



(11) *Número de Publicação:* PT 829480 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D453/02 A A61K031/435 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1997.08.28	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i>	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.03.18	(72) <i>Inventor(es):</i> KUNIO SATAKE JP
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.12.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* QUINUCLIDINAS SUBSTITUÍDAS POR GRUPOS TETRAZOLILO COMO ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P

(57) *Resumo:*

QUINUCLIDINAS SUBSTITUÍDAS POR GRUPOS TETRAZOLILO COMO ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P



DESCRIÇÃO

"QUINUCLIDINAS SUBSTITUÍDAS POR GRUPOS TETRAZOLILO, COMO ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P"

Campo Técnico

Este invento diz respeito a novas quinuclidinas substituídas por grupos tetrazolilo e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas contendo tais compostos e a utilização de tais compostos como antagonistas da substância P.

Antecedentes do Invento

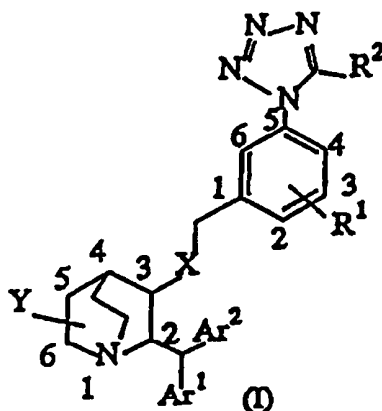
A substância P é um undecapéptido ocorrendo na natureza, pertencendo à família dos péptidos taquinínicos, os quais são assim nomeados devido à sua pronta acção estimulante do tecido do músculo liso. Mais especificamente, a substância P é um neuropéptido farmacêuticamente activo que é produzido em mamíferos (tendo sido isolado originalmente do intestino) e possuindo uma sequência característica de amino-ácidos que é ilustrada em D. F. Veber *et al.*, na Pat. US 4680283. O extenso envolvimento da substância P e outras taquininas na fisiopatologia de numerosas doenças foi bem demonstrado nesta indústria. Por exemplo, demonstrou-se recentemente que a substância P está envolvida na transmissão da dor ou enxaqueca, bem como nos distúrbios do sistema nervoso central tais como ansiedade e esquizofrenia, em doenças respiratórias e inflamatórias tais como asma e artrite reumatóide, respectivamente, e em distúrbios e doenças gastrointestinais do trato GI, tais como colite ulcerativa e doença de Chron, etc. Foi também divulgado que os antagonistas da taquininas

são úteis no tratamento de condições alérgicas, imuno-regulação, vasodilatação, espasmos brônquicos, controle reflexo ou neuronal das vísceras e demência senil do tipo da de Alzheimer, emesis, queimaduras do sol e infecções através do *Helicobacteri pylori*.

As Publicações Internacionais WO92/20676, WO94/10170 e WO94/26740 divulgam uma variedade enorme de derivados de benzilamino-quinuclidinas substituídas. WO95/02595 e a Publicação da Patente Europeia EP 0.499.313A1 divulgam uma variedade enorme de derivados de benziloxi-quinuclidinas. WO95/08549 e *J. Med. Chem.*, Vol. 38, pp 4985-4992, 1995 divulgam derivados de tetrazolilbenzilamino, como antagonistas de taquininas tais como a substância P.

Breve Descrição do Invento

O presente invento proporciona compostos de quinuclidina substituídos por tetrazolilo com a seguinte fórmula química (I):



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que:

R^1 é halo, alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , alcoxilo de C_1-C_6 ou halo-alcoxilo de C_1-C_6 ;

R^2 é trifluorometilo;

Ar^1 e Ar^2 são independentemente fenilo, halofenilo ou tienilo;

X é NH, O e S; e

Y é hidrogénio, $-COOR^3$, ou $-CONR^4R^5$, em que R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogénio ou alquilo de C_1-C_6 .

Estes compostos são úteis como antagonistas da substância P e, assim úteis como agentes analgésicos ou anti-inflamatórios ou no tratamento de distúrbios alérgicos, angiogénese, distúrbios do sistema nervoso central (CNS), emése, distúrbios gastrointestinais, queimaduras do sol, incontinência urinária e doenças, distúrbios e condições adversas provocadas pelo *Helicobacter pylori*, ou semelhantes, num paciente mamífero, especialmente humano. Estes compostos são especialmente úteis, como agentes analgésicos ou anti-inflamatórios na periferia do indivíduo.

Deste modo, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma condição médica para o qual é necessária uma actividade antagonista contra a substância P, num indivíduo mamífero, que compreende o composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável. As condições médicas incluem distúrbios alérgicos, angiogénese, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do CNS, doenças inflamatórias, emése, incontinência urinária, dor, enxaqueca, queimaduras do sol e doenças, distúrbios e condições adversas causadas pelo *Helicobacteri pylori* num paciente mamífero.

