

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.831

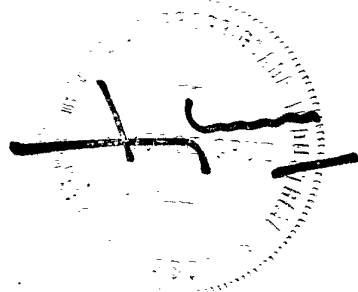
REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial,
industrial, com sede em Four New Horizons
Court, Marlequin Avenue, Brentford,
Middlesex TW8 9EP, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE ÁCIDO BENZOICO CONTENDO UMA CADEIA
LATERAL DI-AZACICLICA OU AZABICICLICA"

INVENTORES: FRANCIS DAVID KING

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
19 de Dezembro de 1990 No.9027487.9, no Reino Unido

99021



BEECHAM GROUP p.l.c.

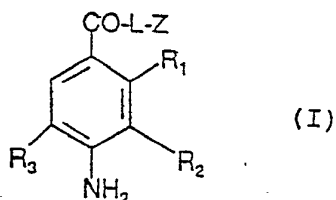
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOICO
CONTENDO UMA CADEIA LATERAL DI-AZACÍCLICA OU AZABICÍCLICA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

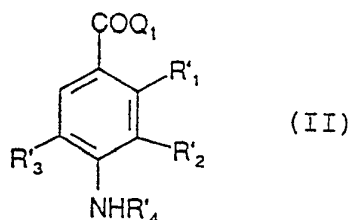
O presente invento diz a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que R₁ representa hidrogénio ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono; R₂ representa halo; R₃ representa halo; L representa O ou NH; e Z representa uma cadeia lateral di-azacíclica ou azabíclica.

Estes compostos apresentam actividade antagonista de receptores de 5-HT₃.

O referido processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto da fórmula (II):



com um composto da fórmula (III):



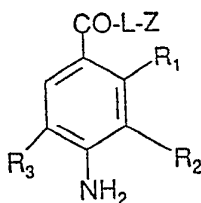
ou com um seu derivado reactivo nos casos em que L representa O; em que R_1' , R_2' , R_3' e/ou Z' representam R_1 , R_2 , R_3 e/ou Z , respectivamente, ou grupos ou átomos neles convertíveis; R_4' representa hidrogénio ou um grupo N-protector; e Q_1 representa um grupo separável.

O presente invento diz respeito a novos compostos com actividade farmacológica, a um processo para a sua preparação e ao seu uso como produtos farmacêuticos.

A EP-A-220011 (Beecham Group p.l.c.) descreve o uso de um derivado de benzamida com actividade antagonista de receptor de 5-HT₃.

Foi agora descoberto um grupo de novos compostos, compostos esses que são antagonistas de receptores de 5-HT₃.

Consequentemente, o presente invento apresenta um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



(I)

em que

R₁ representa hidrogénio ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

R₂ representa halo,

R₃ representa halo,

L representa O ou NH e

Z representa uma cadeia lateral di-azacíclica ou azabicíclica,

com actividade antagonista de receptores de 5-HT₃.

Exemplos adequados de fracções alquilo em R₁ incluem metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso-, sec- e t-butilo.

Exemplos adequados de fracções halo incluem flúor, cloro e bromo.

Em particular, R₁ representa hidrogénio, R₂ representa cloro e R₃ representa cloro; ou R₁ representa metoxi, R₂ representa flúor e R₃ representa cloro.

