



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101998900709703
Data Deposito	13/10/1998
Data Pubblicazione	13/04/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI BASICI DI BENZ(E)ISOINDOL-1-ONI E PIRROLO(3, 4-C) CHINOLIN-1-ONI AD ATTIVITA' 5HT3 ANTAGONISTA, LORO PREPARAZIONE ED APPLICAZIONE TERAPEUTICA.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

**"~~NUOVI~~ DERIVATI BASICI DI BENZ[e]ISOINDOL-1-ONI E
PIRROLO[3,4-c]CHINOLIN-1-ONI AD ATTIVITA' 5-HT₂
ANTAGONISTA. LORO PREPARAZIONE ED APPLICAZIONE
TERAPEUTICA"**

TO 98A 000871

di: Rotta Research Laboratorium S.p.A.,
nazionalità italiana, Via Valosa di Sopra 7/9
20052 Monza (Milano)

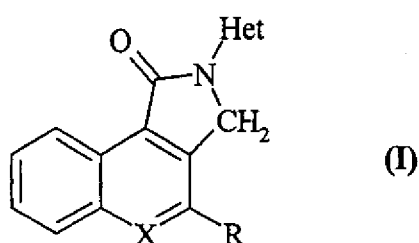
Inventori designati: Francesco Makovec, Andrea Cappelli, Maurizio
Anzini, Salvatore Vomero e Lucio Rovati

Depositata il: 13 Ottobre 1998

MACCHETTI & PERANI S.p.A.

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto ~~nuovi~~ derivati basici di benz[e]isoindol-1-
oni e pirrol[3,4-c]chinolin-1-oni che possono essere rappresentati dalla
formula generale (I) sotto indicata:



ed in cui:

- X è CH oppure N
- R è H, Cl, oppure OR₁ dove R₁ è H oppure un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio;
- Het è il gruppo 3-endotropil (cioè 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il) oppure il gruppo 3-chinuclidil (cioè 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il).

I composti della presente invenzione dimostrano di essere degli antagonisti potenti e selettivi del recettore serotoninergico 5-HT₃ e possono quindi essere usati con vantaggio nella terapia di diverse malattie nell'uomo; ad esempio come antiemetici, specialmente nel vomito associato a chemioterapia antitumorale, così come in diverse patologie del Sistema Nervoso Centrale, quali ad esempio ansietà, depressione, schizofrenia, psicosi, malattia di Alzheimer e demenza senile, nonché come antitussivi. Essendo inoltre noto che la serotonina è implicata anche nella regolazione della peristalsi del tratto gastrointestinale, i composti oggetto dell'invenzione possono anche essere impiegati vantaggiosamente come agenti procinetici in varie patologie legate a

ipomotilità del tratto gastrointestinale, quali ad esempio dispepsia non ulcerosa, esofagite da reflusso e nella sindrome del colon irritabile.

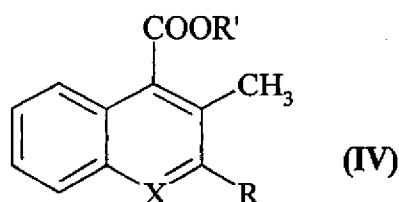
In aggiunta ai composti già attualmente usati in terapia come antiemetici, quali granisetron ed ondasetron, numerose pubblicazioni e brevetti descrivono nuovi composti ad attività 5-HT₃ antagonista. Così ad esempio il brevetto USA 5200413 descrive delle N-azabicciclo-indol-1-carbossamidi ad attività 5-HT antagonista; il brevetto USA 5260303 descrive delle azaciclo-imidazopiridine ad attività 5-HT₃ antagonista; il brevetto USA 5280028 descrive dei derivati benzimidazolici attivi come 5-HT₃ antagonisti e 5-HT₄ antagonisti; il brevetto USA 5399562 descrive dei derivati indolonici sostituiti, con gruppi quali l'endotropilico e chinuclidilico. Recentemente sono stati anche descritti dei derivati tropil-azaindolici ad attività mista 5-HT₃ e sigma-oppioide antagonista dotati di attività antitussiva (WO 04742-A-1995); dei derivati 1-eteroaril-4-alchil-4-amminopiperidinici che superano facilmente la barriera emato-encefalica [EP-647639-A (1995)], dei derivati tetraidrobenzimidazolici ad attività mista anti 5-HT₃ e H₃ istaminica [WO 9509168-A (1995)] e dei derivati imidazol-4-il-piperidinici ad attività mista anti 5-HT₃ e 5-HT₄ (EP-646583-A (1995)). Tutte queste ricerche dimostrano come vi sia una forte richiesta terapeutica per trovare nuovi farmaci ad attività 5-HT₃ antagonista sempre più potenti, selettivi e meglio tollerati. In accordo con tale necessità, l'oggetto della presente invenzione è quello di mettere a disposizione della terapia nuovi farmaci dotati di una potente e selettiva attività 5-HT₃ antagonista per il trattamento di tutte quelle forme patologiche sia centrali che periferiche dovute ad un cattivo funzionamento del sistema recettoriale serotoninergico di tipo 5-HT₃. Forme farmaceutiche dei composti oggetto dell'invenzione possono essere

preparate secondo tecniche convenzionali come ad esempio compresse, capsule, sospensioni, soluzioni, suppositori o cerotti e possono essere somministrate per via orale, parenterale, rettale o transdermica od altre forme adeguate per ottenere l'effetto terapeutico, come ad esempio preparazioni solide per uso orale ad azione protratta che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