A presente invento também proporciona um método para a prevenção ou tratamento de uma condição médica para o qual a actividade antagonista contra a substância P é necessária, num paciente mamífero, a qual compreende a administração ao dito paciente de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Descrição detalhada do Invento

Nesta descrição, o termo "alcoxilo de C_1-C_6 " é utilizado daqui para a frente, para designar uma cadeia $-OR$ (R é um alquilo de C_1-C_6) linear ou ramificada, incluindo mas a tal não estando limitada a metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, *tert*-butoxilo e semelhantes.

O termo "halo-alquilo de C_1-C_6 " significa uma cadeia linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, incluindo mas a tal não estando limitada, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo e *tert*-butilo, substituída por 1 a 13 (de preferência 1 a 5) átomos de halogénio.

O termo "halo" significa F, Cl, Br e I, de preferência Cl ou F.

De preferência R^1 é um alcoxilo de C_1-C_3 , tal como metoxilo, alquilo de C_1-C_3 , tal como metilo ou um alquilo fluorado de C_1-C_3 , tal como trifluorometilo.

De preferência, X é NH ou O.

De preferência, Y é hidrogénio ou $-COOH$ na posição 5 do anel quinuclidínico.

De preferência, Ar^1 e Ar^2 são fenilos.

Quando X é NH, R^1 é preferivelmente alcoxilo de C_1-C_3 na posição 2 do anel fenílico, ou alquilo de C_1-C_3 , ou alquilo fluorado de C_1-C_3 na posição 3 do anel fenílico. Quando X é O, R^1 é preferivelmente alquilo de C_1-C_3 ou alquilo fluorado de C_1-C_3 na posição 3 do anel fenílico.

Nestes compostos, a estereoquímica preferida do 2-arilo e do grupo benzílico substituído na posição 3 é (2S,3S) ou (2R,3S), de maior preferência (2S,3S).

Os compostos específicos preferidos deste invento são os seguintes:

(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

(2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4R,5S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

(2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4R,5S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

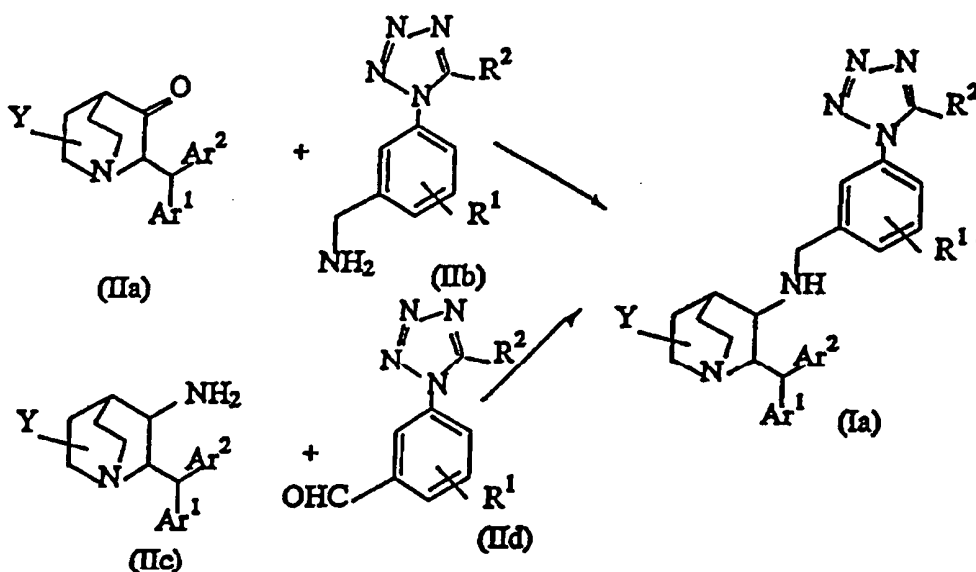
O compostos particularmente preferido deste invento é o (2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais.

Síntese Geral

Os compostos de quinuclidina da fórmula (I) deste invento podem ser preparados como descrito nos esquemas de reacção seguintes.

A não ser que seja indicado o contrário, nos esquemas da reacção que se seguem, os grupos R^1 , R^2 , Ar^1 , Ar^2 , X e Y são definidos como acima.

O esquema 1 ilustra um método para a preparação de compostos da fórmula (Ia) (i.e., X é NH na fórmula (I), por aminação redutiva.



A aminação redutiva de quaisquer dos processos descritos acima pode ser conseguido por redução por hidretos ou hidrogenação catalítica. Por exemplo, os compostos de benzilaminoquinclidina (Ia) podem ser preparados por uma reacção de quinuclidina-3-ona (IIa) e tetrazolilbenzilamina (IIb) na presença de um hidreto numa solvente inerte à reacção. Os hidretos adequados incluem borohidreto de sódio (NaBH_4), cianoborohidreto de sódio (NaBH_3CN) e acetoxiborohidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). Solventes adequados incluem o metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, 1,2-diclorometano, THF e acetonitrilo. Esta reacção pode ser levada a cabo a uma temperatura de -78°C até à temperatura de refluxo do solvente, de preferência desde 0°C até 25°C durante 5 minutos até 48 horas, de preferência de 0,5 até 12 horas.