Exemplos adequados de Z encontram-se descritos na técnica da especialidade relativamente a antagonistas de receptores de 5-HT₃, isto é, em:

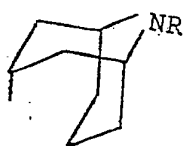
- i) GB 2125398A (Sandoz Limited)
- ii) GB 2152049A (Sandoz Limited)
- iii) EP-A-215545 (Beecham Group p.l.c.)
- iv) EP-A-214772 (Beecham Group p.l.c.)
- v) EP-A-377967 (Beecham Group p.l.c.)
- vi) PCT/GB91/01629 (Beecham Group p.l.c.)
- vii) EP-A-358903 (Dianippon)

Certas cadeias laterais de particular interesse apresentam a seguinte configuração:

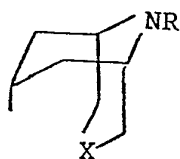
Tropano



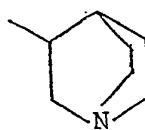
Granatano



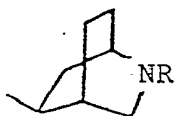
Oxa/tia-granatano



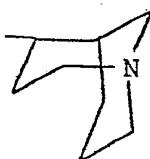
Quinuclidina



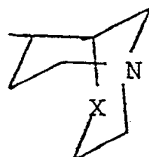
Isoquinuclidina



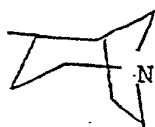
Isogranatano



Oxa/tia-isogranatano



Isotropano



ou



em que

R representa hidrogénio ou metilo; e X representa oxigénio, enxofre ou azoto facultativamente substituído com C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-4} alquilo, fenilo, naftilo, fenil C_{1-4} alquilo em que uma fracção fenilo ou naftilo é

facultativamente substituída com um ou mais halo, C₁₋₆ alcoxi ou C₁₋₆ alquilo.

As cadeias laterais de Z com interesse particular incluem tropano, oxagranatano e azagranatano, em que R representa metilo. Os valores adequados para substituintes N quando X é N encontram-se descritos na PCT/GB91/01629, por exemplo, iso-propilo ou etilo.

L representa de preferência NH.

Alternativamente, COL na fórmula (I) pode ser substituído com um seu bioisóstero, por exemplo, 1,2,4-oxadiazole e com os outros grupos de estrutura h) descritos na EP-A-377967 (Beecham Group p.l.c.).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem sais de adição de ácido com sais convencionais, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, bórico, fosfórico, sulfúrico e ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis tais como ácidos acético, tartárico, maleico, cítrico, succínico, benzóico, ascórbico, metassulfônico, α -cetoglutárico, α -glicero-fosfórico e glucose-1-fosfórico.

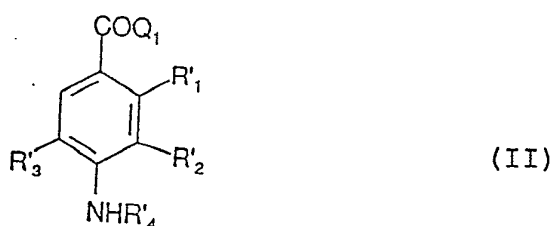
São exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis os derivados quaternários dos compostos de fórmula (I), tais como os compostos quaternizados por compostos R_x-T em que R_x é C₁₋₆ alquilo, fenil C₁₋₆ alquilo ou C₅₋₇ cicloalquilo, e T é um radical correspondente a um anião de um ácido. Os exemplos adequados de R_x são metilo, etilo e n- e iso-propilo; e benzilo e fenetilo. Os exemplos adequados de T incluem haletos tais como cloreto, brometo e iodeto.

Os exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem também sais internos tais como N-óxidos.

Os compostos de fórmula (I), os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, (incluindo derivados quaternários e N-óxidos) podem também formar solvatos farmacêuticamente aceitáveis, tais como hidratos, que estão incluídos sempre que aqui se faça referência a um composto de fórmula (I) ou a um seu sal.

Deve, evidentemente, ter-se em atenção que alguns dos compostos de fórmula (I) têm centros quirálicos ou pró-quirálicos e são, por isso, capazes de existir num determinado número de formas estereoisoméricas, incluindo enantiómeros. O invento estende-se a cada uma destas formas estereoisoméricas (incluindo enantiómeros), e a suas misturas (incluindo racematos). As diversas formas estereoisoméricas podem ser separadas umas das outras pelos métodos usuais.

