquilo inferior ou alquil inferior carbonilo; R_1 é hidrogénio, alquilo inferior, alquil inferior carbonilo, arilo, dialquil inferior amino alquilo inferior, arilalquilo inferior, diaril alquilo inferior, arilalquilo inferior com ponte de oxigénio ou diarilalquilo inferior com ponte de oxigénio; R_2 e R_3 são independentemente H ou CH_3 , X é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, halogéneo, hidroxí, nitro, trifluorometilo, formilo, alquil inferior carbonilo, arilcarbonilo, -SH, alquil inferior tio, -NHCOR₄ ou -NR₅R₆ em que R_4 é hidrogénio ou alquilo inferior, e R_5 e R_6 são independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou cicloalquilo; Y e Z são independentemente uma ligação directa, CR₇R₈ ou CR₇R₈-CR₉R₁₀; e P e Q são independentemente CR₇'R₈', CR₇'R₈'-CR₉'R₁₀' ou CR₇'R₈'-CR₉'R₁₀'-CR₁₁R₁₂, em que cada um dos R_7 a R_{12} e R_7' a R_{10}' são independentemente H ou CH_3 ; os seus isómeros estereos ópticos e geométricos que são úteis para melhorar a memória, e de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz, para a melhoria da memória, desse composto e um processo para aumentar a função colinérgica em mamíferos que compreende a administração de uma quantidade eficaz desse composto.

A presente invenção também se refere a compostos com as fórmulas



e





nas quais R_2 , R_3 , X, Y, Z, P, e Q são como acima definidos; R_{13} é hidrogénio ou alquilo inferior, e W é halogéneo, hidroxí ou alcoxi inferior, que são úteis como intermediários na síntese dos compostos de Fórmula I.

Ao longo da especificação e das reivindicações anexas, uma dada fórmula química ou nome químico engloba todos os seus isómeros estéreos, ópticos e geométricos, quando esses isómeros existem, bem como os seus sais de adição de ácido e os seus solvatos como por exemplo os hidratos farmacêuticamente aceitáveis.

As seguintes definições aplicam-se ao longo da memória descritiva e das reivindicações anexas.

A menos que se indique ou se afirme o contrário, o termo alquilo inferior representa um grupo alquilo linear ou ramificado com 4 a 6 átomos de carbono. Exemplos do referido grupo alquilo inferior incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, pentilo e hexilo.

A menos que se indique ou afirme o contrário, o termo cicloalquilo representa um grupo alicíclico saturado com 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos do referido cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclohexilo e cicloheptilo.

A menos que se indique ou afirme o contrário, o termo alcoxi inferior representa um grupo alcoxi linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos do referido alcoxi inferior incluem metoxi, etoxi, iso-propoxi, sec-butoxi e hexiloxi de cadeia linear ou ramificada.

A menos que se indique ou afirme o contrário, o termo halogéneo representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

A menos que se indique ou afirme o contrário, o termo arilo representa um grupo fenilo não substituído ou um grupo fenilo substituído com 1, 2, ou 3 substituintes sendo cada um independentemente alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, hidroxí, trifluorometilo, fenoxi ou benziloxi.

A menos que se indique ou afirme o contrário, o termo ponte de oxigénio significa o facto de estar presente um

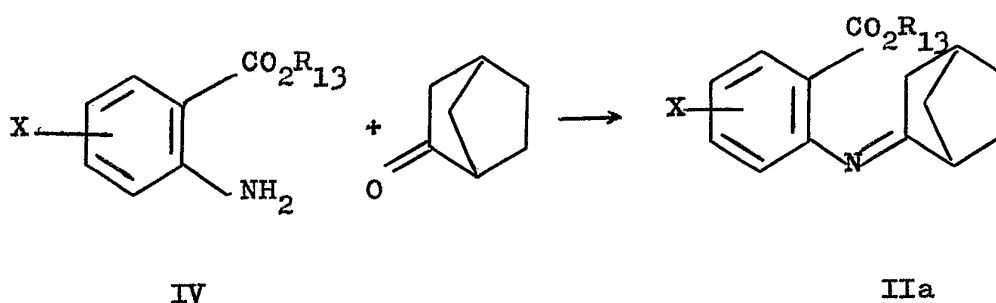
átomo de oxigénio entre os grupos arilo e alquilo inferior e/ou que um átomo de oxigénio substituiu um grupo metileno no grupo alquilo inferior, com a condição de o referido grupo metileno não ser alfa em relação ao azoto do amino contendo os grupos R e R₁. Assim, os exemplos de aril alquilo inferior com ponte de oxigénio incluem 3-fenoxipropilo e 4-fenoxibutilo, e os exemplos de diaril alquilo inferior com ponte de oxigénio incluem 2-[-bis(4-fluorofenil)metoxi]etilo e 2-[-bis(3-fluorofenil)-metoxi]etilo.