Em alguns casos, esta aminação redutiva pode ser também conseguida por reacções compostas de dois passos de acordo com processos, descritos por exemplo, em WO92/20676. O composto (IIa) e o composto (IIb) podem reagir para dar a imina correspondente, a qual é subsequentemente reduzida ao composto (Ia), nas condições acima descritas. A formação da imina pode ser levada a cabo na presença do catalisador ácido tal como o ácido canforossulfónico (ASC) num solvente adequado, tal como o tolueno. Esta reacção pode ser levada a cabo de desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente, de preferência à temperatura de refluxo, durante desde 2 a 8 horas. Depois disto, a reacção pode ser levada a cabo na presença de um hidreto adequado, tal como o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Esta reacção pode ser levada a cabo num solvente adequado tal como o diclorometano ou ácido acético, a uma temperatura de 0°C a 50°C , de preferência à temperatura ambiente, durante 2 a 24 horas.

Os compostos de benzilaminonuclidina da fórmula (Ia) podem ser

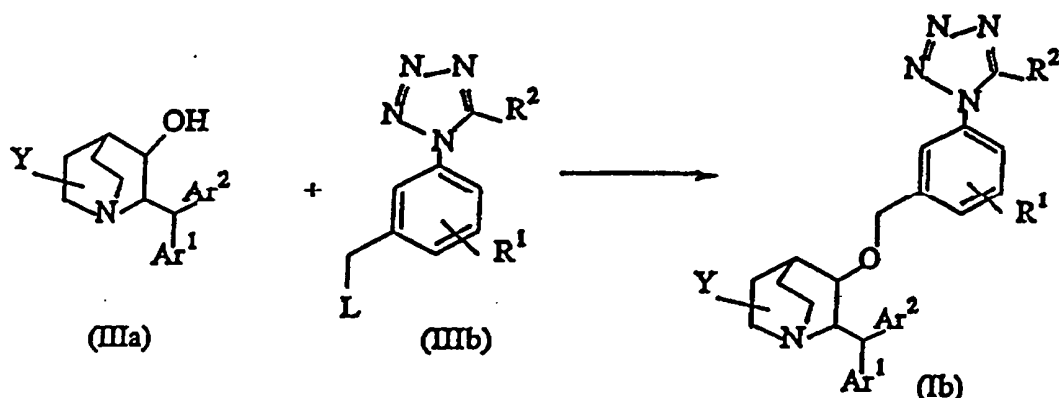
também preparados por condensação da 3-amino-2-diarilmetilquinuclidina (IIc) e tetrazolilbenzaldeído substituído (IId), seguida de redução. Estes procedimentos são descritos com maiores detalhes nas Publicações Internacionais N^{os} WO94/10170 e WO94/26740.

Esta condensação pode ser levada a cabo na presença de um hidreto tal como NaBH_3CN e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Solventes adequados incluem o diclorometano, acetonitrilo, ácido acético e metanol. Esta reacção pode ser levada a cabo a uma temperatura de -25°C até à temperatura de refluxo do solvente, de preferência à temperatura ambiente, durante 0,5 até 48 horas, de preferência de 2 a 12 horas.

Em adição, as quinuclidin-3-onas (IIa) são compostos conhecidos e podem ser preparados por processos conhecidos, como descrito nas Publicações Internacionais Nos. WO90/05729, WO92/20676, WO94/26740 e WO/02595 e a Patente Europeia com a Publicação No. EP 0.499.313A1. As 3-amino-2-diarilmetilquinuclidinas (IIc) são compostos conhecidos e podem ser preparados por processos conhecidos como descrito em WO92/20676, WO94/10170 ou WO/94/26740.

Acresce que os tetrazolilbenzaldeídos substituídos (IId) podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em *Biorganic & Medicinal Chemistry letters*, Vol 6, No. 9 pag. 1015-1020, 1996 e WO95/08549. Os tetrazolilbenzaldeídos (IId) podem ser convertidos às correspondentes tetrazolilaminas (IIb) de acordo com o procedimento descrito em WO92/20676 e WO94/26740.

O esquema 2 ilustra um método para a preparação de compostos da fórmula (Ib) (i.e., X is O na fórmula (I)).