O invento fornece também um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo esse que compreende fazer reagir um composto de fórmula (II):



com um composto de fórmula (III):



ou com um seu derivado reactivo quando L é O;

em que R_1' , R_2' , R_3' e/ou Z' representam R_1 , R_2 , R_3 e/ou Z , respectivamente, ou grupos ou átomos neles convertíveis, R_4 representa hidrogénio ou um grupo protector de azoto, Q_1 representa um grupo dissociável e as variáveis restantes têm o significado indicado adiante, e se converter subsequente e facultativamente R_1' , R_2' , R_3' e/ou Z' noutros grupos ou átomos R_1 , R_2 , R_3 e/ou Z e se preparar facultativamente um sal farmaceuticamente aceitável do composto da fórmula I resultante.

Exemplos de R_4 quando este é diferente de hidrogénio incluem C_{1-10} acilo, tal como C_{1-7} alcanóilo, em que o alquilo pode estar tal como foi enunciado para R_1 , de preferência acetilo. R_4 é geralmente hidrogénio.

Exemplos de grupos dissociáveis Q_1 , deslocáveis através de um nucleófilo, incluem um halogénio tal como cloro ou bromo, hidroxí, C_{1-4} alcoxi, tal como, CH_3O e C_2H_5O- , $PhO-$, hidrocarbiloxi activado, tal como Cl_5C_6O- ou Cl_3O- ; ou COQ_1 forma um anidrido misto, de tal modo que Q_1 é aciloxi carboxílico; ou um heterociclo ligado por azoto, tal como imidazole.

Se um grupo Q^1 for um haleto, ou se COQ_1 formar um anidrido misto, então a reacção efectuar-se-á de preferência a temperaturas não extremas num solvente inerte não hidroxílico, tal como benzeno, diclorometano, tolueno, éter dietílico, tetra-hidrofurano (THF) ou dimetilformamida DMF). Será também efectuada de preferência na presença de um aceitador de ácido, tal como uma base orgânica, em particular uma amina terciária, tal como trietilamina, trimetilamina, piridina ou picolina, algumas das quais podem também funcionar como solvente. Alternativamente, o aceitador de ácido pode ser inorgânico, tal como carbonato de

cálcio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio. São adequadas temperaturas de 0°-100°, em particular de 10°-80°.

Se um grupo Q^1 for C_{1-4} alcoxi, fenoxi ou hidrocarbilo-
xi activado a reacção efectua-se de preferência num solvente
polar inerte, tal como tolueno ou dimetilformamida. É também
preferido que o grupo Q_1 seja Cl_3CO- e que a reacção se efectue
em tolueno à temperatura de refluxo.

Se um grupo Q^1 for hidroxí, então a reacção é geralmen-
te efectuada num solvente não hidroxílico inerte, tal como
diclorometano, THF ou DMF, facultativamente na presença de um
agente desidratante, tal como a carbodiimida, por exemplo, a
diciclohexilcarbodiimida. A reacção pode efectuar-se a qualquer
temperatura não extrema, tal como 0°-100°, por exemplo, 0°-80°.
Em geral, empregam-se temperaturas de reacção mais elevadas com
compostos menos activos enquanto se empregam temperaturas mais
baixas com os compostos mais activos.

Se um grupo Q^1 for aciloxi carboxílico, então a reacção
é geralmente efectuada essencialmente da mesma maneira do que a
reacção no caso de Q_1 ser haleto. Exemplos adequados de grupos
dissociáveis aciloxi incluem C_{1-4} alcanoiloxi e C_{1-4} alcoxicarbo-
niloxi, caso em que a reacção se efectua de preferência num
solvente inerte, tal como o diclorometano, a uma temperatura não
extrema, por exemplo à temperatura ambiente, na presença de um
aceitador de ácidos, tal como a trietilamina. Os grupos C_{1-4}
alcoxicarboniloxi podem ser gerados in situ por tratamento do
composto correspondente em que Q_1 é hidroxí com um C_{1-4} alquil
cloroformato.