L'ingrediente attivo viene somministrato al paziente di norma con una dose di riferimento variabile da 0,001 a 1 mg/kg di peso corporeo per dose. Per la somministrazione per via parenterale è preferibile l'impiego di un sale idrosolubile dei composti in oggetto come il cloridrato oppure un altro sale non tossico e farmaceuticamente accettabile. Come ingredienti inattivi si possono usare sostanze comunemente impiegate in tecnica farmaceutica come eccipienti, leganti, aromatizzanti, disaggreganti, coloranti, umettanti ecc.

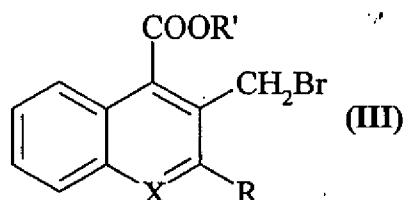
Il procedimento per la preparazione dei derivati oggetto dell'invenzione consiste in una serie di reazioni che comprende:

a) far reagire gli esteri di formula (IV)



preparati secondo quanto descritto da Mayer et al (Berichte 1922, 55, 1835-1861), in cui X ed R hanno il significato sopra riportato, mentre R' può essere metile oppure etile, con la N-bromosuccinimide in presenza di perossido di benzoile, in un solvente organico come ad esempio il tetracloruro di carbonio, ad una temperatura compresa tra quella ambiente e quella di riflusso del

solvente, per un tempo compreso tra le 1 e 8 h, a dare i corrispondenti 2-bromometil derivati di formula III (vedi lo schema 1 di sintesi, passaggio 1);
b) far reagire i bromo derivati di formula III



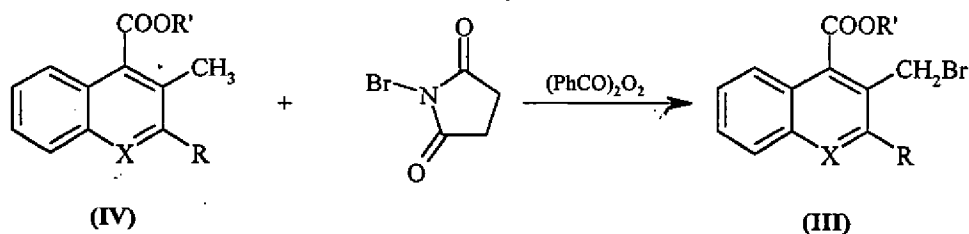
con una quantità stechiometrica di un'ammina eterociclica di formula (II)



in cui Het è il gruppo 3-endotropil, cioè il 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il, in presenza di una base terziaria inerte che funzioni come accettore protonico, oppure con un eccesso dell'ammina (II), alla temperatura di riflusso di un solvente anidro, preferibilmente toluene, per un tempo compreso tra 1 e 24 h, a dare i corrispondenti derivati ammidici di formula (I) secondo lo schema 1 di sintesi, passaggio 2. I composti di formula (I) in cui R è OH si preparano per idrolisi acida a caldo dei corrispondenti derivati eterei.

