

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2000.12.12</b>	(73) Titular(es): <b>ASTRAZENECA AB</b> <b>15185 SÖDERTÄLJE</b> <b>SE</b>
(30) Prioridade(s): <b>1999.12.17 SE 9904651</b> <b>2000.06.27 GB 0015744</b> <b>2000.07.22 GB 0017942</b>	(72) Inventor(es): <b>PHILIP THORNE</b> <b>LILIAN ALCARAZ</b> <b>MARK FURBER</b> <b>MICHAEL MORTIMORE</b> <b>TIMOTHY LUKER</b> <b>GB</b> <b>GB</b> <b>GB</b> <b>GB</b> <b>GB</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2003.10.15</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.10.31</b> <b>146/2007</b>	(74) Mandatário: <b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ADAMANTANO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, IMUNITÁRIAS E CARDIOVASCULARES**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"DERIVADOS DE ADAMANTANO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, IMUNITÁRIAS E CARDIOVASCULARES"**

A invenção proporciona derivados de adamantano, um processo para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm, um processo para a preparação das composições farmacêuticas e sua utilização em terapia. A invenção proporciona derivados de adamantano, um processo para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm, um processo para a preparação das composições farmacêuticas, e sua utilização em terapia.

## **DESCRIÇÃO**

### **"DERIVADOS DE ADAMANTANO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, IMUNITÁRIAS E CARDIOVASCULARES"**

A presente invenção refere-se a derivados de adamantano.

O receptor P2X<sub>7</sub> (previamente conhecido como receptor P2Z), que é um canal de iões com abertura de ligando, está presente numa variedade de tipos celulares, principalmente os conhecidos como estando envolvidos no processo inflamatório/imunitário, especificamente, macrófagos, mastócitos e linfócitos (T e B). A activação do receptor P2X<sub>7</sub> por nucleótidos extracelulares, em particular, trifosfato de adenosina, leva à libertação de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e formação de células gigantes (macrófagos/células da microglia), desgranulação (mastócitos) e derramamento de L-selectina (linfócitos). Os receptor P2X<sub>7</sub> estão também localizados em células apresentadoras de antigénio (APC), queratinócitos, células acinares salivares (células parótidas), hepatócitos, eritrócitos, células eritroleucémicas, monócitos, fibroblastos, células da medula óssea, neurónios e células mesangiais renais. Os documentos W099/29660 e W099/29661 referem-se a derivados de adamantano que demonstram actividade de antagonista do receptor P2X<sub>7</sub>.

Seria desejável preparar compostos eficazes como antagonistas do receptor P2X<sub>7</sub> para utilização no tratamento de doenças inflamatórias, imunitárias ou cardiovasculares, nas etiologias em que o receptor P2X<sub>7</sub> pode desempenhar uma função.

O caso presente proporciona um composto que é seleccionado de:

2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-metil]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil]-*N*-(tríciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[3-[(3-hidroxi-propil)amino]propil]-*N*-(tríciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,

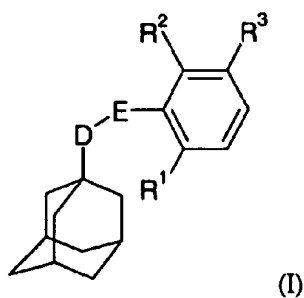
2-Cloro-5-[3-(metilamino)propil]-*N*-(tríciclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,

5-[3-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]propil]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida, e

2-Cloro-5-[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.

O presente pedido é uma apresentação divisionária do pedido de Patente Europeia 00986155.0 (documento EPA 1242364). O documento EPA 1242364 descreve um composto de fórmula geral

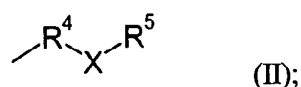


em que D representa CH<sub>2</sub> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, de um modo preferido, CH<sub>2</sub>;

E representa C(O)NH ou, de um modo preferido, NHC(O);

$R^1$  e  $R^2$  cada um representa independentemente hidrogénio, halogéneo (e. g. flúor, cloro, bromo ou iodo), amino ( $NH_2$ ), nitro ( $NO_2$ ), alquilo  $C_1-C_6$  ou trifluorometilo, mas  $R^1$  e  $R^2$  não podem representar simultaneamente hidrogénio;

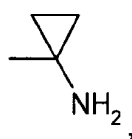
$R^3$  representa um grupo de fórmula



$R^4$  representa um grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo  $NR^{13}$ , SO ou  $SO_2$ ;

$R^5$  representa hidrogénio, ou  $R^5$  representa alquilo  $C_1-C_6$  ou alcenilo  $C_2-C_6$ , cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, por pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, (di)-alquilamino- $C_1-C_6$ ,  $-Y-R^6$ ,



e

um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre, anel heteroaromático que pode ser ele próprio opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo e alquilo  $C_1-C_6$ ;

Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NH, SO ou SO<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> representa um grupo -R<sup>7</sup>Z em que R representa um grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e Z representa um grupo -OH, -CO<sub>2</sub>H, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> ou -N(R<sup>12</sup>)C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, e,

no caso em que Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NH, R<sup>6</sup> representa adicionalmente hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>17</sup> ou -C(O)OCH<sub>2</sub>OR<sup>18</sup>;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> cada um representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>13</sup> representa hidrogénio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, ou R<sup>13</sup> representa um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo e alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> cada um representa independentemente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

com a condição de que quando E é C(O)NH, X é O, NH ou N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), então R<sup>5</sup> é diferente de um átomo de hidrogénio ou um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> não substituído;

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

No contexto da presente especificação, a menos que indicado o contrário, um alquilo substituinte ou unidade alquilo num

grupo substituinte pode ser linear ou ramificado. Na presente invenção, um grupo ou unidade alquilo pode conter até 6 átomos de carbono, exemplos dos quais incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo e n-hexilo. Um grupo alcenilo  $C_2-C_6$  pode ser linear ou ramificado. Num grupo dialquilamino- $C_1-C_6$ , as unidades alquilo podem ser as mesmas ou diferentes.

Numa forma de realização, quando E representa  $C(O)NH$ , então X é S, SO ou  $SO_2$ .

Noutra forma de realização, quando E representa  $NHC(O)$ , então X é O ou  $NR^{13}$ .

De um modo preferido,  $R^1$  e  $R^2$  cada um representam independentemente um átomo de hidrogénio ou halogéneo, ou um grupo amino, nitro, alquilo  $C_1-C_4$  ou trifluorometilo (mas  $R^1$  e  $R^2$  não podem representar ambos simultaneamente um átomo de hidrogénio).