Podem preparar-se os compostos da presente invenção utilizando um ou mais dos exemplos a seguir descritos. Para simplificar a descrição dos esquemas sintéticos, a descrição será apresentada a seguir com referência específica à situação em que R₂ e R₃ são hidrogénio, Y e Z são uma ligação directa, P é CH₂ e Q é CH₂CH₂, mas deve entender-se que podem-se igualmente as fases sintéticas e outras situações com as modificações óbvias quando necessárias.

Ao longo da descrição das fases sintéticas, as definições de R, R₁, R₂, R₃, R₁₃, X, Y, Z, P, Q e W são como abaixo indicado a menos que se indique ou afirme o contrário.

FASE A

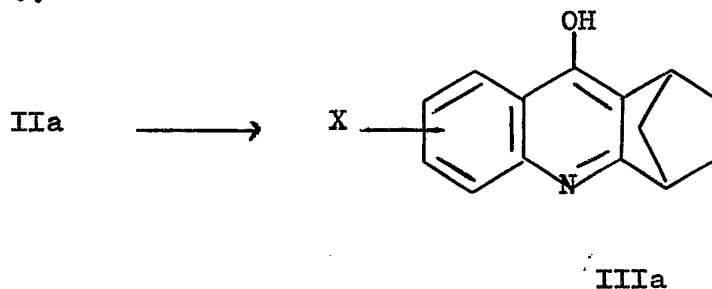
Podem preparar-se os compostos de Fórmula IIa fazendo reagir um composto de Fórmula IV com 2-norbornanona. Pode conduzir-se essa reacção num solvente adequado como o benzeno, tolueno ou xileno a uma temperatura de cerca de 80-150°C na presença de um catalisador ácido como o ácido p-toluenossulfónico, ácido p-benzenossulfónico, ácido metanossulfónico.



FASE B

Podem preparar-se os compostos de fórmula

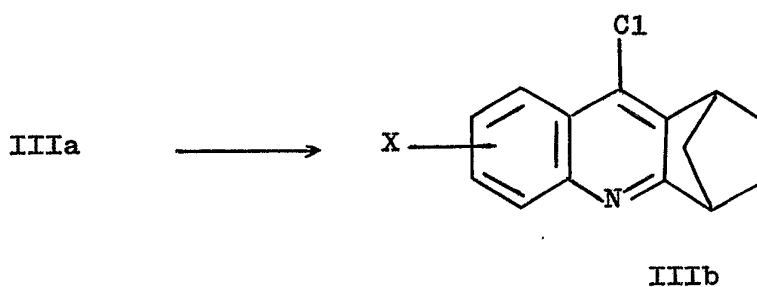
IIIa fazendo reagir um composto de fórmula IIa com pentóxido de fósforo na presença de uma amina terciária com elevado ponto de ebulição, como a N,N-dimetilciclohexilamina. Pode conduzir-se essa reacção sem solvente adicional a uma temperatura de cerca de 170-220°C.



Pode facilmente converter-se o grupo hidroxilado ao anel do meio do composto IIa num grupo alcoxi inferior de um modo bem conhecido da técnica.

FASE C

Podem preparar-se os compostos de fórmula IIIb fazendo reagir um composto de fórmula IIIa com oxiclureto de fósforo e pentaclureto de fósforo. Pode conduzir-se essa reacção a uma temperatura de cerca de 100-150°C.