L é um grupo separável
(tal como Cl, Br, MsO, TsO, ou TfO)

Os compostos benziloxiquinuclidínicos (Ib) podem ser preparados por benzilação de um composto da fórmula (IIIa) na presença de cloreto de tetrazolilbenzilo, brometo de tetrazolilbenzilo, metanossulfonato de tetrazolilbenzilo, p-toluenossulfonato de tetrazolilbenzilo ou trifluorometanossulfonato de tetrazolilbenzilo da fórmula (IIIb), de acordo com os processos descritos em WO 95/02595. Esta benzilação pode ser levada a cabo na presença de uma base num solvente inerte à reacção. Bases adequadas incluem o hidreto de sódio, hidreto de potássio, t-butoxido de potássio, diisopropilameto de lítio (DAL), bis-(trimetilsilil)ameto de lítio, bis-(trimetilsilil)ameto de sódio ou bis-(trimetilsilil)ameto de potássio. Os solventes adequados incluem éter, tetrahidrofurano (THF), éter dimetilico (DME) e N,N-dimetilformamida (DMF). Esta reacção pode ser levada a cabo a temperaturas de -78°C até à temperatura de refluxo do solvente, de preferência de -5°C a 30°C durante 30 minutos a 48 horas, de preferência de 30 minutos a 4 horas.

Se necessário, o grupo Y pode ser protegido de maneira adequada durante a reacção de acoplamento descrita acima. O grupo Y nos compostos (Ia) ou (Ib) pode ser epimerizado, por métodos conhecidos, para controlar a estereoquímica desejada.

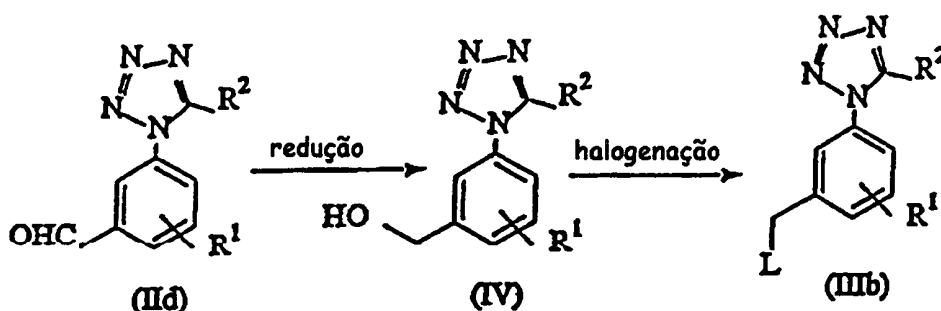
Adicionalmente, os compostos da fórmula (IIIa) são compostos conhecidos e podem ser preparados das correspondentes quinuclidin-3-onas substituídas pelo procedimento descrito em EP 0.499.313A1, WO95/2595, e *J. Med. Chem.*, Vol. 17, pag. 497, 1974 ou *Biorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 3, pag. 1703, 1993.

Quando os compostos da fórmula (IIIa) são compostos conhecidos, e podem ser preparados das correspondentes quinuclidin-3-onas substituídas pelos procedimentos descritos em EP 0.499.313A1, WO95/2595, e *J. Med. Chem.*, Vol 17, pag. 497, 1974 ou *Biorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 3, pag. 1703, 1993.

Quando é desejado que X seja S em compostos da fórmula (I), tais compostos podem ser preparados da seguinte maneira.

Os compostos de contendo o radical benziltio da fórmula (I), em que X é S, são conseguidos de quinuclidine-3-tiois pela reacção com um halogeneto de benzilo ou um composto de benzilsulfonil (IIIb), como descrito em WO 95/02595. O quinuclidine-3-tiol pode ser preparado de uma quinuclidina-3-ona ou de uma quinuclidine-3-ol por processos convencionais. Por exemplo, a quinuclidina-3-ona pode ser convertida no quinuclidina-3-tiol correspondente através de um tiocetal de acordo com os procedimentos descritos em *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 102, pag. 3577 *et seq.*, 1980. O quinuclidina-3-tiol pode também ser preparado, por exemplo, pela reacção do mesilato correspondente com o tioacetato de potássio.

O Esquema 3 ilustra um método para a preparação de um intermediário (IIIb).



L é um grupo separável
(tal como Cl, Br, MsO, TsO, ou TfO)

Os compostos cloreto de benzilo ou brometo de benzilo (IIIb) podem ser preparados por redução de um composto (IIId) para originar um álcool benzílico (IV), seguido de halogenação. Esta redução pode ser levada a cabo na presença de um agente redutor num solvente alcoólico. O borohidreto de sódio é um agente redutor preferido. Solventes alcoólicos preferidos são o metanol e o etanol. Esta redução pode ser levada a cabo a uma temperatura de desde -30 °C a 30 °C, durante 5 minutos a 5 horas. A halogenação pode ser levada a efeito por procedimentos conhecidos, como descrito em EP 0.499313A1.

Os compostos de benzilsulfonato (IIIb) correspondentes podem ser preparados pelo tratamento do álcool benzilalcool (IV) com um agente sulfonador, tal como o cloreto de metanosulfonilo, o cloreto de tosilo ou o anidrido triflico. Esta reacção é usualmente levada a cabo na presença de uma base tal como a piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilaminopiridina num solvente adequado tal como o diclorometano ou a piridina em condições apropriadas.