Se um grupo Q^1 for hidrocarbiloxi activado, então a
reacção é de preferência efectuada num solvente polar inerte, tal

como a dimetilformamida. Prefere-se também que o grupo hidrocarbiloxi activado seja um éster de pentaclorofenilo e que a reacção se efectue à temperatura ambiente.

Quando Y é O, o composto de fórmula (III) pode apresentar-se sob a forma de um seu derivado reactivo, que é frequentemente um sal, tal como o sal de lítio, sódio ou potássio.

Um grupo R_2' ou R_3' que é convertível em R_2 ou R_3 inclui um substituinte de hidrogénio que é convertível num substituinte de halogénio, por halogenação, usando agentes de halogenação convencionais.

Quando Z' é diferente de Z pode ser R quando é substituído por R' que é um grupo protector hidrogenolizável, o qual é benzilo facultativamente substituído com um ou dois grupos seleccionados entre halo, C_{1-4} alcoxi e C_{1-4} alquilo. Estes grupos benzilo podem, por exemplo, ser removidos, quando R_1/R_2 não é halogéneo, por uma convencional hidrogenólise catalisada de metal de transição, de forma a dar origem a compostos de fórmula (I) em que R é hidrogénio.

O presente invento fornece ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) em que R é metilo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, o qual compreende N-metilar um composto de fórmula (I) em que R é hidrogénio, e formar facultativamente um sal farmaceuticamente aceitável do composto resultante de fórmula (I). Neste outro processo do invento a 'N-metilação' pode efectuar-se por reacção com um composto CH_3Q_2 em que Q_2 é um grupo dissociável.

Os valores adequados para Q_2 incluem grupos deslocados por nucleófilos tais como Cl, Br, I, $OSO-CH_3$ ou $OSO_2C_6H_4pCH_3$, de preferência, Cl, Br, I.

A reacção pode efectuar-se em condições de alquilação convencionais, por exemplo num solvente inerte tal como a dimetilformamida, na presença de um aceitador de ácido tal como o carbonato de potássio. Em geral a reacção efectua-se a temperaturas não extremas, tais como a temperatura ambiente, ou ligeiramente superiores.

Alternativamente, a 'N-metilação' pode ser efectuada sob condições de alquilação redutiva convencionais.

Interconverter R no composto de fórmula (III) antes de o juntar ao composto de fórmula (II) é também possível. Estas interconversões são efectuadas convenientemente nas condições atrás indicadas. É desejável proteger qualquer função amina com um grupo facilmente removível por acidólise, tal como um grupo C_{2-7} alcanoilo, antes da interconversão R/Z.

É muitas vezes conveniente na preparação de um tal composto de fórmula (III) preparar o composto correspondente em que o grupo metilo é substituído com alcóxicarbonilo. Estes compostos podem então ser reduzidos, usando um redutor forte tal como o hidreto de lítio alumínio, no composto correspondente de fórmula (II).

Os intermediários de derivados de ácido benzóico de fórmula (II) são conhecidos ou são preparáveis analogamente a, ou de forma usual a partir de, compostos conhecidos. Quando R_2 é flúor, o intermediário que pode ser preparado por fluoração do R_2 correspondente é um composto de hidrogénio, usando um catalisador

de fluoração adequado, por exemplo, o hipofluoreto de trifluorometilo, tal como se descreve na Descrição 1 a seguir apresentada.

Os compostos de fórmula (III) são preparados em geral a partir dos derivados ceto exocíclicos correspondentes da cadeia lateral azabíciclica, por métodos de condensação, usando frequentemente uma piridina substituída. Podem ser preparados por processos descritos nas Publicações de Patentes atrás mencionadas, relativos aos valores da cadeia lateral Z.