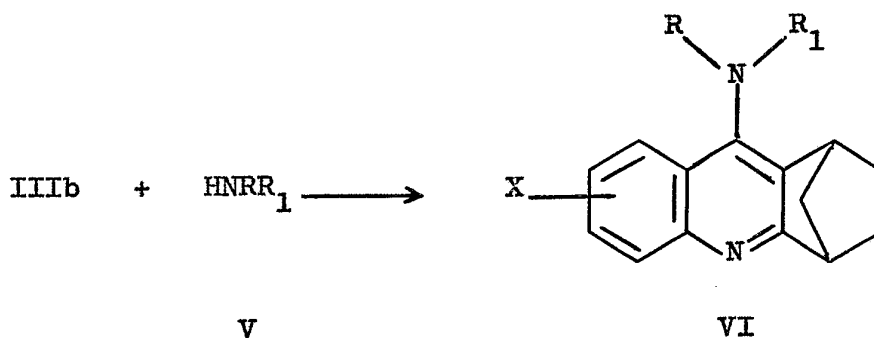


Pode preparar-se o análogo de bromo do composto IIIb de modo semelhante, como por exemplo, fazendo reagir o composto IIIa com oxibrometo de fósforo e pentabrometo de fósforo. Podem preparar-se os análogos de flúor e iodo do composto IIIa substituindo o átomo de cloro do composto IIa por flúor ou iodo de modo conhecido.

FASE D

Podem preparar-se os compostos de fórmula VI

fazendo reagir um composto de fórmula IIIb com uma amina de fórmula V. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura de cerca de 120-220°C na presença de um catalisador ácido como o clorido de amónio ou fenol.



Os exemplos A a D podem ser combinados numa só fase.

Assim os compostos de fórmula VI podem ser obtidos aquecendo uma mistura de pentóxido de fósforo, N,N-dimetilciclohexilamina e cloridrato de amino V adicionando de seguida um composto de fórmula IV, seguido de 2-norbornanona. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura de cerca de 150-120°C.

Os compostos de fórmula I da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de várias doenças da memória caracterizados pela diminuição da função colinérgica, tal como a doença de Alzheimer.

Esta utilidade pode ser confirmada determinando a capacidade que estes compostos possuem para inibirem a actividade do enzima acetilcolinesterase e aumentarem assim os níveis de acetilcolina no cérebro.

Esta utilidade pode também ser confirmada determinando a capacidade que estes compostos possuem de recuperação colinérgica da insuficiência de memória no Ensaio de Fuga ao Escudo. Neste ensaio ensaiam-se ratos para determinar a sua capacidade de relembrar um estímulo desagradável num período de 24 horas. Coloca-se um rato numa câmara que contém um compartimento escuro; fez-se incidir nele uma luz forte incandescente que o atrai para o compartimento escuro onde sofre um choque eléctrico através de placas metálicas colocadas no chão.

Após este ensaio retira-se o animal, repetindo o ensaio 24 horas depois, afim de poder determinar a capacidade que os ratos possuem de relembrar o choque eléctrico.

Se se administrar a scopolamina, um anticolinérgico que se sabe causar falha de memória, antes de se iniciar o ensaio, o animal re-entra no compartimento escuro pouco tempo depois de ser colocado na câmara de ensaio 24 horas mais tarde. Este efeito da scopolamina é bloqueado por um composto activo de ensaio, tendo como consequência um intervalo maior antes do animal re-entrar no compartimento escuro.

Podem-se administrar quantidades eficazes dos compostos da invenção a um paciente por qualquer dos meios bem conhecidos da técnica, como por exemplo, oralmente na forma de cápsulas ou comprimidos, parentericamente na forma de suspensões ou soluções estéreis, e nalguns casos por via intravenosa na forma de soluções estéreis. Podem formular-se e administrar-se os produtos de base final, embora eles próprios sejam eficazes, na forma dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, para estabilidade, conveniência de cristalização, aumento de solubilidade e propriedades semelhantes.

Os ácidos úteis que se utilizam na preparação dos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem os ácidos inorgânicos como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico, os ácidos orgânicos como os ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