Os compostos da fórmula (I) e os composto intermédios mostrados nos esquemas de reacção podem ser isolados e purificados por procedimentos convencionais, tais como a recristalização ou a separação cromatográfica.

Como os compostos de quinuclidina deste invento possuem pelo

menos dois centros assimétricos, eles podem ocorrer em várias formas ou configurações estereoisoméricas. Assim, os compostos podem existir em formas opticamente activas (+) e (-) separadamente, assim como em misturas delas. O presente invento inclui todas estas formas no seu âmbito. Cada isómero pode ser obtido individualmente por métodos conhecidos, tais como a resolução óptica, reacções opticamente selectivas ou separação cromatográfica, na preparação do produto final ou seus intermediários.

Na medida em que os compostos de quinuclidina deste invento são compostos básicos, eles são capazes de formar uma variedade extensa de sais diferentes com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Embora tais sais devam ser farmacologicamente aceitáveis para administração em animais, é muitas vezes desejável na prática, isolar primeiro a forma básica do composto de quinuclidina da mistura da reacção como um sal farmacologicamente não aceitável e, depois convertê-lo simplesmente na sua base livre pelo tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente converter a base livre num sal de ácido de adição farmacologicamente aceitável. Os sais de ácidos de adição dos compostos deste invento são preparados facilmente pelo tratamento do composto básico com uma quantidade substancialmente equivalente de um ácido mineral ou orgânico escolhido num solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Depois de evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é obtido facilmente. Os ácidos que são utilizados para preparar os sais de ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis dos acima mencionados compostos básicos de quinuclidinas deste invento são aqueles que formam sais de ácidos de adição não tóxicos, i.e., sais contendo aniões farmacologicamente aceitáveis, tais como o cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato ou bisulfato, fosfato ou fosfato ácido, acetato, lactato, citrato ou citrato ácido, tartarato ou bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanosulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (i.e., sais de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftanoato)).

Os compostos quinuclidínicos deste invento, os quais possuem também grupos ácidos, são capazes de formar sais básicos com vários catiões farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem os sais metálicos alcalinos ou alcalino-terrosos, em particular, os sais de sódio e potássio. Estes sais são preparados pelas técnicas convencionais.

As bases químicas que são utilizadas como reagentes, para preparar os sais básicos farmacologicamente aceitáveis deste invento, são aquelas que formam sais básicos não tóxicos com os, acima descritos, derivados quinuclidínicos ácidos. Estes sais básicos específicos, farmacologicamente aceitáveis, incluem aqueles derivados tais farmacologicamente aceitáveis catiões, tais como sódio, potássio, cálcio e magnésio, etc. Estes sais podem facilmente ser preparados pelo tratamento dos acima mencionados compostos quinuclidínicos ácidos com uma solução aquosa contendo o catião desejado farmacologicamente aceitável e depois evaporando a solução resultante à secura, preferivelmente a pressão reduzida. Alternativamente, eles podem também ser preparados pela mistura de soluções dos compostos ácidos em alcoois de baixo peso molecular com o desejado alcóxido de metal alcalino, evaporando depois à secura a solução resultante da mesma maneira que anteriormente. Em qualquer dos casos, as quantidades estequiométricas dos reagentes são preferencialmente empregues de modo a assegurar a totalidade da reacção e a máxima produção e rendimento do produto final desejado.

Os compostos quinuclidínicos activos do presente invento exibem uma actividade substancial de ligação aos receptores da substância P e, por isso, são de valor no tratamento duma larga variedade de condições clínicas que são caracterizadas pela presença de um excesso da actividade da referida substância P. Tais condições incluem distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso central, doenças inflamatórias, emese, incontinência urinária, dores,

enxaquecas ou angiogénese num indivíduo mamífero, especialmente humanos. Para o tratamento da emese, estes compostos podem ser utilizados preferivelmente em combinação com um antagonista dos receptores de $5HT_3$.

Os compostos quinuclidínicos activos da fórmula (I) deste invento podem ser administrados através quer das vias oral, parenteral ou tópica de mamíferos. Em geral estes compostos são administrados a humanos, o mais desejavelmente possível, em doses de gamas variando de cerca de 0,3 mg a 750 mg por dia, embora devam ocorrer necessariamente variações, dependendo do peso e condições do paciente que está a ser tratado e da via específica de administração. Contudo, um nível de dosagem que se encontre dentro da gama de entre cerca de 0,06 mg a cerca de 2 mg por kg de peso do corpo por dia, é de emprego o mais desejável possível. No entanto, variações podem ainda ocorrer, dependendo da espécie do animal a ser tratado e da sua resposta particular ao referido medicamento, assim como o tipo de formulação farmacêutica escolhida e o período de tempo e intervalo em que tal administração é levado a cabo. Em alguns casos, níveis de doseamento inferiores ao limite menor da gama acima mencionada podem ser mais do que adequados, enquanto que em outros casos ainda maiores doses podem ser empregues, sem que causem efeitos secundários nocivos, desde que tais doses mais elevadas, sejam primeiro divididas em várias doses pequenas, para administração ao longo do dia.