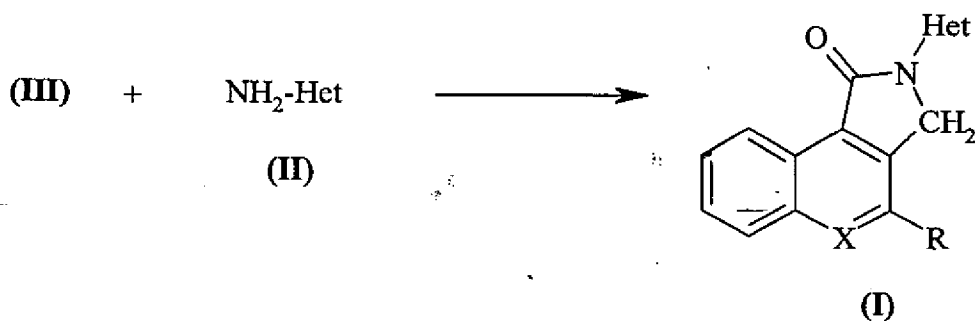
Schema di sintesi 1

Passaggio 1



Passaggio 2

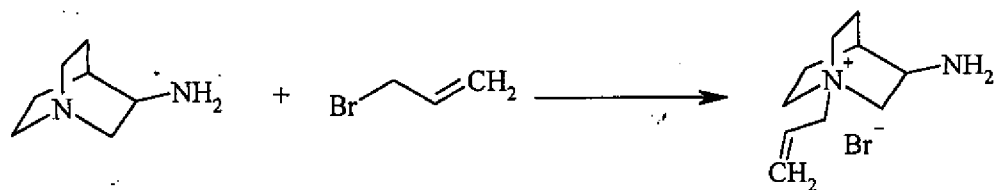
dove Het è il gruppo 3-endotropil (8-CH₃-8-azabicyclo[3.2.1.]ott-3-il)



Il procedimento per la preparazione dei derivati oggetto dell'invenzione in cui Het è il gruppo 3-chinuclidil (cioè 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il) consiste in una serie di reazioni illustrate dallo schema di sintesi 2 che comprende: proteggere l'azoto endociclico terziario della 3-amminochinuclidina mediante alchilazione con bromuro di allile; far reagire l'intermedio quaternizzato (VI), non isolato con l'opportuno bromo derivato di formula (III) indicato in schema 1, a dare il sale ammonico quaternario del composto ciclizzato (V), a sua volta non isolato; deproteggere con n-dipropilamina a caldo in dimetilformamide ed in presenza di una quantità catalitica di Pd(PPh₃)₂Cl₂, a dare i derivati ammidici di formula (I) secondo lo schema 2 di sintesi, passaggio 3, in cui Het è il gruppo 3-chinuclidil e X ed R hanno il significato precedentemente riportato.

Schema di Sintesi 2

Passaggio 1

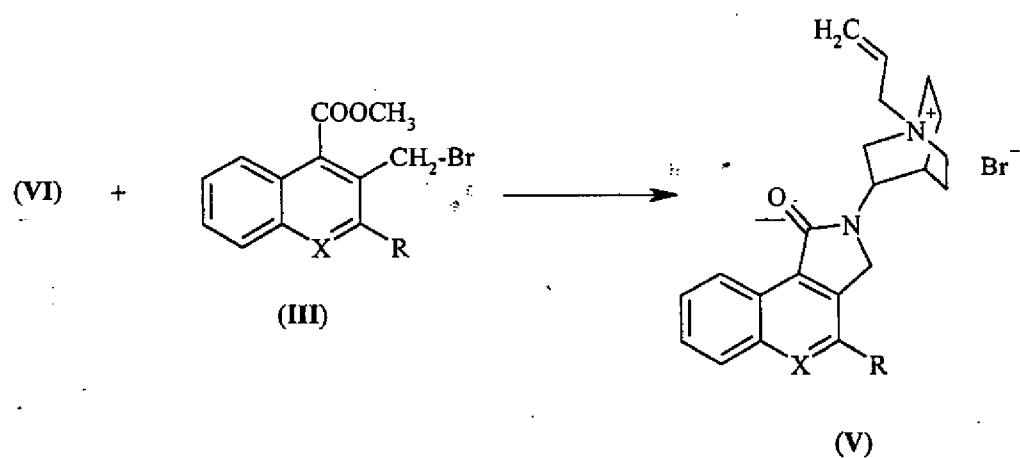


3-NH₂-chinuclidina

Allile Bromuro

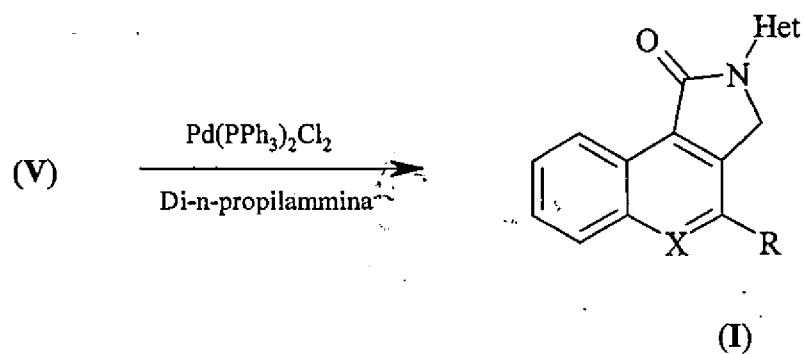
(VI) (non isolato)

Passaggio 2



(non isolato)

Passaggio 3



dove Het è il gruppo 3-chinuclidil (cioè 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il)

I seguenti esempi vengono qui di seguito riportati per meglio illustrare l'invenzione.