Pode administrar-se os compostos activos da presente invenção por via oral, com por exemplo, um diluente inerte ou com um veículo alimentar ou, apresentar-se na forma de cápsulas de gelatina, ou comprimidos. Podem ainda incorporar-se, para administração oral, os compostos activos da presente invenção com excipientes e utilizar-se sob a forma de comprimidos, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias, pastilhas elásticas e semelhantes. Estas preparações contêm pelo menos 0,5% com composto activo, podendo variar com a forma particular e pode mais convenientemente conter entre 4% a



cerca de 7% do peso da unidade. A quantidade de composto activo utilizado nestas composições é de modo a obter-se a dose adequada. As preparações e composições preferidas da presente invenção são preparadas de modo que uma unidade de dose oral contenha entre 1,0-300 mg do composto activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e semelhantes podem também conter os ingredientes seguintes: um ligante com a celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente como o amido ou a lactose, um agente desintegrante como o ácido algínico, Primogel, amido de milho e semelhantes; um lubrificante como o estearato de magnésio ou Sterotex; um deslizante como o dióxido de silício coloidal e pode ainda adicionar-se um edulcorante como a sacarose ou a sacarina ou um aromatizante como a hortelã-pimenta, salicilato de metilo, ou laranja. Tratando-se de um produto encapsulado, a unidade de dosagem pode conter em adição aos produtos acima utilizados, um veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas de unidade de dosagem podem ainda conter vários produtos que modificam a forma física da unidade de dosagem, como por exemplo, como revestimento. Assim os comprimidos ou pílulas podem ainda ser revestidos com açúcar, goma-laca ou outro tipo de revestimento entérico. Um xarope pode conter, em adição aos compostos activos sacarose como edulcorante, alguns conservantes como por exemplo, corantes e aromatizantes. Os produtos utilizados na preparação destas várias composições devem ser farmacêuticamente não-tóxicos nas quantidades utilizadas.

Os compostos activos da presente invenção podem ainda ser incorporados numa solução ou suspensão para administração parentérica. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% do composto activo, podendo variar entre 0,5% a cerca de 30% do seu peso. A quantidade de composto activo nestas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. De acordo com a presente invenção as composições e preparações preferidas são aquelas que se preparam de modo a obter-se uma dosagem por via parentérica que contenha entre cerca de 0,5 a 100 mg do composto activo.



As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes compostos: um diluente estéril como por exemplo água para injeções, solução salina, óleos fixados, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos como o álcool benzílico ou o metil parábens, agentes antioxidantes como por exemplo o ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes como o ácido etilenodiaminotetraacético; tampões como por exemplo acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajuste da tonicidade como o cloreto de sódio ou a dextrose. As preparações parentéricas podem ainda introduzir-se em seringas ou frascos de doses múltipla descartáveis de plástico ou de vidro.

Exemplos dos compostos da invenção podem incluir:

9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-amino-6-trifluorometil-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-amino-1,4-metano-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
1,4-metano-9-metilamino-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-benzilamino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
7-acetamido-9-benzilamino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-6-fluoro-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-1,4-metano-7-metiltio-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-amino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-amino-6-cloro-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-amino-1,4-etano-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-acetamido-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
7-acetamido-1,4-etano-9-metilamino-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-benzilamino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-benzilamino-7-cloro-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-8-metoxi-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
9-anilino-1,4-etano-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroacridina,
11-amino-6,9-metano-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[b]quinolina,
3-cloro-6,9-metano-11-metilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclo-

hepta[b]quinolina,

11-benzilamino-6,9-metano-2-metil-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[b]quinolina,

11-anilino-6,9-metano-3-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[b]quinolina,

11-amino-7,10-metano-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[b]quinolina, e

11-amino-amino-3-trifluorometil-7,10-metano-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[b]quinolina.

O exemplo a seguir é apresentado para ilustrar a invenção.

EXEMPLO

9-Anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina

Misturaram-se à temperatura ambiente 28,4 g de pentóxido de fósforo, 25,4 g de N,N-dimetilciclohexilamina e 25,9 g de cloridrato de anilina, aquecendo-se em seguida num banho de óleo a 220° C até se obter uma mistura homogênea. Deixou-se arrefecer a mistura para abaixo de 150° C, adicionando-se em seguida gota a gota 7,58 g de antranilato de metilo e 6,61 g de 2-norbornanona. Aqueceu-se de novo a mistura com agitação durante 20 horas a 220° C. Deixou-se arrefecer até atingir 100° C, adicionaram-se 450 ml de NaOH 2M e continuou-se a agitação a 100° C durante 30 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente e extraíu-se com acetato de etilo. A evaporação e trituração com éter etílico produziu 6,28 g de cristais de 9-anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridona, p.f. 223-225° C. O ponto de fusão da amostra analítica não sofreu alteração depois da recristalização com acetato de etilo.

ANÁLISE:

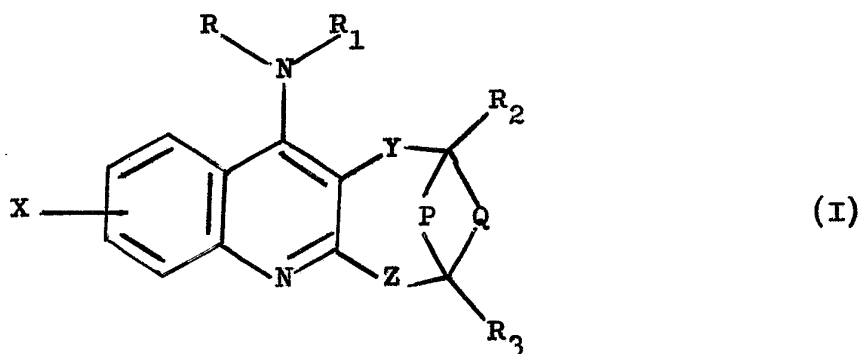
Calculada para $C_{20}H_{18}N_2$: 82,88%C 6,33%H 9,78%N

Determinada: 83,67%C 6,32%H 9,99%N

REIVINDICAÇÕES

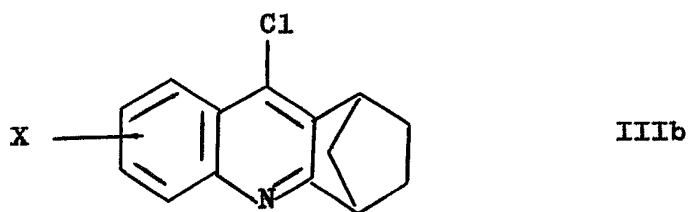
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



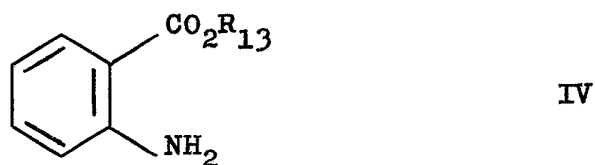
na qual R é hidrogénio, alquilo inferior ou alquil inferior-carbonilo, R_1 é hidrogénio, alquilo inferior, alquil inferior-carbonilo, arilo, dialquil inferior-aminoalquilo inferior, arilalquilo inferior, diarilalquilo inferior, arilalquilo inferior com ponte de oxigénio ou diarilalquilo inferior com ponto de oxigénio, R_2 e R_3 são independentemente H ou CH_3 , X é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, halogéneo, hidroxí, nitro, trifluorometilo, formilo, alquil inferior-carbonilo, arilcarbonilo, -SH, alquil inferior-tio, $-NHCOR_4$ ou $-NR_5R_6$ em que R_4 é hidrogénio ou alquilo inferior, e R_5 e R_6 são independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou cicloalquilo, Y e Z são independentemente uma ligação directa, CR_7R_8 ou $CR_7R_8-CR_9R_{10}$ e P e Q são independentemente $CR_7'R_8'$, $CR_7'R_8'-CR_9'R_{10}'$ ou $CR_7'R_8'-CR_9'R_{10}'-CR_{11}'R_{12}'$, em que cada um dos R_7 a R_{12} e R_7' a R_{10}' é independentemente H ou CH_3 , um seu isómero estereo, óptico e geométrico, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

a) fazer-se reagir um composto com a fórmula IIIb

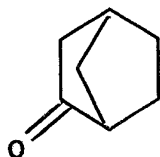


na qual X é como acima definido, com uma amina com a fórmula HNRR_1 para se obter um composto com a fórmula I em que Y e Z são ligações directas, P é CH_2 e Q é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou

b) aquecer-se em conjunto uma mistura de pentóxido fosforoso, N,N-dimetilciclohexilamina e o cloridrato da amina HNRR_1 e adicionar-se em seguida um composto com a fórmula IV



na qual R_{13} é hidrogénio ou alquilo inferior, seguido de 2-norbornanona com a fórmula



- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y e Z serem ligações directas, P ser $-\text{CH}_2-$ e Q ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R ser hidrogénio e R_1 , ser hidrogénio ou aril-alquilo inferior.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, ca-

racterizado por se obter nomeadamente o composto 9-anilino-
-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidroacridina.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar um composto com a fórmula I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em associação com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado nos Estados Unidos da América em 13 de Fevereiro de 1987, sob o Número de série 014.753.

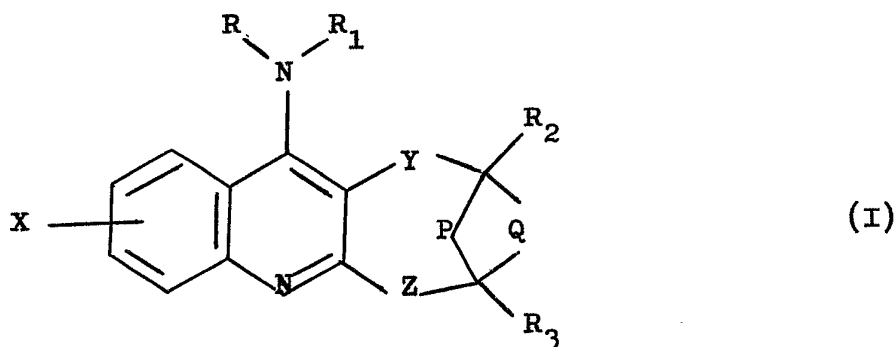
Lisboa, 11 de Fevereiro de 1988

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

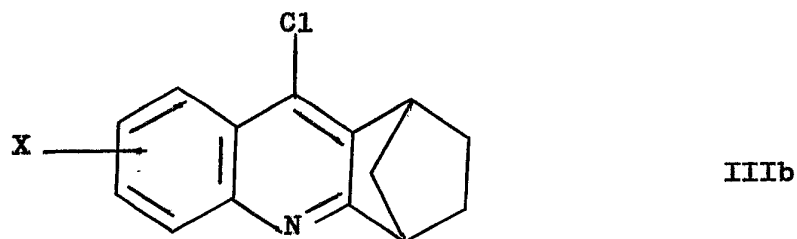
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 9-AMINO-1,4-ETANO-1,2,3,4-TETRA- HIDROACRIDINA E SEUS DERIVADOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula I



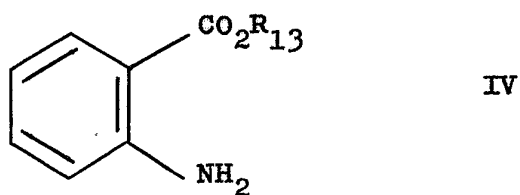
na qual R é hidrogénio, alquilo inferior ou alquil inferior carbonilo, R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, alquil inferior carbonilo, arilo, dialquil inferior-aminoalquilo inferior, arilalquilo inferior, diarilalquilo inferior, arilalquilo inferior com ponto de oxigénio ou diarilalquilo inferior com ponte de oxigénio, R₂ e R₃ são independentemente H ou CH₃, X é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, halogénio, hidroxil, nitro, trifluorometilo, formilo, alquil inferior-carbonilo, arilcarbonilo, -SH, alquil inferior-tio, -NHCOR₄ ou -NR₅R₆ em que R₄ é hidrogénio ou alquilo inferior, e R₅ e R₆ são independentemente hidrogénio, alquilo inferior ou cicloalquilo, Y e Z são independentemente uma ligação directa, CR₇R₈ ou CR₇R₈-CR₉R₁₀, e P e Q são independentemente CR₇'R₈'-CR₉'R₁₀' ou CR₇'R₈'-CR₉'R₁₀'-CR₁₁'R₁₂', em que cada um dos R₇ a R₁₂ e R₇' a R₁₀' é independentemente H ou CH₃, um seu isómero estereo, óptico e geométrico, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende

a) fazer-se reagir um composto com a fórmula IIIb



na qual X é como acima definido, com uma amina com a fórmula HNRR_1 , para se obter um composto com a fórmula I em que Y e Z são ligações directas, P é CH_2 e Q é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou

b) aquecer-se em conjunto uma mistura de pentóxido fosforoso, N,N-dimetilciclohexilamina e o cloridrato da amina HNRR_1 e adicionar-se em seguida um composto com a fórmula IV



na qual R_{13} é hidrogénio ou alquilo inferior, seguido de 2-norbornanona com a fórmula