Os compostos do presente invento podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis através de qualquer das vias mencionadas previamente, e tal administração pode ser levada a cabo em doses únicas ou múltiplas. Em particular, os novos agentes terapêuticos do invento podem ser administrados por um extensa variedade de diferentes formas de dosagem, i.e., eles podem ser combinados com vários veículos inertes aceitáveis, na forma de comprimidos,

cápsulas, losangos, trochas, rebuçados duros, pós, sprays, cremes, salvas, supositórios, gelatinas, géis, pastas, loções, unguentos, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes e semelhantes. Tais veículos incluem diluentes ou enchimentos sólidos, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc. Além disso, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas. Em geral, os compostos terapeuticamente efectivos deste invento estão presentes em tais formas de dosagem em concentrações variando entre cerca de 5% a cerca de 70% por peso.

Para administração oral, os comprimidos contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcico e glicina, podem ser empregues conjuntamente com vários desintegrantes tais como amido e preferivelmente amido de milho, batata ou tapioca, ácido algínico e certos silicatos complexos, juntamente com ligantes de granulação tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato láurico de sódio e talco são muitas vezes muito úteis para fins de prensagem de comprimidos. As composições sólidas de um tipo similar podem, também, ser empregues como enchimento em cápsulas de gelatina,; os materiais preferidos neste contexto também incluem leite de lactose ou de leite, assim como polietilenoglicóis de altos pesos moleculares. Quando são desejadas suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, materiais corantes ou tintas, e, se tal for desejado, agentes emulsificantes e/ou de suspensão, tal como, com tais diluentes como a água, etanol, propilenoglicol, glicerina e várias combinações destes.

Para administração parenteral, as soluções de um composto do presente invento em, quer óleo de sésamo ou amendoim, ou em polietilenoglicol aquoso, podem ser empregues. As soluções aquosas devem ser adequadamente

tamponadas (de preferência a $\text{pH} > 8$) se necessário e o diluente líquido tornado primeiro isotônico. Estas soluções aquosas são adequadas para fins de injeções intravenosas. As soluções oleosas são adequadas para fins de injeções intra-articulares, intramusculares e subcutâneas. A preparação de todas estas soluções em condições estéreis é facilmente realizada por técnicas farmacêuticas padrão, bem conhecidas dos especialistas na arte. Adicionalmente é também possível administrar topicamente os compostos do presente invento, aquando do tratamento de condições inflamatórias da pele e isto pode ser feito, de preferência através de cremes, gelatinas, géis, pastas, unguentos e semelhantes, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

A actividade dos compostos do presente invento, como antagonistas da substância P, é determinada pela sua capacidade em inibir a ligação da substância P aos seus sítios dos receptores em células CHO que contenham o receptor NK1, ou células IM-9, através do emprego de reagentes radioactivos. A actividade dos antagonistas da substância P dos aqui descritos compostos quinonuclidínicos é avaliada pela utilização de procedimentos standard de análise, descritos por D. G. Payan *et al.*, como foi descrito em *The Journal of Immunology*, Vol. 133, pag. 3260, 1984. Este método envolve essencialmente a determinação da concentração do composto específico necessário para reduzir de 50% a quantidade dos reagentes radiomarcados da substância P nos sítios dos seus receptores nos referidos tecidos isolados de vaca ou células IM-9, proporcionando deste modo valores característicos de IC_{50} , para cada composto testado. Mais especificamente, a inibição da ligação $[^3\text{H}]\text{SP}$ a células humanas IM-9 pelos compostos é determinado no tampão de análise (50 mM Tris-HCl (ph 7,4), 1 mM MnCl_2 , albumina sérica bovina a 0,02%, bacitracina (40 $\mu\text{g/ml}$), leupeptina (4 $\mu\text{g/ml}$), quimostatina (2 $\mu\text{g/ml}$) e fosforamidona (30 $\mu\text{g/ml}$)). A reacção é iniciada pela adição de células ao tampão da análise contendo 0,56 nM de $[^3\text{H}]\text{SP}$ e várias concentrações de compostos (volume total; 0,5 ml) e deixada incubar durante 120 minutos a 4 °C. A incubação é terminada pela filtração em

filtros GF/B (pré-saturados de polietilenimina durante 2 horas). A ligação não específica é definida como a radioactividade remanescente na presença de 1 μ M de SP. Os filtros são postos em tubos e contados utilizando um contador de cintilações líquido.