Deve ter-se em atenção que nos compostos de fórmula (I) contendo uma cadeia lateral tropano, granatano ou oxa/tia/aza-granatano, a ligação -COL- tem uma orientação endo em relação ao anel da fracção bicíclica a que está ligada. A mistura dos isómeros endo e exo do composto de fórmula (I) pode ser sintetizada não-estereoespecificamente e o isómero desejado separado convencionalmente da mesma, por exemplo, por cromatografia; ou alternativamente o isómero endo pode, caso se deseje, ser sintetizado a partir da forma endo correspondente do composto de fórmula (II). São possíveis pares isoméricos geométricos para as cadeias laterais de isoquinuclidina, isogranatano, oxa/tia-isogranatano e isotropano.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos do presente invento podem ser preparados convencionalmente.

Os sais podem ser preparados, por exemplo, por reacção do composto de base de fórmula (I) com um ácido orgânico ou inorgânico farmacêuticamente aceitável.

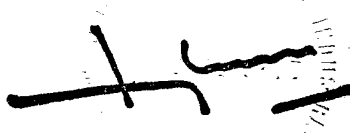
Os compostos do presente invento são antagonistas de receptores de 5-HT₃ e pensa-se por esse motivo que podem ser usados no tratamento ou na profilaxia da dor, dos vômitos, das

perturbações SNC (sistema nervoso central) e das perturbações gastrointestinais. As dores compreendem as enxaquecas, as cefalgias histamínicas, as neuralgias trigeminais e as dores viscerais; a emese inclui, em particular, a situação de prevenção dos vômitos e da náusea associadas às terapias do cancro, a emese pós-operatória e a náusea associada à enxaqueca. Como exemplos das terapias do cancro podem citar-se as que usam agentes citotóxicos, tais como os complexos de platina incluindo a cisplatina, e também a doxorubicina e a ciclofosfamida, mais particularmente a cisplatina; e também o tratamento por radiações. As perturbações do sistema nervoso central incluem a ansiedade, as psicoses, as perturbações cognitivas tais como a demência senil e a diminuição da memória associada à idade (DMAI), bem como a dependência das drogas. As perturbações gastrointestinais incluem o síndrome de irritação intestinal e a diarreia.

Os antagonistas de receptores de 5-HT₃ podem ser também potencialmente usados no tratamento da obesidade, da arritmia e/ou das perturbações associadas à instabilidade miocárdica.

O invento apresenta igualmente uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Estas composições são preparadas por mistura e são em regra adaptadas à administração oral e parentérica e, como tal, podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, pós reconstituíveis, soluções ou suspensões injectáveis ou susceptíveis de serem usadas em infusões, ou supositórios. São preferidas as composições administráveis oralmente, uma vez que são mais convenientes para uso geral.



Os comprimidos e as cápsulas para administração oral são geralmente apresentados em doses unitárias e contêm excipientes convencionais tais como ligantes, agentes de enchimento, diluentes, agentes de formação de comprimidos, lubrificantes, desintegrantes, corantes, aromatizantes e molhantes. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos da técnica da especialidade, por exemplo, com um revestimento entérico.

Os agentes de enchimento usados incluem celulose, manitol, lactose e outros agentes similares. Os desintegrantes adequados incluem amido, polivinilpirrolidona e derivados de amido tal como o glicolato de sódio. Os lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio.

Os molhantes aceitáveis, farmacologicamente adequados, incluem o sulfato de sódio e laurilo. As preparações líquidas podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem apresentar-se como produto seco susceptível de ser reconstituído com água ou com qualquer outro veículo adequado antes do uso. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes de emulsificação, por exemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos tais como ésteres de glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico e, caso se deseje, aromatizantes convencionais ou corantes.

As preparações líquidas orais apresentam-se geralmente sob a forma de suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires ou são apresentadas como um produto seco susceptível de ser reconstituído com água ou com qualquer outro veículo adequado antes do uso. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), conservantes e aromatizantes convencionais ou corantes.

As composições orais podem ser preparadas por métodos convencionais tais como mistura, enchimento ou formação de comprimidos. Podem usar-se operações repetidas de mistura para distribuir o agente activo através dessas composições em que se empregam grandes quantidades de agentes de enchimento. Estas operações são, evidentemente, operações convencionais dentro da técnica da especialidade.

No caso de administração parentérica, as formas de doses unitárias fluídas são preparadas contendo um composto do presente invento e um veículo estéril. Conforme o composto e a concentração, assim o veículo pode apresentar-se ou suspenso ou dissolvido. As soluções parentéricas são normalmente preparadas dissolvendo-se o composto num veículo e filtrando com esterilização antes de se introduzir num frasco ou ampola adequados e selando. Vantajosamente, os adjuvantes tais como os anestésicos locais, os conservantes e os agentes tampão são também dissolvidos no veículo. A fim de se aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois de ser introduzida no frasco, sendo a água removida sob vácuo.

As suspensões parentéricas são preparadas essencialmente da mesma maneira excepto o facto do composto ser suspenso no

veículo em lugar de ser dissolvido e esterilizado por exposição ao óxido de etileno antes de ser suspenso no veículo esterilizado. Inclui-se vantajosamente um agente surfactante ou molhante na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto do invento.

O invento apresenta ainda um método para o tratamento ou a profilaxia da doença, da emese ou das perturbações do SNC e/ou das perturbações gastrointestinais nos mamíferos, por exemplo nos seres humanos, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

A quantidade eficaz para tratar as perturbações atrás descritas depende das eficácias relativas dos compostos do invento, da natureza e gravidade da perturbação a ser tratada e do peso do mamífero.

Contudo, uma dose unitária para um adulto de 70 kg deverá conter normalmente de 0,05 a 1000 mg, por exemplo, de 0,5 a 500 mg, do composto do invento. As doses unitárias podem ser administradas uma ou mais vezes por dia, por exemplo, 2, 3 ou 4 vezes por dia, geralmente 1 a 3 vezes por dia, isto é, na gama de aproximadamente 0,0001 a 50 mg/kg/dia, e mais frequentemente, de 0,0002 a 25/mg/kg/dia.

Nas gamas de dosagem atrás indicadas não se conhecem quaisquer efeitos toxicológicos adversos.

O invento apresenta também um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para usar como substância terapeuticamente activa, em particular para usar no

tratamento da dor, da emese, das perturbações do SNC e/ou nas perturbações gastrointestinais.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos de fórmula (I).

Exemplos

Ex.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	L	Z
1		H	Cl	Cl	NH	NmT
2		H	Cl	Cl	NH	Q
3		OCH ₃	Cl	Cl	NH	NmT
4		OCH ₃	Cl	Cl	NH	NmO
5		OCH ₃	F	Cl	NH	NmT

NmT = N-metiltropano

Q = Quinuclidina-3-il

NmO = N-metiloxagranatano

Descrição

a) Metil-4-acetamido-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzoato

Dissolveu-se metil-4-acetamido-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzoato (10,9 g) em clorofórmio (40 ml) e arrefeceu-se para -10°C sob azoto. Fez-se borbulhar lentamente durante 6 horas, através da solução arrefecida e agitada, um excesso três molar de hipofluorito de trifluorometilo. Manteve-se através da reacção uma corrente de azoto lenta e positiva. Depois de se aquecer até à temperatura ambiente e de se purgar completamente com azoto, removeu-se o clorofórmio no vácuo.

O resíduo foi cromatografado sobre sílica usando clorofórmio, com quantidades crescentes de metanol como eluente. O produto foi isolado sob a forma de um sólido esbranquiçado.

^1H RMN (CDCl_3) 250 MHz

δ : 7,64 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 3,98 (bs, 3H); 3,9 (s, 3H);
2,2 (s, 3H)

b) Ácido 4-amino-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzóico

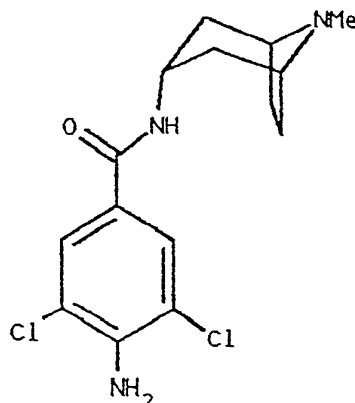
Tratou-se metil-acetamido-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzoato (1,89 g) em 25 ml de etanol com uma solução de hidróxido de sódio (1,15 g) em 15 ml de água. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 16 horas e depois arrefecida. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo acidificado. O precipitado sólido foi recolhido por filtração para se obter 1,48 g do produto.

^1H RMN (DMSO) 250 MHz

δ : 7,49 (d, 1H); 6,19 (bs, 1H); 3,80 (s, 3H)

Exemplo 1

endo-N-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-amino-3,5-dicloro-
robenzamida (E1)



A uma solução agitada de ácido 4-amino-3,5-dicloroben-
zóico (1,1 g) em CH_2Cl_2 (50 ml) e Et_3N (0,8 ml) a 0°C foi
adicionado EtO_2CCl (0,48 ml.) Depois de se agitar à temperatura
ambiente durante 1 hora, adicionou-se a solução de endo-8-metil-
-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (0,7 g) em CH_2Cl_2 (10 ml) e o
todo foi agitado durante a noite. A mistura da reacção foi lavada
com uma solução de NaHCO_3 saturada, seca e evaporada. A recris-
talização do resíduo (EtOAc /gasolina) deu o composto em epígrafe
(0,35 g) p.f. 192.193°C .

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,55 (s, 2H)
6,25 (brd, 1H)
4,76 (brs, 2H)
4,22 (q, 1H).
3,21 (brs, 2H)
2,33 (s, 3H)
2,35-2,10 (m, 4H)
1,88-1,68 (m, 4H)

De maneira semelhante preparou-se:

Exemplo 2

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-4-amino-3,5-diclorobenzamida (E2)

p.f. 233-235°C

Exemplo 3

endo-N-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-amino-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida (E3)

Uma solução de endo-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-amino-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida (0,8 g) em CH_3COOH (25 ml) foi tratada com uma solução de Cl_2 (0,18 g) em CH_3COOH (5 ml). Depois de permanecer à temperatura ambiente durante a noite, o solvente foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi repartido entre EtOAc e uma solução aquosa de NaHCO_3 . O extracto orgânico foi separado, seco (K_2CO_3), evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash (SiO_2 , 5-10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) para se obter o composto em epígrafe (0,065 g) p.f. 148-151°C.

De maneira semelhante preparou-se:

Exemplo 4

endo-N-(9-Metil-9-aza-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-4-amino-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida (E4)

p.f. 170-172°C.

Exemplo 5

endo-N-4-Amino-5cloro-3-fluoro-2-metoxi-N-(8-metil-8-azabicclo-[3.2.1]octan-3-il) benzamida (E5)

O composto em epígrafe foi preparado a partir do ácido 4-amino-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzóico mediante um processo análogo ao descrito no Exemplo 1.

O produto foi isolado como o sal do hidrocloreto, p.f. 202-203°C.

^1H RMN (base livre), (CDCl_3) 250 MHz

δ : 8,61 (bd, 1H); 7,81 (d, 1H); 4,34 (bs, 2H); 4,20 (dd, 1H); 3,98 (d, 3H); 3,10 (b, 2H); 1,53-2,21 (m, 11H s inc., 2,21, 3H).

Actividade de antagonista dos receptores de 5-HT₃

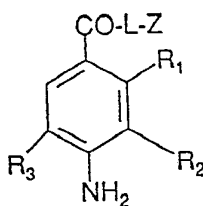
Os compostos foram analisados no que se refere ao seu antagonismo em relação ao reflexo de von Bezold-Jarisch suscitado pelo 5-HT na ratazana anestesiada de acordo com o seguinte método:

Anestesiaram-se ratazanas macho de 250-350 g com uretano (1,25 g/kg interperitonealmente) e a taxa da tensão arterial e das pulsações foi registada tal como foi descrito por Fozard J.R. et al., "J. Cardiovasc, Pharmacol. 2, 229-245 (1980)". Foi administrada repetidamente por via intravenosa uma dose submáxima de 5-HT (geralmente 6 μ g/kg) e as variações do ritmo cardíaco foram quantificadas. Os compostos foram administrados por via intravenosa e a concentração requerida para reduzir a

reacção suscitada pelo 5-HT para 50% da reacção do controlo (ED₅₀) foi então determinada.

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de um composto da fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

em que:

R_1 representa hidrogénio ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

R_2 representa halo;

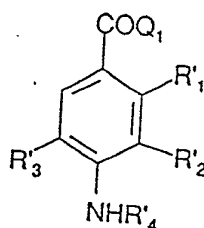
R_3 representa halo;

L representa O ou NH; e

Z representa uma cadeia lateral di-azacíclica ou azabicíclica;

com actividade antagonista de receptores de 5-HT_3 ;

caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula (II):



(II)

com um composto da fórmula (III):

HLZ'

(III)

ou com um seu derivado reactivo nos casos em que L representa O;
em que:

$\text{R}'_1, \text{R}'_2, \text{R}'_3$ e/ou Z' representam $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ e/ou Z , respectivamente, ou grupos ou átomos neles convertíveis;

R'_4 representa hidrogénio ou um grupo N-protector;

Q_1 representa um grupo separável; e

as variáveis restantes têm o significado indicado anteriormente e, em seguida, facultativamente, se converter $\text{R}'_1, \text{R}'_2, \text{R}'_3$ e/ou Z' noutros grupos ou átomos $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ e/ou Z ; e, facultativamente, se formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto da fórmula (I) resultante.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 representar hidrogénio, R_2 representar cloro e R_3 representar cloro.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 representar metoxi, R_2 representar fluoro ou cloro e R_3 representar cloro.

4ª - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por a cadeia lateral Z representar tropano, granatano, oxa/tia/azagranatano, quinuclidina, isoquinuclidina, isogranatano, oxa/tia/-isogranatano ou isotropano.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por Z representar tropano, oxagranatano ou azagranatano.

6ª - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por L representar NH.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a **endo-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-amino-3,5-diclorobenzamida**.

8ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a **N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-4-amino-3,5-diclorobenzamida**.

9ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a **endo-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-amino-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida**.

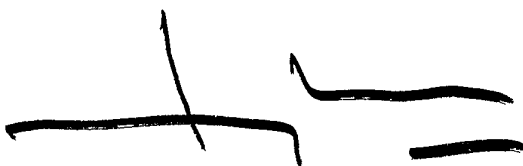
10ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a **endo-N-(9-metil-9-aza-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-4-amino-3,5-dicloro-2-metoxibenzamida**.

11ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a

endo-4-amino-5-cloro-3-fluoro-2-metoxi-N-(8-metil-8-azabicciclo[3-
.2.1]octan-3-il)benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste composto.

12ª - Processo para a preparação de um medicamento para
o tratamento e/ou profilaxia da dor, da emese, de distúrbios do
sistema nervoso central (CNS) e/ou de distúrbios gastro-intesti-
nais, caracterizado por se incluir no referido medicamento um
composto da fórmula (I), preparado de acordo com a reivindicação
1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, juntamente com um
veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 17 de Dezembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

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