Esempio 1

***endo*-2-[8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]-ott-3-il]-2,3-diidro-1*H*-benz[e]isoindol-1-one (Composto 1 di tabella 1)**

Una miscela costituita da g 10 (51 mmol) di 2-metil-1-naftalen carbossilato di metile, g 9.9 (55.6 mmol) di N-bromosuccinimide e g 1.5 di perossido di benzoile (6.2 mmol) in 300 ml di CCl₄ viene scaldata a riflusso per 2 h. Si evapora il solvente, si riprende con la minima quantità di CCl₄, si filtra via la succinimide ed il filtrato viene evaporato a pressione ridotta per dare g 15 di olio giallino che viene utilizzato tal quale per la reazione successiva (l'¹NMR indica che tale olio è costituito dall'85-95% di 2-bromometil-1-naftalencarbossilato di metile). Una miscela di g 15 di tale olio con g 25.9 (185 mmol) di *endo*-3-amminotropano in 500 ml di toluene viene scaldata a riflusso per 8 h, allontanando azeotropicamente il metanolo che si sviluppa nel corso della reazione. Si evapora il solvente a pressione ridotta, si riprende il residuo con CHCl₃, si lava con acqua e poi con una soluzione satura di NaCl si anidrifica e si evapora a pressione ridotta. Il residuo oleoso, trattato con esano-etile acetato, friabilizza per riposo. Si ricristallizza da etile acetato, ottenendo 8.5 g. Resa 54.5%. Punto di fusione 174-175°C. ¹H NMR (CDCl₃): 1.54-1.61 (m, 4H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.25-2.60 (m, 5H), 3.28 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.47-7.67 (m, 3H), 7.90 (d, J=7.6, 1H), 7.97 (d, J=8.3, 1H), 9.24 (d, J=8.4, 1H).

Esempio 2

***endo*-2-[8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]-ott-3-il]-2,3-diidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]chinolin-1-one (Composto 2 di tabella 1)**

Si procede analogamente a quanto descritto nell'esempio 1, utilizzando al posto del 2-metil-1-naftalen carbossilato di metile il 3-metil-4-chinolin carbossilato di etile. Dopo reazione con N-bromosuccinimide ed in presenza di perossido di benzoile si ottiene il corrispondente 3-bromometil-4-chinolin carbossilato di etile, un olio denso giallo arancio, che viene fatto reagire con un eccesso di endo-3-amminotropano in toluene a refluxo per 8 h. Alla fine il residuo oleoso ottenuto viene friabilizzato e cristallizzato da una miscela *n*-esano-etile acetato. Resa complessiva 38%. Punto di fusione 153-154°C. ¹H NMR (CDCl₃): 1.50-1.65 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 5H), 2.42-2.59 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.61-7.79 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.4, 1H), 9.05 (m, 2H). MS: m/z 307 (M⁺, 22).

Esempio 3

***endo*-2-[8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]-ott-3-il]-2,3-diidro-4-cloro-1H-pirrolo[3,4-c]chinolin-1-one (Composto 3 di tabella 1)**

Tale composto è stato sintetizzato seguendo la medesima procedura utilizzata per la sintesi del composto 1, utilizzando 8.7 g (35 mmoli) di 2-cloro-3-metil-4-chinolin carbossilato di etile al posto del 2-metil-1-naftalen carbossilato di metile e rispettando la stechiometria precedentemente descritta. Si sono ottenuti 7.2 g di Composto 3 (resa 60%). La ricristallizzazione da *n*-esano-acetato di etile consente di ottenere un prodotto puro che fonde a 169-171°C. ¹H NMR (CDCl₃): 1.47-1.66 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 5H), 2.45-2.60 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 7.64-7.83 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.3, 1H), 9.04 (d, J=8.6, 1H). MS: m/z 341 (M⁺, 16).

Esempio 4

***endo*-2-[8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]-ott-3-il]-2,3-diidro-4-propossi-1H-**

pirrolo[3,4-c]chinolin-1-one (Composto 4 di tabella 1)

Tale composto è stato sintetizzato seguendo la medesima procedura utilizzata per la sintesi del composto 1 utilizzando 2.6 g (9.5 mmoli) di 2-propossi-3-metil-4-chinolin carbossilato di etile al posto del 2-metil-1-naftalen carbossilato di metile e rispettando la stechiometria precedentemente descritta. Sono stati ottenuti 1.5 g di Composto 4 (Resa 43%). Dopo cristallizzazione da *n*-esano-acetato di etile si ottiene un composto puro, sotto forma di aghi incolori, che fonde a 170-171°C. ¹H NMR (CDCl₃): 1.08 (t, J=7.4, 3H), 1.48-1.67 (m, 4H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 5H), 2.43-2.58 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.50-4.73 (m, 3H), 7.48 (t, J=7.4, 1H), 7.65 (t, J=8.1, 1H), 7.90 (d, J=8.3, 1H), 8.93 (d, J=9.0, 1H).