Alternativamente, a actividade anti-inflamatória dos compostos do invento no sistema periférico dum paciente humano é demonstrada pelo teste de extravasamento do plasma induzido pela capsaicina, utilizando o processo descrito por A. Nagahisa *et. al.*, como divulgado no *European Journal of Pharmacology*, Vol. 217, pag. 191-195, 1992. Neste teste, a actividade anti-inflamatória é determinada pela percentagem de inibição do extravasamento da proteína do plasma no uréter de porquinhos da Guiné machos Hartley (pesando 300-350 g), anestesiados pelo pentabarbital (25 mg/kg i.p). O extravasamento do plasma é induzido pela injeção intraperitoneal de capsaicina (30 μ M em 0,1 de tampão contendo BSA, 10 ml/animal) nos animais os quais jejuam durante toda uma noite. Os compostos do invento foram dissolvidos em metilcelulose / água a 1% e administrados oralmente, 1 hora antes da competição pela capsaicina. O pigmento azul de Evans (30 mg/kg) foi administrado 5 minutos antes do desafio, de modo intravenoso. Os animais foram mortos 10 minutos depois da injeção de capsaicina e ambos os ureteres direito e esquerdo foram removidos. O conteúdo em pigmento do tecido foi quantificado a 600 nm de absorvância, depois duma extracção por formamida durante uma noite. O composto, preparado no Exemplo, como descrito abaixo, foi testado de acordo com os procedimentos acima e mostrou boas actividades orais (i.e., inibição de 75% em gramas de dosagem menores que 0,02 mg/kg, p.o.)

O efeito adverso na afinidade para a ligação aos canais do Ca^{2+} é determinado pelo estudo da ligação ao verapamil numa preparação da membrana do coração de rato. Mais especificamente, a ligação ao verapamil é efectuada como foi previamente descrito por Reynolds *et al.*, (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*,

Vol. 237, pag. 731, 1986). De maneira sucinta, as incubações são iniciadas pela adição do tecido a tubos contendo 0,25 nM [^3H]desmetoxiverapamil e várias concentrações de compostos (volume total; 1 ml). A ligação não específica é definida como a ligação remanescente de radioligando na presença de 3-10 μM de metoxiverapamil.

A actividade dos compostos deste invento contra os distúrbios do CNS é determinada num teste de pancadinhas para indução da [Star⁹, Met(O₂)]-substância P, em gerbilos. Mais especificamente, os gerbilos são anestesiados levemente com éter e a superfície do crânio é exposta. A [Star⁹, Met(O₂)]-substância P ou um veículo (5 μl) são administrados directamente nos ventrículos laterais através de uma seringa de calibre 25, inserida 3,5 mm abaixo da região lambda. Após a injeção, os gerbilos são postos individualmente em copos de 2 litros e monitorizados para pancadinhas repetitivas nas patas de trás.

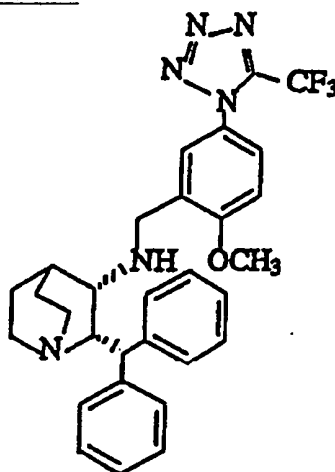
O tempo de semi-vida dos compostos deste invento é determinado numa preparação humana do microsoma de fígado. Mais especificamente, o composto foi incubado (1 μM) com microsoma de fígado humano (2,0 mg/ml), NADP (1,3 mM), NADH (0,93 mM), fosfato de 6-glucose (3,3 mM), MgCl_2 (3,3 mM), e desidrogenase de fosfato de 6-glucose (8 unidades/ml) num volume total de 1,2 ml, 100 mM de tampão de fosfato de potássio, pH 7,4. Em vários tempos (0, 5, 10, 30 e 60 min), uma amostra de 100 μl foi adicionada à solução de acetonitrilo (1,0 ml), a qual incluía um padrão interno. A proteína precipitada foi concentrada numa centrifuga (3.000 x g, 5 min). O supranadante foi analisado por LC-MS. a unidade de LC-MS consistia de um sistema de HPLC Hewlett Packard HP 1090 e um Sciex API-III. As amostras (10 μl) foram injectadas por meio de um auto-amostrador, numa coluna Hewlett Packard ODS-Hipersil (2,1 x 20 mm). A fase móvel consistia em acetonitrilo a 80% em 10 mM de acetato de amónio. Os resultados da medição de API-III foram analisados por detecção de monitorização de reacções múltiplas.