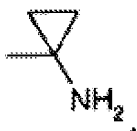
De um modo mais preferido,  $R^1$  e  $R^2$  cada um representam independentemente um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo, ou um grupo amino, nitro, alquilo  $C_1-C_3$  ou trifluorometilo (mas  $R^1$  e  $R^2$  não podem representar ambos simultaneamente um átomo de hidrogénio).

De um modo muito preferido,  $R^1$  e  $R^2$  cada um representam independentemente um átomo de hidrogénio ou cloro (mas  $R^1$  e  $R^2$  não podem representar simultaneamente um átomo de hidrogénio).

$R^4$  representa um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , por exemplo um grupo alquilo  $C_1-C_6$  linear tal como  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  ou  $(CH_2)_4$ .

De um modo preferido X representa um átomo de oxigénio ou, especialmente, um grupo  $\text{NR}^{13}$ .

$\text{R}^5$  representa hidrogénio, ou  $\text{R}^5$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou alcenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  (e. g. etenilo ou  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), cada um deles pode ser opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte, e. g. um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de halogéneo (e. g. flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxilo, (di)alquilamino- $\text{C}_1\text{-C}_6$  (e. g. metilamino, etilamino, dimetilamino ou dietilamino),  $-\text{Y-R}^6$ ,



e

um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre, anel heteroaromático que pode ser ele próprio opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte, e. g., um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo (e. g. flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxilo e alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , de um modo preferido  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , e. g., imidazolilo (tal como imidazol-1-ilo ou imidazol-4-ilo), 1-metilimidazolil (tal como 1-metilimidazol-4-ilo), 2,3,5-triazolilo e 2,3,4,5-tetrazolilo.

Os compostos preferidos são aqueles em que  $\text{R}^5$  representa um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente substituído. Um substituinte opcional preferido é  $-\text{Y-R}^6$ .



Quando Y representa SO ou SO<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> representa um grupo -R<sup>7</sup>Z em que R<sup>7</sup> representa um grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e Z representa um grupo -OH, -CO<sub>2</sub>H, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> ou -N(R<sup>12</sup>)C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Quando Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NH, R<sup>6</sup> pode representar um grupo -R<sup>7</sup>Z como definido acima (particularmente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH), ou R<sup>6</sup> pode representar hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (e. g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou t-butilo), alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (e. g. metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonil ou t-butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (e. g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo ou t-butoxicarbonilo), -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>17</sup> ou -C(O)OCH<sub>2</sub>OR<sup>18</sup>.

Y é, de um modo preferido, um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NH.

Numa forma de realização, Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo NH e R<sup>6</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, hidrogénio, metilo, isopropilo, metilcarbonilo ou t-butilcarbonilo. Noutra forma de realização, Y representa oxigénio e R<sup>6</sup> representa hidrogénio.

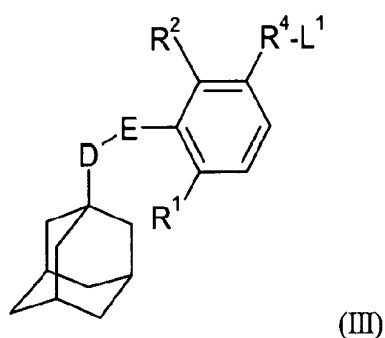
De um modo preferido R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> cada um representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>13</sup> representa hidrogénio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, de um modo preferido C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, de um modo preferido C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ou R<sup>13</sup> representa um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte, e. g., um, dois ou

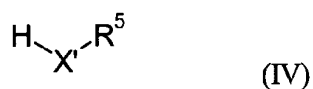
três substituintes independentemente seleccionados de hidroxilo e alcoxilo  $C_1-C_6$ . Exemplos de grupos  $R^{13}$  preferidos incluem hidrogénio,  $-(CH_2)_2OH$ , metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-hexilmetilo.  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$  cada um representam independentemente um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , ou  $C_1-C_4$ .

O documento EPA 1242364 descreve ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido acima, que compreende:

(a) quando X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo  $NR^{13}$ , fazendo reagir um composto de fórmula geral



em que  $L^1$  representa um grupo de saída (e. g. um átomo de halogéneo ou grupo trifluorometanossulfonato) e D, E,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  são como definido na fórmula (I), com um composto de fórmula geral

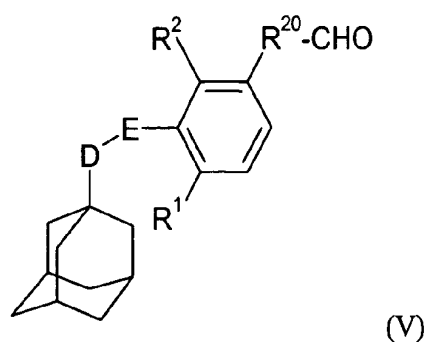


em que  $X'$  representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo  $NR^{13}$ , e  $R^5$  é como definido na fórmula (I),

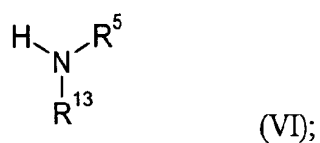
opcionalmente na presença de um sal de prata adequado (e. g., trifluorometanossulfonato de prata); ou

(b) quando X representa SO ou SO<sub>2</sub>, fazendo reagir um composto correspondente de fórmula (I) em que X representa um átomo de enxofre com um agente oxidante adequado; ou

(c) quando X representa um grupo NR<sup>13</sup>, fazendo reagir um composto de fórmula geral



em que R<sup>20</sup> representa uma ligação ou grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> e D, E, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definido na fórmula (I), com um composto de fórmula geral

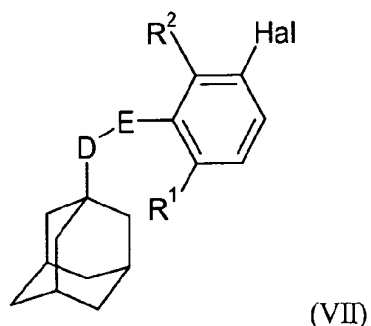


em que R<sup>5</sup> e R<sup>13</sup> são como definido na fórmula (I), na presença de um agente redutor (e. g. triacetoxiboro-hidreto de sódio);

e opcionalmente, depois de (a), (b) ou (c), converter o composto de fórmula (I) obtido num seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

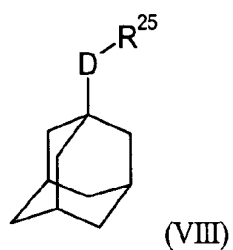
Os processos podem convenientemente ser efectuados num solvente, e. g., um solvente orgânico, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano ou tetra-hidrofurano, a uma temperatura, e. g., no intervalo entre 0 a 200 °C, de um modo preferido, no intervalo entre 0 a 150 °C. O agente oxidante utilizado em (b) acima pode, por exemplo, ser ácido 3-cloroperoxibenzóico ou peroximonossulfato de potássio, comercialmente vendido sob a marca registada "OXONE".

Os compostos de fórmula (V) em que  $R^{20}$  representa uma ligação podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral



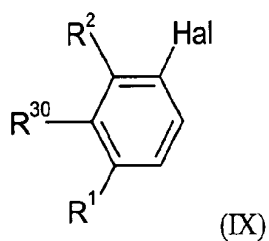
em que Hal representa um átomo de halogéneo, tal como bromo, e D, E,  $R^1$  e  $R^2$  são como definido na fórmula (I), com uma base, tal como t-butil-lítio, e depois com um agente de formilação, tal como dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (VII) podem, convenientemente, ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral



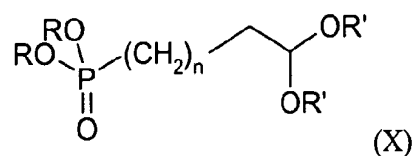
em que  $R^{25}$  representa  $NH_2$  ou  $CO_2H$  e D é como definido na fórmula (I),

com um composto de fórmula geral



em que  $R^{30}$  representa  $CO_2H$  ou  $NH_2$ , e  $R^1$ ,  $R^2$  e Hal são como definido na fórmula (VII) acima.

Os compostos de fórmula (V) em que  $R^{20}$  representa um grupo alquilo  $C_1-C_5$  podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto correspondente de fórmula (V) em que  $R^{20}$  representa uma ligação com óxido de (metoximetil)difenilfosfina na presença de uma base, ou, com um composto de fórmula geral



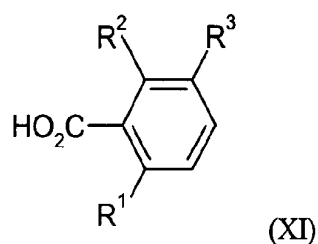
em que  $n$  é 0, 1, 2 ou 3 e  $R$  e  $R'$  independentemente representam grupos alquilo  $C_1-C_6$ , seguidos por hidrogenação.

Alternativamente, os compostos de fórmula (V) em que  $R^{20}$  representa um grupo alquilo  $C_2-C_5$  podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula (VII) com um alcenol (e. g., 2-propen-1-ol (álcool alílico), but-3-enol, pent-4-enol ou hex-5-enol) na presença de um catalizador de paládio, opcionalmente seguido por uma reacção de hidrogenação e uma reacção de oxidação utilizando, por exemplo, reagente periodinano de Dess-Martin (estes últimos dois passos não são necessários quando o alcenol é álcool alílico).

Como uma alternativa adicional, os compostos de fórmula (V), em que  $R^{20}$  representa um grupo alquilo  $C_2-C_5$ , podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula (VII) com um éster alcenoato (e. g. acrilato de metilo ou acrilato de etilo) na presença de um catalizador de paládio, tal como acetato de paládio, seguido pela redução do grupo éster a um grupo hidroxilo e depois oxidação a aldeído com um agente oxidante (e. g., reagente periodinano de Dess-Martin).

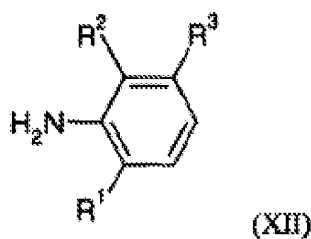
Os compostos de fórmula (I) em que  $R^5$  representa um grupo alquilo  $C_2-C_6$  substituído por um grupo  $-Y-R^6$  em que  $Y$  representa O, S ou NH e  $R^6$  representa um grupo  $-R^7Z$  como definido acima, podem ser preparados fazendo reagir um composto correspondente de fórmula (I) em que  $R^5$  representa um grupo alquilo  $C_2-C_6$  substituído por um grupo hidroxilo com um agente de activação de hidroxilo (tal como cloreto de metanossulfonilo) na presença de uma base (tal como trietilamina), seguido por reacção com um composto de fórmula  $HO-R^7Z$ ,  $HS-R^7Z$  ou  $H_2N-R^7Z$ .

Os compostos de fórmula (I) em que E representa um grupo  $\text{NHC(O)}$  podem ser preparados a partir de um composto de fórmula geral



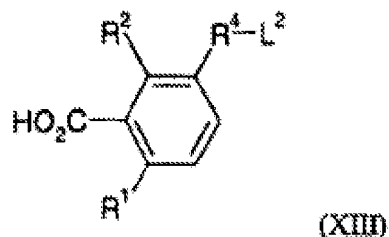
em que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são como definido na fórmula (I) e X representa O, S ou  $\text{NR}^{13}$ , por reacção com adamantimetilamina ou adamantiletilamina, na presença de um agente de acoplamento tal como 1,1'-carbonildiimidazole.

Os compostos de fórmula (I) em que E representa um grupo  $\text{C(O)NH}$  podem ser preparados a partir de um composto de fórmula geral



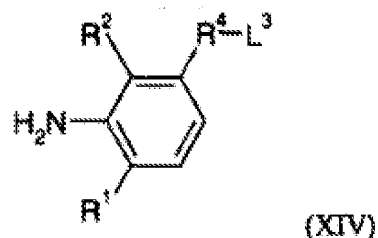
em que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são como definido na fórmula (I) e X representa O, S ou  $\text{NR}^{13}$ , por reacção com cloreto de adamantilacetilo ou cloreto de adamantilpropanoilo na presença de uma base tal como trietilamina.

Os compostos de fórmula (XI) podem ser preparados a partir de um composto de fórmula geral



em que  $L^2$  representa um grupo de saída (tal como um átomo de halogéneo ou grupo trifluorometanossulfonato) e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  são como definido na fórmula (I), com um composto de fórmula (IV) como definido acima, opcionalmente na presença de um sal de prata tal como trifluorometanossulfonato de prata.

Os compostos de fórmula (XII) podem ser preparados a partir de um composto de fórmula geral



em que  $L^3$  representa um grupo de saída (tal como um átomo de halogéneo ou grupo trifluorometanossulfonato) e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  são como definido na fórmula (I), com um composto de fórmula (IV) como definido acima, opcionalmente na presença de um sal de prata tal como trifluorometanossulfonato de prata.

Deve ser entendido que certos compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em outros compostos de fórmula (I). Por exemplo, compostos de fórmula (I) em que  $-Y-R^6$  representa  $-OH$  podem ser convertidos em compostos em que  $Y$  é  $O$  e  $R^6$  é alcoxycarbonilo



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por reacção com um agente de acilação. Além disso, os compostos de fórmula (I) em que X representa NR<sup>13</sup> e R<sup>13</sup> é diferente de hidrogénio, por exemplo, um grupo ciclo-hexilo pode ser preparado fazendo reagir um composto de fórmula (I) em que X representa NH com ciclo-hexanona na presença de um agente redutor tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula (III), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIII) e (XIV) assim como os compostos HO-R<sup>7</sup>Z, HS-R<sup>7</sup>Z e H<sub>2</sub>N-R<sup>7</sup>Z estão comercialmente disponíveis, são bem conhecidos na literatura ou podem ser preparados facilmente utilizando técnicas conhecidas.

Deve ser entendido pelos especialistas da técnica que nos processos acima certos grupos funcionais, tal como grupos hidroxilo, carboxilo, aldeído, carbonilo ou amino, nos reagentes de partida ou compostos intermediários, podem necessitar ser protegidos por grupos de protecção. Assim, a preparação dos compostos de fórmula (I) podem envolver a certa altura a remoção de um ou mais grupos protectores.

A protecção e desprotecção de grupos funcionais é descrita em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2<sup>a</sup> edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Os compostos de fórmula (I) acima podem ser convertidos num seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, de um modo preferido, um sal de adição ácido tal como um cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato,

citrato, oxalato, metanossulfonato ou *p*-toluenossulfonato, ou um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou potássio.

Certos compostos de fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas. Deve ser entendido que a invenção inclui todos os isómeros geométricos e ópticos dos compostos de fórmula (I) e suas misturas incluindo racematos. Tautómeros e misturas destes formam também um aspecto da presente invenção.

Os compostos de fórmula (I) são vantajosos na medida em que possuem actividade farmacológica e possuem utilidade como moduladores da actividade do receptor P2X<sub>7</sub>.

São, deste modo indicados como fármacos para utilização no tratamento ou prevenção de artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase, dermatite alérgica, asma, hiper-resposta das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), bronquite, choque séptico, glomerulonefrite, doença do intestino irritável, doença de Crohn, colite ulcerativa, aterosclerose, crescimento e metástases de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, doença neurodegenerativa, doença de Alzheimer, meningite, osteoporose, lesão de queimadura, doença de coração isquémico, trombose, doença vascular periférica e veias varicosas.

De acordo com o exposto, um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, como anteriormente definido é de utilização em terapia.

Outro aspecto proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente

aceitável, como anteriormente definido na preparação de um medicamento para utilização em terapia.

No contexto da presente especificação, o termo "terapia" inclui também "profilaxia" a menos que existam indicações específicas em contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser entendidos do mesmo modo.

Espera-se que a profilaxia seja particularmente relevante para o tratamento de pessoas que já sofreram um episódio prévio, ou que, de outro modo, sejam consideradas em risco, da doença ou estado em questão. As pessoas em risco de desenvolver uma doença ou estado particular incluem geralmente as que possuem uma história familiar da doença ou estado, ou as que tiverem sido identificadas por teste genético ou rastreio como sendo particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de doença ou estado.

Outro aspecto proporciona um método de efectuar imunossupressão (e. g., no tratamento de artrite reumatóide, doença do intestino irritável, aterosclerose, psoríase, doença pulmonar, e. g., COPD ou bronquite, ou doenças do sistema nervoso central, e. g., doença de Alzheimer ou acidente vascular cerebral), que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável a um doente, como anteriormente definido.

Para as utilizações terapêuticas acima mencionadas a dosagem administrada variará, como é óbvio, com o composto empregue, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença ou estado indicados. Para efectuar imunossupressão, a dosagem

diária do composto de fórmula (I) estará tipicamente no intervalo entre 0,001 mg/kg a 30 mg/kg.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados por si só mas serão geralmente administrados na forma de uma composição farmacêutica em que a fórmula (I) composto/sal/solvato (ingrediente activo) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá, de um modo preferido, de 0,05 a 99% p (percentagem em peso), de um modo mais preferido, de 0,10 a 70% p, ingrediente activo, e, de 1 a 99,95% p, de um modo mais preferido, de 30 a 99,90% p, de um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, sendo todas as percentagens em peso com base na composição total.

Deste modo, outro aspecto proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como anteriormente definido em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Outro aspecto proporciona um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção que compreende misturar um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como anteriormente definido com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

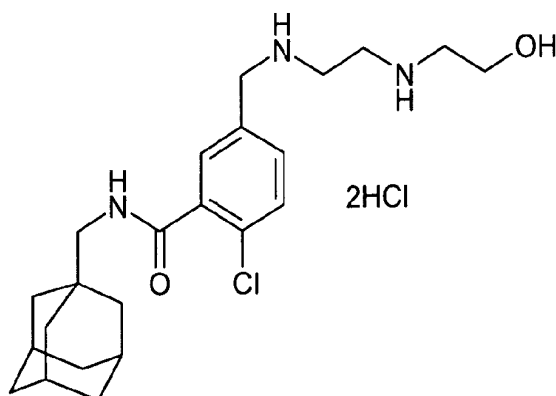
A composição farmacêutica da invenção pode ser administrada topicamente (e. g., ao pulmão e/ou vias respiratórias ou à pele) na forma de soluções, suspensões, aerossóis heptafluoroalcano e

formulações em pó secas; ou sistemicamente, e. g., por administração oral na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos, ou por administração parentérica na forma de soluções ou suspensões, ou por administração subcutânea ou por administração rectal na forma de supositórios ou transdermicamente.

A presente invenção será agora detalhadamente explicada por referência aos seguintes exemplos ilustrativos.

#### **Exemplo 1**

**Dicloridrato de 2-cloro-5-[[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-metil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**



**a) 5-Bromo-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

A uma suspensão de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (5,00 g) em diclorometano (25 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalilo (3,7 mL) e DMF (5 gotas). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 1 h,

depois concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e adicionado gota a gota a uma solução de 1-adamantanemetilamina (3,36 g) e *N,N*-disopropiletilamina (5,55 mL) em diclorometano (20 mL). A solução resultante foi deixada a agitar à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 20 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água, carbonato de potássio aquoso a 10%, hidrogenossulfato de potássio aquoso a 10% e solução salina saturada. A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do subtítulo como um sólido (7,84 g).

MS (APCI +vo) 382/384/386 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (1H, t); 7,63 (1H, dd); 7,57 (1H, m); 7,45 (1H, d), 2,93 (2H, d); 1,94 (3H, s, br); 1,69-1,58 (6H, m); 1,51 (6H, s).

**b) 2-Cloro-5-formil-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

Uma solução de 5-bromo-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (3,25 g, Exemplo 1a) em tetra-hidrofurano (150 mL) foi arrefecida a -78 °C sob uma atmosfera de azoto. Uma solução de 1,4 M de metil-lítio em éter dietílico (6,1 mL) foi adicionada a esta solução ao longo de 2 min. A mistura foi agitada a -78 °C durante 10 min., depois foi adicionada gota a gota uma solução a 1,7 M de *tert*-butil-lítio em pentano (10,0 mL). A mistura foi agitada a -78 °C durante mais de 10 min., depois foi adicionada dimetilformamida (1,0 mL). A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 30 min.,

interrompida com solução aquosa saturada de cloreto de amónio (100 mL) e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do subtítulo como um sólido (2,76 g).

MS (APCI +vo) 332/334 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (1H, s); 8,49 (1H, t); 7,96–7,91 (2H, m); 7,74 (1H, d); 2,96 (2H, d), 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, m); 1,53 (6H, d).

**c) Cloridrato de 2-cloro-5-[[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-metil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

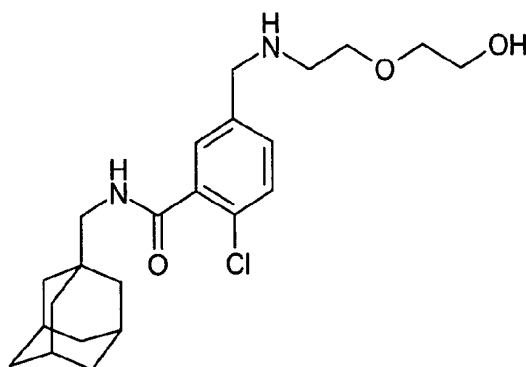
Uma mistura de 2-cloro-5-formil-N-(triciclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,244 g, Exemplo 1b), 2-(2-aminoetilamino)-etanol (0,154 g), ácido p-toluenossulfónico (0,005 g) e tolueno (30 mL) foi sujeita a refluxo em conjunto sob condições de Dean-Stark durante 3 h, arrefecida e concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo. Este foi dissolvido em etanol (30 mL) e arrefecido a 0 °C sob uma atmosfera de azoto. O boro-hidreto de sódio sólido (0,030 g) foi adicionado em porções e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluindo com 7:3:0,3 de diclorometano/metanol/amónia aquosa a 35%) para produzir a base livre. Isto foi dissolvido em metanol (10 mL) e tratado com ácido clorídrico a 4 M em dioxano (4 mL) para produzir um precipitado sólido. Isto foi removido por filtração e lavado com éter dietílico, para produzir o composto do título como um sólido (0,165 g).

MS (APCI +-vo) 420/422 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (1H, t); 7,61-7,57 (3H, m); 5,31 (1H s, br); 4,22 (2H, s, br); 3,68 (2H, s, br); 3,05 (2H, s, br); 2,95 (2H, d); 1,95 (3H, s, br); 1,69-1,59 (6H, m); 1,53 (6H, s, br).

## Exemplo 2

**2-Cloro-5-[3-[(2-hidroxietil)amino]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida, sal acetato**



**a) Éster metílico de ácido (2E)-3-[4-Cloro-3-[[ (triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]fenil]-2-propenóico**

Foram combinados 5-bromo-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (5 g), acrilato de metilo (1,4 mL), trietilamina (2,1 mL), acetato de paládio (0,070 g) e tri-ortotolilfosfina (0,185 g) em N,N-dimetilformamida (20 mL). A mistura foi aquecida num tubo selado sob azoto a 90 °C durante 24 h. Após arrefecimento, a mistura de reacção foi partilhada



entre diclorometano e ácido clorídrico diluído, as fases misturadas foram filtradas através de celite e as fases separadas. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico diluído e solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir o composto do subtítulo como um sólido branco (4,1 g).

MS (APCI +vo) 388/390 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,49 (1H, dd); 7,43 (1H, d); 6,45 (1H, d); 6,24 (1H, t, br); 3,81 (3H, s); 3,19 (2H, d); 2,02 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,59 (6H, d).

**b) Éster metílico de ácido 4-cloro-3-  
[[ (triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]-  
benzenopropanóico**

Foi adicionado ródio a 5% em carbono (0,40 g) a uma solução de éster metílico de ácido (2E)-3-[4-cloro-3-[[ (triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]fenil]-2-propenóico (Exemplo 2a, 2,2 g) em acetato de etilo/diclorometano (4:1) (160mL) e a mistura foi hidrogenada a 3 bar durante 24 h. O catalizador foi removido por filtração e o filtrado concentrado para produzir o composto do subtítulo como um óleo (2,3 g).

MS (APCI +vo) 390/392 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (1H, d); 7,31 (1H, d); 7,20 (1H, dd); 6,26 (1H, t, br); 3,68 (3H, s); 3,17 (2H, d); 2,95 (2H, t); 2,63 (2H, t); 2,02 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,59 (6H, d).

**c)           Ácido           4-cloro-3-[[ (tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil) amino]carbonil]-benzenopropanóico**

Uma solução de hidróxido de sódio (0,475g) em água (30 mL) foi adicionada a uma solução de éster metílico de ácido 4-cloro-3-[[ (tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil) amino]carbonil]-benzenopropanóico (Exemplo 2b, 2,3 g) em metanol (30 mL). Após 5 h a mistura de reacção foi reduzida para metade do volume *in vacuo* e acidificada com ácido clorídrico diluído. Precipitou um sólido branco e foi recolhido por filtração e seco *in vacuo* a 50 °C, para produzir o composto do subtítulo (1,2 g).

MS (APCI +vo) 376/378 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (1H, s); 8,28 (1H, t); 7,37 (1H, d); 7,28 (1H, dd); 7,26 (1H, d); 2,92 (2H, d); 2,82 (2H, t); 2,54 (2H, t); 1,94 (3H, s); 1,63 (6H, q); 1,52 (6H, s).

**d)   2-Cloro-5-(3-hidroxipropil)-N-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

Foram adicionados isobutilcloroformato (0,575 mL) e trietilamina (0,63 mL) a uma solução de ácido 4-cloro-3-[[ (tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil) amino]carbonil]-benzenopropanóico (Exemplo 2c, 1,64 g) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C. Após 1h, os precipitados foram removidos por filtração e o filtrado adicionado em porções a uma solução de boro-hidreto de sódio (0,18 g) em água (10 mL) a 0 °C. Após mais 1 h, a mistura de reacção foi vertida em ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída duas vezes com ácido clorídrico diluído, duas vezes com solução saturada de

hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. A purificação por cromatografia em sílica gel (eluindo com diclorometano/metanol 96:4); produziu o composto do subtítulo como um sólido (1,3 g).

MS (APCI +vo) 362/364 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,5 5 (1H, d); 7,31 (1H, d); 7,19 (1H, dd); 6,28 (1H, s, br); 3,66 (2H, t); 3,17 (2H, d); 2,72 (2H, t); 1,92 (3H, s); 1,88 (2H, quin); 1,68 (6H, q); 1,59 (6H, s); 1,28 (1H, t).

**e) 2-Cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-N-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

Foram adicionados cloreto de etanossulfonilo (1,1 mL) e trietilamina (2 mL) a uma solução de 2-cloro-5-(3-hidroxipropil)-N-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (Exemplo 2d, 2,65 g) em diclorometano a 0 °C. Após 1 h, a mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e extraída uma vez com água, duas vezes com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do subtítulo como um óleo que solidificou lentamente (3,2 g).

MS (APCI +vo) 440/442 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (1H, d); 7,34 (1H, d); 7,20 (1H, dd); 6,32 (1H, t, br); 4,21 (2H, t); 3,18 (2H, d); 3,01 (3H, s); 2,77 (2H, t); 2,09 (2H, quin); 2,01 (3H, s); 1,69 (6H, q); 1,59 (6H, d).

**f) Sal de acetato de 2-cloro-5-[3-[(2-hidroxietil)amino]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

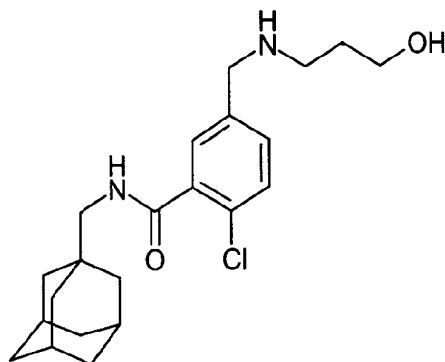
Foi adicionada etanolamina (0,07 mL) a uma suspensão de 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (Exemplo 2e, 0,170 g) em n-butanol (5 mL) e aquecida a 100 °C num tubo selado durante 12 h. No arrefecimento para a temperatura ambiente, a solução foi diluída com acetato de etilo e extraída duas vezes com solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa de fase reversa (eluindo com um gradiente de acetonitrilo em acetato de amónia aquoso a 0,1%/25-95%) produziu o composto do título como o sal acetato (0,070 g).

MS (APCI +vo) 405/407 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (1H, t); 7,36 (1H, d); 7,25 (1H, dd); 7,20 (1H, d); 3,44 (2H, t); 2,92 (2H, d); 2,50-2,65 (6H, m); 1,94 (3H, s); 1,87 (3H, s); 1,74-1,61 (8H, m); 1,52 (6H, s).

### Exemplo 3

Sal cloridrato de 2-cloro-5-[3-[(3-hidroxipropil) amino]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida



Foi adicionado 3-aminopropanol (1 mL) a uma solução de 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-N-(triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,270 g, Exemplo 2e) em tetra-hidrofurano (30 mL) e a solução foi aquecida em refluxo durante 12 h. No arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi diluída com água e extraída três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa de fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrilo/0,1% de acetato de amónia aquoso (25-95%), produziu o composto do título como o sal acetato. O tratamento com ácido clorídrico a 4 M em dioxano produziu o composto do título como o sal cloridrato (0,070 g).

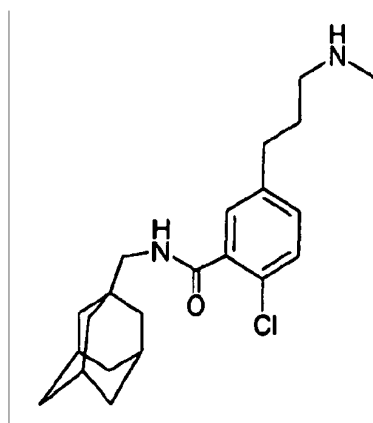
MS (APCI +vo) 419/421 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (2H, s); 8,31 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,30-7,25 (2H, m); 4,74 (1H, t); 3,47 (2H, q); 2,95-2,85

(6H, m); 2,67 (2H, t); 2,00-1,84 (5H, m); 1,76 (2H, quin); 1,63 (6H, q); 1,52 (6H, s).

#### Exemplo 4

Sal de acetato de 2-cloro-5-[3-(metilamino)propil]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida



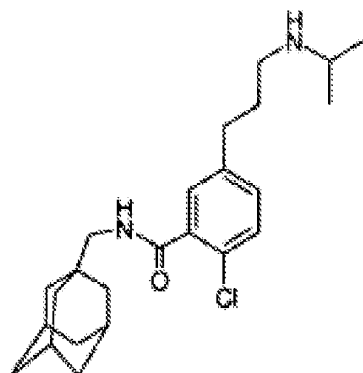
Foi adicionado metilamina (tetra-hidrofurano a 2 M, 8 mL) a 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,250 g, Exemplo 2e) e aquecida num tubo selado a 70 °C durante 18 h. No arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi diluída com acetato de etilo e extraída duas vezes com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa de fase reversa (eluindo com um gradiente de acetonitrilo em 0,1% de acetato de amónia aquoso/25-95%) produziu o composto do título como o sal acetato (0,140 g).

MS (APCI +vo) 375/377 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30 (1H, t); 7,37 (1H, d); 7,24 (1H, dd); 7,21 (1H, d); 2,92 (2H, d); 2,62 (2H, t); 2,53 (2H, t); 2,30 (3H, s); 1,94 (3H, s); 1,86 (3H, s); 1,57-1,77 (8H, m); 1,52 (6H, s).

### Exemplo 5

**Sal cloridrato de 2-cloro-5-[3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**



Foi adicionada isopropilamina (0,5 mL) a uma solução de 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonyl)oxi]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,250 g, Exemplo 2e) em tetra-hidrofurano (20 mL) e aquecido a 70 °C num tubo selado durante 24 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por extração em fase sólida em resina SCX. O produto do título foi isolado como o sal do ácido clorídrico (0,10 g).

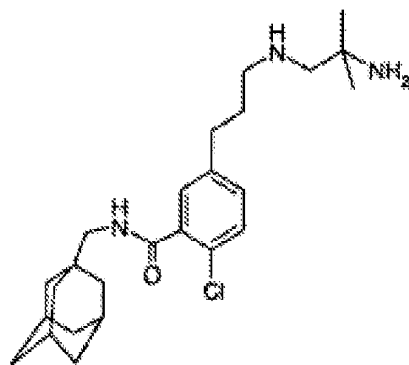
MS (APCI +vo) 403/405 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,67 (2H, s); 8,31 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,30 (1H, dd); 7,26 (1H, d); 3,33-3,22 (1H, m); 2,93 (2H, d);

2,87 (2H, s); 2,69 (2H, t); 1,86-1,95 (5H, m); 1,63 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,22 (6H, d).

#### Exemplo 6

Sal cloridrato de 5-[3-[(2-amino-2-metilpropil)amino]propil]-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida



Foi adicionada 2-metil-1,2-propanediamina (0,12 mL) a uma solução de 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,250 g, Exemplo 2e) em tetra-hidrofurano (4 mL) e aquecida a 60 °C num tubo selado durante 12h. No arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etilo e extraída duas vezes com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa de fase reversa (eluindo com um gradiente de acetonitrilo em 0,1% acetato de amónia aquoso/25-95%) produziu o composto do título como o sal acetato. O tratamento com ácido



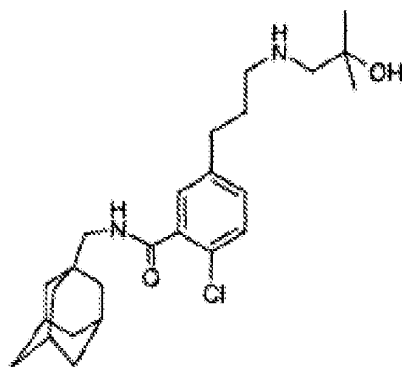
clorídrico a 4 M em dioxano produziu o composto do título como o sal dicloridrato (0,045 g).

MS (APCI +vo) 432/434 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (2H, m); 8,60 (3H, m); 8,32 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,31 (1H, d); 7,27 (1H, s); 3,20 (2H, s); 2,92 (4H, d); 2,71 (2H, t); 2,01 (2H, quin); 1,94 (3H, s); 1,63 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,39 (6H, s).

### Exemplo 7

Sal de acetato de 2-cloro-5-[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida



2-Hidroxi-2-metil-1-propilamina [preparada de acordo com *Journal American Chemical Society* (1941), 63, p1034] (0,25 mL) foi adicionada a uma solução de 2-cloro-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,250 g, Exemplo 2 e) em butan-1-ol (8 mL) e aquecida a 100 °C num tubo selado durante 24 h. No arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de

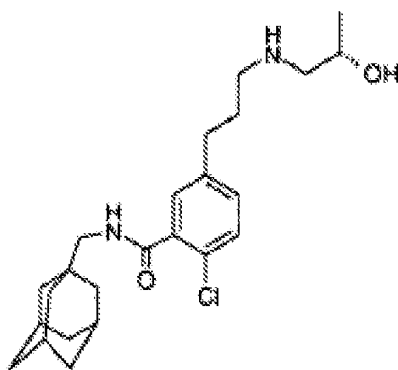
etilo e extraída duas vezes com solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por extracção em fase sólida em resina SCX e HPLC preparativa de fase reversa (eluindo com um gradiente de acetonitrilo em 0,1% de acetato de amónia aquoso/25-95%) para produzir o composto do título como o sal acetato (0,160 g).

MS (APCI+vo) 433/435 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (1H, t); 7,36 (1H, d); 7,26 (1H, d); 7,21 (1H, s); 2,92 (2H, d); 2,63 (2H, t); 2,55 (2H, t); 2,40 (2H, s); 1,94 (3H, s); 1,88 (3H, s); 1,80-1,58 (8H, m); 1,52 (6H, s); 1,08 (6H, s).

#### Exemplo 8'

Sal cloridrato de (S)-2-cloro-5-[3-[(2-hidroxipropil)amino]propil]-N-(triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,



**a) 2-Cloro-5-iodo-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,**

Ácido 2-cloro-5-iodobenzóico (10,0 g) foi suspenso em diclorometano (160 mL), depois foi adicionado cloreto de oxalilo (4,0 mL) seguido por *N,N*-dimetilformamida (40 µL). Após 24 h o solvente foi evaporado para produzir um sólido branco, que foi redissolvido em diclorometano (160 mL). Foi adicionada trietilamina (14,8 mL) seguida por adamantilmetilamina (6,9 mL) com arrefecimento para manter a temperatura abaixo de 30 °C. A mistura turva resultante foi agitada durante 1 h, depois evaporada para produzir um sólido amarelo pálido. Isto foi agitado numa mistura de acetato de etilo (400 mL) e ácido clorídrico a 2 M (300 mL) até ter dissolvido o sólido para produzir 2 fases límpidas. A fase orgânica (superior) foi separada e lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2 M (300 mL), depois seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada num sólido amarelo. O sólido foi suspenso em *iso*-hexano (100 mL), depois filtrado e lavado com mais *iso*-hexano (40 mL). O sólido branco resultante foi seco em estufa de vácuo a 40 °C (14,0 g).

MS (APCI +vo) 430/432 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (1H, d); 7,66 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,17 (1H, s, br); 3,17 (2H, d); 2,01 (3H, s); 1,69 (6H, q); 1,58 (6H, d).

**b) 2-Cloro-5-(3-oxopropil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida**

Foram	colocados	num	frasco	2-cloro-5-iodo- <i>N</i> -(triciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dec-1-ilmetil)-benzamida	(5,00	g,
-------	-----------	-----	--------	--	-------	----

Exemplo 8'a), cloreto de tetrabutílamónio (3,40g) e hidrogeniocarbonato de sódio (2,44 g). Foram adicionados Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0533 g), tolueno (50 mL) e álcool alílico (1,01 mL) para produzir uma mistura castanho pálido que foi aquecida a 80 °C durante 5 h. A mistura castanho escura resultante foi arrefecida até o ambiente e depois filtrada para remover os resíduos sólidos. Estes foram lavados com mais tolueno (2 x 50 mL) e os extractos combinados de tolueno foram depois lavados com água (100 mL), secos sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados num sólido castanho claro (3,82 g).

MS (APCI +vo) 360/362 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,81 (1H, s), 7,56 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,28 (1H, s, br); 3,18 (2H, d); 2,96 (2H, t); 2,81 (2H, t); 2,01 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,58 (6H, s).

**c) sal cloridrato de (S)-2-cloro-5-[3-[(2-hidroxipropil)amino]propil]-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,**

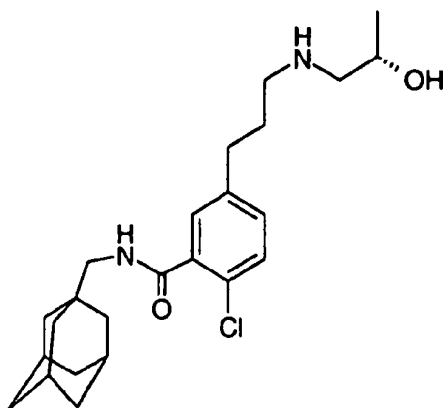
Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,6 g) a uma solução de 2-cloro-5-(3-oxopropil)-N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (0,5 g, Exemplo 8'b) e (S)-2-hidroxipropilamina (0,31 g) em diclorometano (5 mL). Após 24 h a mistura de reacção bruta foi purificada por cromatografia flash (eluindo com 5-20% de metanol em diclorometano + amónia a 1%) e o sal cloridrato precipitou a partir de éter/metanol 19:1, para produzir o composto do título como um sólido branco (0,19 g).

MS (APCI +vo) 419/421 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,70-8,40 (2H, d, br); 8,30 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,28 (1H, dd); 7,24 (1H, d); 5,32 (1H, d); 3,97-3,90 (1H, m); 3,00-2,85 (5H, m); 2,75 (1H, t); 2,65 (2H, t); 2,00-1,90 (5H, m); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,09 (3H, d).

### Exemplo 8

Sal cloridrato de 2-cloro-5-[3-[(3-hidroxi-propil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,



Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (4,10 g) a uma solução de 2-cloro-5-(3-oxopropil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida (3,46 g, Exemplo 8'b) e 3-aminopropanol (1,73 mL) em diclorometano (200 mL). Após 24 h, a mistura de reacção bruta foi purificada por cromatografia flash (eluindo com 5-20% de metanol/diclorometano + 1% de amónia) e o sal cloridrato precipitou a partir de éter/metanol 19:1, para produzir o composto do título como um sólido branco (1,60 g).

MS (APCI +vo) 419/421 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,67 (2H, s); 8,31 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,30-7,25 (2H, m); 4,74 (1H, t); 3,47 (2H, q); 2,95-2,85 (6H, m); 2,67 (2H, t); 2,00-1,84 (5H, m); 1,76 (2H, quin); 1,63 (6H, q); 1,52 (6H, s).

### **Análise Farmacológica**

Certos compostos tal como trifosfato de benzoilbenzoiladenosina (bbATP) são conhecidos por serem agonistas do receptor  $\text{P2X}_7$ , levando à formação de poros na membrana plasmática (*Drug Development Research* (1996), 37(3), p. 126). Consequentemente, quando o receptor é activado utilizando bbATP na presença de brometo de etídeo (um sonda fluorescente de ADN), é observado um aumento na fluorescência do brometo de etídeo intracelular ligado ao ADN. O aumento na fluorescência pode ser utilizado como uma medida da activação do receptor  $\text{P2X}_7$  e, deste modo, para quantificar o feito de um composto no receptor  $\text{P2X}_7$ .

Desta forma, cada um dos compostos dos títulos dos Exemplos foi testado para a actividade de antagonista no receptor  $\text{P2X}_7$ . Assim, o teste foi realizado em placas de microtitulação de 96 poços de fundo plano, sendo os poços preenchidos com 250  $\mu\text{L}$  de solução de teste compreendendo 200  $\mu\text{L}$  de uma suspensão de células THP-1 ( $2,5 \times 10^6$  células/mL) contendo  $10^{-4}$  M de brometo de etídeo, 25  $\mu\text{L}$  de uma solução tampão com potássio elevado contendo  $10^{-5}$  M bbATP, e 25  $\mu\text{L}$  da solução tampão com potássio elevado contendo  $3 \times 10^{-5}$  M de composto de teste. A placa foi coberta com uma película de plástico e incubada a 37 °C durante uma hora. A placa foi então lida num leitor de fluorescência de placas Perkin-Elmer, excitação 520 nm, emissão 595 nm, largura

de fenda: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para objectivos de comparação, bbATP (um agonista do receptor P2X<sub>7</sub>) e 5-fosfato de piridoxal (um antagonista do receptor P2X<sub>7</sub>) foram utilizados separadamente no teste como controlos. A partir das leituras obtidas, foi calculado um número de pIC<sub>50</sub> para cada composto de teste, sendo este número o logaritmo negativo da concentração do composto de teste necessário para reduzir a actividade de agonista de bbATP em 50%. Cada um dos compostos dos Exemplos demonstrou actividade antagonista, possuindo um número de PIC<sub>50</sub> > 5,0.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2007

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composto que é seleccionado de:

2-Cloro-5-[[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,  
2-Cloro-5-[3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,  
2-Cloro-5-[3-[(3-hidroxi-propil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,  
2-Cloro-5-[3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,  
2-Cloro-5-[3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida,  
5-[3-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]propil]-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida, e  
2-Cloro-5-[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[3-[(3-hidroxi-propil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.



5. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 5-[3-[(2-amino-2-metilpropil)amino]propil]-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 2-cloro-5-[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilmetil)-benzamida.
9. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
10. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, que compreende a mistura de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
11. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na preparação de um medicamento para utilização em terapia.

12. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de artrite reumatóide.
13. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica.
14. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de osteoartrite.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2007