Esempio 5***endo*-2-[8-Metil-8-azabibciclo[3.2.1]-ott-3-il]-2,3-diidro-4-idrossi-1*H*-pirrolo[3,4-c]chinolin-1-one (Composto 5 di tabella 1)**

8 g (24.9 mmoli) del composto 3 sono stati disciolti in 1 litro di HCl 1N e riscaldati sotto agitazione ad 80°C per 4 h. La miscela di reazione è stata quindi raffreddata a 0°C, portata a pH 9 con NaOH 5N ed estratta con cloroformio. Gli estratti organici sono stati anidrificati con solfato di sodio anidro, filtrati ed evaporati a pressione ridotta per dare 7 g del Composto 5 (resa 88%). Per cristallizzazione da acetato di etile si ottiene un composto puro che fonde a 245-246°C. ¹H NMR (CDCl₃): 1.46-1.61 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 5H), 2.43-2.58 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.84 (d, J=8.2, 1H), 10.63 (br s, 1H). MS: m/z 323 (M⁺, 28).

Esempio 6**(R,S)-2-[1-azabibciclo[2.2.2]-ott-3-il]-2,3-diidro-1*H*-benz[e]isoindol-1-one**

(Composto 6 di tabella 1)

Una sospensione di 11.2 g (56 mmoli) di 3-amminochinuclidina dicloridrato, 22 g (207 mmoli) di Na_2CO_3 anidro e 300 ml di etanolo viene scaldata a riflusso in atmosfera inerte sotto vigorosa agitazione per 1 h e poi fatta raffreddare fino a temperatura ambiente ed addizionata di 4.8 ml (55 mmoli) di bromuro di allile. La reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 min, quindi scaldata a riflusso per 1 h ed infine addizionata di 14.6 g (50 mmoli) di 2-bromometil-1-naftalencarbossilato di metile (preparato secondo quanto descritto nella procedura di sintesi dell'esempio 1) disciolto nella minima quantità di etanolo. La miscela risultante viene scaldata a riflusso per 12 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si riprende il residuo con 500 ml di dimetilformamide. Il solido indisciolti viene filtrato via ed il filtrato viene addizionato di 40 ml (292 mmoli) di dipropilammina e di 0.5 g (0.71 mmoli) di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. La miscela risultante viene scaldata a 100°C per circa 30 min sotto atmosfera inerte di azoto quindi versata su acqua e ghiaccio ed estratta con CHCl_3 . Gli estratti vengono lavati a fondo con acqua, anidrificati su solfato di sodio ed evaporati a pressione ridotta. Il residuo semisolido che si ottiene solidifica per ripetuti lavaggi con etere etilico. Si ottengono così 5.1 g di Composto 6 puro, solido microcristallino. Resa 34%. Punto di fusione $138-141^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.59-1.96 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.89-3.18 (m, 5H), 3.41 (m, 1H), 4.48 (t, $J=8.3$, 1H), 4.64 (m, 2H), 7.49-7.68 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.1$, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$, 1H), 9.20 (d, $J=8.3$, 1H).

Esempio 7

(S) -2-[1-azabicyclo[2.2.2]-ott-3-il]-2,3-diidro-1*H*-benz[e]isoindol-1-one

(Composto 7 di tabella 1)

Seguendo la procedura sopra riportata per il Composto 6 ed utilizzando la (S)-3-amminochinuclidina dicloridrato al posto della (R,S)-3-amminochinuclidina dicloridrato si è preparato l'enantiomero (S) del Composto 6. Resa 32%. Punto di fusione 152-154°C.

Esempio 8

(R) -2-[1-azabicyclo[2.2.2]-ott-3-il]-2,3-diidro-1H-benz[e]isoindol-1-one
(Composto 8 di tabella 1)

Seguendo la procedura sopra riportata per il Composto 6 ed utilizzando la (R)-3-amminochinuclidina dicloridrato al posto della (R,S)-3-amminochinuclidina dicloridrato si è preparato l'enantiomero (R) del Composto 6. Resa 35%. Punto di fusione 155-157°C.

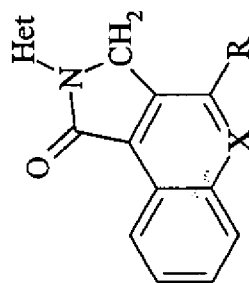
Esempio 9

(R,S) -2-[1-azabicyclo[2.2.2]-ott-3-il]-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,4-c]chinolin-1-one (Composto 9 di tabella 1)

Si procede analogamente a quanto descritto per la preparazione del Composto 6 ed utilizzando il 3-bromometil-4-chinolin carbossilato di etile al posto di 2-bromometil-1-naftalencarbossilato di metile. Alla fine il residuo oleoso ottenuto viene friabilizzato con n-esano a dare un solido amorfo, senza punto di fusione definito. Analisi calcolata per $C_{18}H_{19}N_3O$: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32. Trovato: C, 73.98; H, 6.66; N, 13.99.

Nella seguente Tabella 1 vengono riportati alcuni derivati di formula (I), ottenuti secondo l'invenzione, con alcune caratteristiche chimico-fisiche che li identificano, senza che per questo essi limitino in alcun modo lo spirito e lo scopo dell'invenzione stessa.

Tabella 1: Composti di formula (I)



Composti	X	Het	R	Formula	Punto di fusione	Solvente di cristallizzazione
1	CH	3-endo-tropil ⁽¹⁾	H	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	174-175°C	etile acetato
2	N	3-endo-tropil	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O	153-154°C	n-esano-etile acetato
3	N	3-endo-tropil	Cl	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O	169-171°C	n-esano-etile acetato
4	N	3-endo-tropil	OC ₃ H ₇	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	170-171°C	n-esano-etile acetato
5	N	3-endo-tropil	OH	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	245-246°C	etile acetato
6 (R,S)	CH	3-chinuclidil ⁽²⁾	H	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	153-154°C	n-esano-etere etilico
7 (S)	CH	3-chinuclidil	H	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	152-154°C	n-esano-etere etilico
8 (R)	CH	3-chinuclidil	H	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	155-157°C	n-esano-etere etilico
9	N	3-chinuclidil	H	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	amorfo	-

(1): 3-tropil = 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il

(2): 3-chinuclidil = 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il

DESCRIZIONE DELL'ATTIVITA' FARMACOLOGICA

Per valutare l'affinità dei composti oggetto dell'invenzione verso i differenti sottotipi recettoriali serotoninergici si sono utilizzati il [3H]-BRL43694 (granisetron) come ligando marcato per lo studio sui recettori 5-HT₃, la [3H]-paroxetina per lo studio del sito di uptake della serotonina, la [3H]-ketanserina per lo studio dei recettori 5-HT₂ ed il [3H]-8-OH DPAT per lo studio dei recettori 5HT-1A.

a) Affinità per i recettori 5-HT₃

Si è seguito il metodo di Nelson et al. (Biochem. Pharmacol. 1989, 38, 1693-95) con leggere modifiche. Si sono utilizzati corteccia di ratto ed ippocampo in modo da ottenere un pellet avente una concentrazione finale di 20 mg di tessuto/campione. Attività specifica del tracciante: 81 Ci/mmqole; tempo d'incubazione: 30 min; temperatura d'incubazione: 25°C. Binding specifico: 70% del totale; K_d = 0.6 x 10⁻⁹ M.

b) Affinità per il sito di uptake della serotonina

Si è seguito il metodo di Plenge et al. (Eur. J. Pharmacol., 1990, 189, 129-134) con leggere modifiche. Si è utilizzato il cervello intero di ratto in modo da ottenere un pellet avente una concentrazione finale di 2 mg di tessuto/campione. Attività specifica del tracciante: 29.7 Ci/mmqole; tempo d'incubazione: 60 min; temperatura d'incubazione: 25°C. Binding specifico: 75% del totale; K_d = 0.09 x 10⁻⁹ M.

c) Affinità per i recettori 5-HT₂

Si è seguito il metodo di Leysen et al. (Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301-314) con leggere modifiche. Si è utilizzato la corteccia prefrontale di ratto in modo da ottenere un pellet avente una concentrazione finale di 8 mg di

MACUBACCO & PERANI S.p.A.

tessuto/campione. Attività specifica del tracciante: 80.9 Ci/mmqole; tempo d'incubazione: 20 min; temperatura d'incubazione: 37°C. Binding specifico: 90% del totale; $K_d = 0.5 \times 10^{-9}$ M.

d) Affinità per i recettori 5-HT_{1A}

Si è seguito il metodo di Hall et al. (J. Neurochem. 1985, 44, 1685-1696) con leggere modifiche. Si è utilizzato l'ippocampo di ratto in modo da ottenere un pellet avente una concentrazione finale di 4 mg di tessuto/campione. Attività specifica del tracciante: 137 Ci/mmqole; tempo d'incubazione: 10 min; temperatura d'incubazione: 37°C. Binding specifico: 80% del totale; $K_d = 2.3 \times 10^{-9}$ M.

Dai dati riportati in Tabella 2 si evince come molti dei composti oggetto dell'invenzione sono dei potenti antagonisti del sottotipo recettoriale 5-HT₃. Ad esempio il Composto 7 ha un'affinità sub-nanomolare per il recettore 5-HT₃ ed è risultato il più attivo di tutti i composti saggiati. I composti oggetto dell'invenzione hanno dimostrato inoltre di possedere un'alta selettività per questo recettore in quanto sono risultati essere assai poco attivi o inattivi sugli altri sottotipi recettoriali testati. E' interessante anche notare come solo piccole variazioni strutturali dei composti oggetto dell'invenzione provochino una significativa perdita di affinità per il recettore 5HT₃. Così ad esempio il Composto 10, cioè l'analogo 3-esotropil derivato del corrispondente 3-endotropil (Composto 1), e qui riportato a solo scopo comparativo, è risultato essere di quasi 2 ordini di grandezza logaritmica meno attivo del Composto 1; parimenti il Composto 11, anch'esso riportato a scopo comparativo, cioè l'endo-2-[8-metil-8-azabibciclo[3.2.1]ott-3-il]-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,4-b]chinolin-1-one, che presenta una fusione policiclica di tipo "lineare", e che è l'analogo

pirrolo-chinolinico del Composto 2, è risultato essere circa 60 volte meno attivo di quest'ultimo, in cui la fusione policiclica avviene sulla faccia "e" ed è quindi di tipo angolare.

Attività in vivo

La potente attività 5-HT₃ antagonista esplicita in vitro da parte dei composti oggetto dell'invenzione è stata confermata in vivo nel ratto nel test del riflesso bradicardico secondo Bezold-Jarisch (Paintal, Physiol. Rev. 1973, 53, 159). La serotonina iniettata i.v. induce un effetto bradicardico nel ratto. I prodotti 1-9 oggetto dell'invenzione, iniettati alla dose di 0.1 mg/kg i.v. 5 minuti prima della somministrazione i.v. di 0.03 mg/kg di serotonina bloccano completamente l'effetto bradicardico indotto da quest'ultima. E' da notare che gli stessi composti iniettati da soli anche a dosi 10 volte più elevate non inducono alcuna variazione nella frequenza cardiaca del ratto, comportandosi quindi come antagonisti puri.

Tabella 2: Affinità al binding su diversi sottotipi recettoriali della serotonina di alcuni composti oggetto l'invenzione ($K_i(nM) \pm SE$)

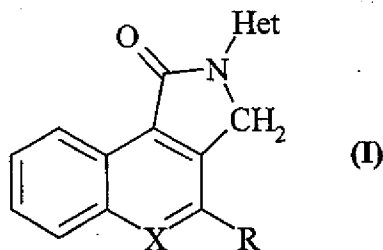
Composto	Sottotipo 5-HT ₃ [(3H)-BRL43694]	5-HT Uptake [(3H)-paroxetina]	Sottotipo 5-HT _{2A} [(3H)-ketanserina]	Sottotipo 5-HT _{1A} [(3H)-8OH-DPAT]
1	1.0±0.2	632±51	21110±2300	30619±6460
2	1.3±0.2	503±86	IN (10 ⁻⁶ M)	IN (10 ⁻⁶ M)
3	2.6±0.4	175±30	IN (10 ⁻⁶ M)	IN (10 ⁻⁶ M)
4	0.7±0.2	108±15	IN (10 ⁻⁶ M)	IN (10 ⁻⁶ M)
5	0.9±0.06	485±37	IN (10 ⁻⁶ M)	IN (10 ⁻⁶ M)
6	0.7±0.08	95.8±9.6	26477±8700	IN (10 ⁻⁶ M)
7	0.3±0.09	-	-	-
8	1.8±0.5	-	-	-
9	1.6±0.6	123.7±22	IN (10 ⁻⁶ M)	IN (10 ⁻⁶ M)
10*	85.5±16	-	-	-
11**	87±37	-	-	-
serotonina	118±34	738±117	-	7.3±1.3
quipazina	1.8±0.3	31.3±2.9	1808±476	3649±799
granisetron	0.6±0.06	-	-	-
6-NO ₂ -quipazina	-	0.12±0.01	-	-
8-OH-DPAT	-	-	-	1.18±0.13

(*): 3-esotropil analogo del Composto 1

(**): composto riportato a scopo comparativo (vedi testo)

RIVENDICAZIONI

1) Composti che possono essere rappresentati dalla formula generale (I) sotto indicata:



ed in cui :

- X è CH oppure N;
- R è H, Cl oppure OR_1 dove R_1 è H oppure un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio;
- Het è il gruppo 3-endotropil (cioè 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il) oppure il gruppo 3-chinuclidil [cioè 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il] ed i loro sali ottenuti da acidi inorganici od organici farmaceuticamente accettabili.

- 2) Composti secondo la rivendicazione 1 in cui X è CH.
- 3) Composti secondo la rivendicazione 1 in cui X è N.
- 4) Composti secondo la rivendicazione 2 in cui Het è il gruppo 3-endotropil.
- 5) Composti secondo la rivendicazione 2 in cui Het è il gruppo 3-chinuclidil.
- 6) Composti secondo la rivendicazione 3 in cui Het è il gruppo 3-endotropil.
- 7) Composti secondo la rivendicazione 3 in cui Het è il gruppo 3-chinuclidil.
- 8) Preparato farmaceutico comprendente come sostanza attiva almeno uno dei composti secondo la rivendicazione 1 o un loro sale farmaceuticamente accettabile.
- 9) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 8 per l'impiego in terapia

in funzione della sua attività nel trattamento di nausea e vomito spontanei, post-operatori o indotti da terapia citostatica.

10) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 8 per il trattamento di situazioni patologiche del SNC legati a scompensi dei livelli fisiologici neuronali della serotonina, quali ad esempio ansia, attacchi di panico, psicosi, depressione, malattia di Alzheimer etc. o ad altre cause correlate al meccanismo d'azione dei composti secondo la rivendicazione 1.

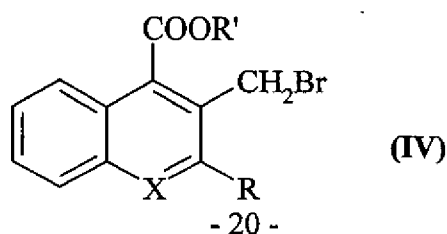
11) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 8 per l'impiego nella terapia delle affezioni dell'apparato gastrointestinale quali dispepsia non ulcerosa, esofagite da reflusso, colon irritabile e disturbi della motilità.

12) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 8 per il trattamento sintomatico della tosse.

13) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 8 comprendente inoltre ingredienti inattivi farmaceuticamente accettabili, scelti dal gruppo che consiste di veicoli, leganti, aromatizzati, disgreganti, conservanti, umettanti e miscele di questi, o ingredienti che facilitano l'assorbimento transdermico o che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

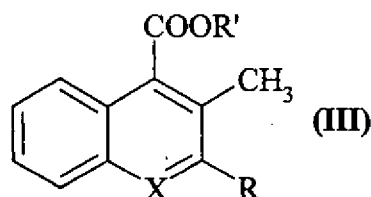
14) Procedimento per la preparazione di un derivato di formula generale (I), in cui X ed R hanno il significato riportato nella rivendicazione 1, mentre Het è il gruppo 3-endotropil, cioè il 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il, che comprende le operazioni di:

a) far reagire gli esteri di formula (IV)



in cui X ed R hanno il significato sopra riportato, mentre R' può essere metile oppure etile, con la N-bromosuccinimide in presenza di perossido di benzoile, in un solvente organico come ad esempio il tetracloruro di carbonio, ad una temperatura compresa tra quella ambiente e quella di riflusso del solvente, per un tempo compreso tra le 1 e 8 h, a dare i corrispondenti 2-bromometil derivati di formula III;

b) far reagire i bromo derivati di formula III



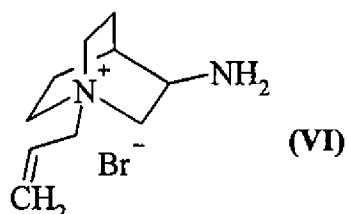
con una quantità stechiometrica di un'ammina eterociclica di formula (II)



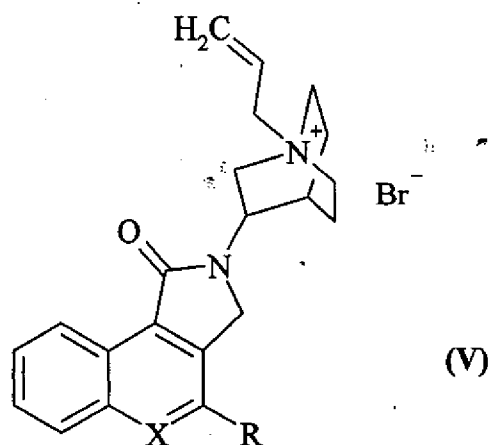
in cui Het è il gruppo 3-endotropil, in presenza di una base terziaria inerte che funzioni come accettore protonico, oppure con un eccesso dell'ammina (II), alla temperatura di riflusso di un solvente anidro, preferibilmente toluene, per un tempo compreso tra 1 e 24 h, a dare i corrispondenti derivati ammidici di formula (I) isolati come tali o sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili. I composti di formula (I) in cui R è OH si preparano per idrolisi acida a caldo dei corrispondenti derivati eterei.

15) Procedimento per la preparazione di un derivato di formula generale (I), in cui X ed R hanno il significato riportato nella rivendicazione 1, mentre Het è il gruppo 3-chinuclidil, cioè 1-azabicyclo[2.2.2]ott-3-il, che comprende le operazioni di: proteggere l'azoto endociclico terziario dalla 3-amminochinuclidina mediante alchilazione con bromuro di allile; far reagire

l'intermedio quaternizzato (VI),



non isolato, con l'opportuno bromo derivato di formula (III) indicato nella rivendicazione 14, a dare il sale ammonico quaternario del composto ciclizzato (V),



a sua volta non isolato; deproteggere con n-dipropilamina a caldo in dimetilformamide ed in presenza di una quantità catalitica di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, a dare i corrispondenti derivati ammidici di formula (I), isolati come tali o sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili.

PER INCARICO

Dott. Francesco SERRA
N. Iscriz. ALBO 90
(in proprio e per gli altri)

Handwritten signature of Francesco Serra