EXEMPLO

O presente invento é ilustrado através do seguinte exemplo. Contudo, deve ser entendido que o invento não está limitado aos detalhes específicos do exemplo. Os pontos de fusão foram tirados com um aparelho de micro-pontos de fusão e não foram corrigidos. Os espectros de absorção de raios infravermelhos (IF) foram medidos num espectrómetro de infravermelho Shimadzu (IR-470). Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN) foram medidos em CDCl_3 num espectrómetro de RMN JEOL (JNM-GX270), de 270MHz para o ^1H e, se não for indicado o contrário, as posições dos picos são expressas em partes por milhão (ppm) a campo inferior ao do tetrametilsilano. As formas dos picos são indicadas como se segue: s, singuleto; d, dobleto; t, tripleto; m, multiplete.

Exemplo 1

(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benzilamino]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano



A uma solução de (2S,3S)-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-

3-amina (100 mg, 0,34 mmol) e 2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolil)-benzaldeído (102 mg, 0,38 mmol) em diclorometano anidro (4 ml) foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (101 mg, 0,48 mmol) e ácido acético (21 mg, 0,34 nmol) gota a gota, em atmosfera de azoto, à temperatura ambiente. O produto cru foi recristalizado de isopropilalcool para proporcionar o composto do título como um sólido cristalino branco (119 mg, 63,8%).

p.f. = 158 – 161 °C

^1H RMN (CDCl_3) : 7,30 – 7,16 (m, 7H), 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,55 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 – 3,68 (m, 1H), 3,67 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,74 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,00 (s lg., 1H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 1H).

IV (KBr) : 2.956, 2,863, 1,502, 1,466, 1,449, 1,250, 1,215, 1,180, 1,156, 1,037, 1,022, 755, 702 cm^{-1} .

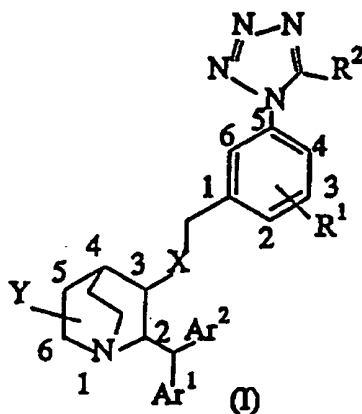
Lisboa, 24 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

- Um composto da fórmula (I):



e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

R¹ é halo, alquilo de C₁-C₆, halo-alquilo de C₁-C₆, alcóxido de C₁-C₆ ou halo-alcóxido de C₁-C₆;

R² é trifluorometilo;

Ar¹ e Ar² são independentemente fenilo, halofenilo ou tienilo;

X é NH, O e S; e

Y é hidrogénio, -COOR³, ou -CONR⁴R⁵, em que R³, R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogénio ou alquilo de C₁-C₆.

- Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que:

X é NH, O e S;

Y é hidrogénio ou -COOH na posição 5 do anel

quinuclidínico; e

Ar^1 e Ar^2 são fenilo.

3. Um composto de acordo com a Reivindicação 2, em que X é NH; e R^1 é alcóxido de C_1-C_3 na posição 2 do anel fenilo, ou alquilo de C_1-C_3 , ou alquilo fluorado de C_1-C_3 na posição 3 do anel fenilo.

4. Um composto de acordo com a Reivindicação 2, em que R^1 é metóxido.

5. Um composto de acordo com a Reivindicação 4, seleccionado de entre

(2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabíciclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabíciclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4R,5S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabíciclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

6. Um composto de acordo com a Reivindicação 5, que é o (2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabíciclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

7. Um composto de acordo com a Reivindicação 2, em que R¹ é metilo ou trifluorometilo.

8. Um composto de acordo com a Reivindicação 2, em que X é O: e R¹ é alquilo de C₁-C₃ ou alquilo fluorado de C₁-C₃, na posição 3 do anel fenilo,

9. Um composto de acordo com a Reivindicação 7, seleccionado de entre

(2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4R,5S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

10. Um composto de acordo com a Reivindicação 8, seleccionado de entre

(2S,3S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4S,5R)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

Ácido (2S,3S,4R,5S)-3-[3-trifluorometil-5-(5-trifluorometil-1-tetrazolilo)-benziloxi]-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-5-carboxílico ou os seus sais;

11. Uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma condição médica para o qual é necessária uma actividade antagonista contra a substância P, num indivíduo mamífero, que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de acordo com a Reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 11, em que a condição médica é seleccionada de distúrbios alérgicos, angiogénese, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso central, doenças inflamatórias, emése, incontinência urinária, dor, enxaqueca, queimaduras do sol e doenças, distúrbios e condições adversas causadas pelo *Helicobacteri pylori* num paciente mamífero.

13. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 para uso como medicamento.

14. O uso do composto de acordo com a Reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição médica para a qual é necessária uma actividade antagonista contra a substância P.

15. O uso do composto de acordo com a Reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios alérgicos, angiogénese, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso central, doenças inflamatórias, emése, incontinência urinária, dor, enxaqueca, queimaduras do sol e doenças, distúrbios e condições adversas causadas pelo *Helicobacteri pylori* num paciente mamífero.

Lisboa, 24 de Janeiro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA