CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.° (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
99.515 P			

Requerente (71): AKTIEBOLAGET ASTRA, sueca, industrial, com sede em S-151 85 Södertälje, Suécia

Inventores (72):

ALF ERLING ALBERT CLAESSON e EVA BRITT-MARIE SWAHN

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	País de Origem	N.° de pedido
15.11.1990	SE	9003652-6

Figura (para interpretação do resumo)

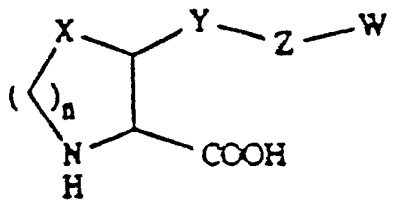
Epígrafe: (54)

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS PIPERAZÍNICOS, PIPERIDÍNICOS E PIRROLIDÍNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



I

ou dos seus ésteres ou amidas bem como hidratos, sais de adição alcalinos ou sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, sais de um metal, e formas isoméricas incluin

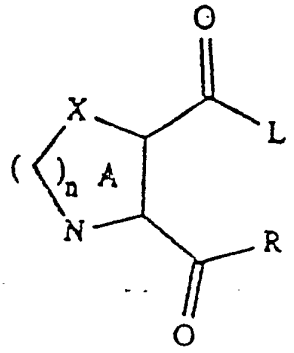
CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)

Resumo (continuação) (57)

do estereoisómeros que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral



III

com um éster di-alquílico submetido a uma reacção de metalação derivado de um ácido alquil-fosfónico; em submeter o composto resultante a uma reacção de saturação; e em remover os grupos protectores.

Estes compostos, que exibem acção anticonvulsivante, analgésica e anti-isquémica, são utilizáveis no tratamento de perturbações tais como dor, ansiedade e isquémia cerebral.

(Dr. Jorge Garin)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS PIPERAZÍNICOS, PIPERIDÍNICOS E PIRROLIDÍNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a novos compostos piperazínicos, piperidínicos e pirrolidínicos, a métodos para a sua preparação, à sua utilização e às composições farmacêuticas que os contêm. Estes compostos são antagonistas dos receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) e são úteis no tratamento de perturbações conhecidas como responsáveis pelo bloqueio dos receptores de aminoácidos excitatórios do NMDA, especialmente no tratamento de perturbações como, por exemplo, dor, ansiedade e isquémia cerebral.

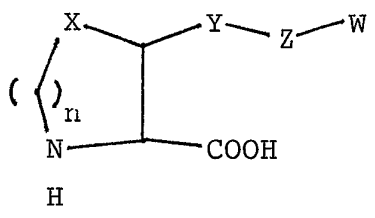
Antecedentes da Invenção

Os receptores dos aminoácidos excitatórios (principalmente L-glutamato e L-aspartato) encontram-se amplamente difundidos no sistema nervoso central dos vertebrados. A libertação excessiva destes aminoácidos ácidos interfere em um grande número de situações neuropatológicas e daí a capacidade dos antagonistas dos receptores actuarem como novos agentes terapêuticos. Nos ensaios experimentais em animais relativos a perturbações que afectam o homem tem-se demonstrado que os antagonistas do NMDA exibem acção anticonvulsiva; consultar por exemplo Lehmann et al., "J. Pharmacol. Exp. Therap.", 246, 1988,p.65-75. O que acabámos de afirmar faz supor a utilidade dos antagonis-

tas do NMDA como novos agentes anti-epilépticos. Os antagonistas do NMDA protegem também contra a morte de células neurônicas provocada por estimulação excessiva (Boast et al., "Brain Res.", 442, 1982, p. 345-348) e podem ser utilizados no tratamento de situações de isquémia e de hipóxia e também de perturbações neurodegenerativas como, por exemplo, a doença de Alzheimer. Quando administrados por injecção intratecal, os antagonistas do NMDA exibem acção analgésica (Cahusac et al., "Neuropharmacology" 23; 1984; p. 719-724).Estes antagonistas exibem também acção benéfica no tratamento de enxaquecas, ansiedade e doenças relacionadas com a secreção da hormona de luteinização. Os compstos que são antagonistas do NMDA, designados por ácidos 2-piperidino-carboxílicos fosfonoalquil-substituídos encontram-se descritos, por exemplo, na patente de invenção norte-americana Nº 4 746 653. Como exemplo desta classe de compostos, menciona-se o ácido cis-4-fosfonometil-2-piperidinocarboxílico. Estes compostos também se encontram mencionados em "J. Med. Chem."; 32, 1989, p. 827-833.

Descrição da Invenção

A presente invenção diz respeito a uma nova classe de antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA) de fórmula geral



I

na qual

X representa um grupo imino, metileno, benzilideno, 1,1-alilideno ou 1,1-alquilideno comportando 2 a 7 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral D-E na qual D, como constituinte do núcleo, representa um átomo de azoto e E representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou acilo, comportando, cada um destes grupos, 1 a 7 átomos de carbono, aroílo, alilo eventualmente substituído, benzilo ou propargilo;

Y representa um átomo de carbono ligado a um grupo amino ou hidroxilo ou um grupo carbonilo;

Z representa um radical constituído por um a quatro grupos metilénicos ou um grupo 1,3-alilideno ou 1,3-propargilideno;

W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-16}, alquilo C_{1-2} comportando como substituinte um radical fenilo, aciloximetilo ou aciloxietilo; e

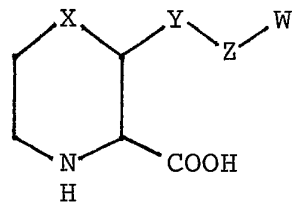
n representa o número inteiro 1 ou 2 quando o grupo representado pelo símbolo X não comporta no núcleo um átomo de azoto ou n representa o número inteiro 2 quando o grupo representado pelo símbolo X comporta no núcleo um átomo de azoto;

podendo em cada um destes compostos o grupo carboxilo dar origem a um éster ou amida aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Esta classe de aminoácidos heterocíclicos, de acordo

com a presente invenção, engloba sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e sais de adição de base como, por exemplo, sais derivados de um metal. Inclui também hidratos. Inclui ainda formas isoméricas inclusive estereoisómeros.

Especialmente preferidos são os compostos de fórmula geral II



II

na qual

X representa um grupo imino, alquil(C_{1-4})imino, metileno, 1,1-etilideno ou 1,2-propilideno;

Y representa um átomo de carbono ligado a um grupo hidroxilo ou representa um grupo carbonilo;

Z representa um radical constituído por um a três grupos metilénicos ou representa um grupo 1,3-alilideno ou 1,3-propargilideno;

W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-16}, alquilo C_{1-2} comportando como substituinte um grupo fenilo, aciloximetilo ou -etilo.

Englobados nesta classe de aminoácidos heterocíclicos, de acordo com a presente invenção, encontram-se sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e sais de adição de base como,

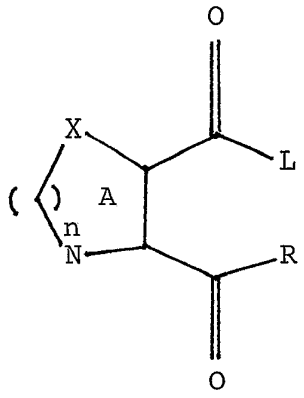
por exemplo, sais de um metal. Incluem-se também hidratos . Incluem-se ainda na mesma classe de compostos de formas isoméricas mesmo estereoisoméricas, das quais algumas são preferidas.

O termo "aroílo", utilizado antes, significa um grupo benzoílo eventualmente substituído tal como um grupo 2,6--dimetil-benzoílo ou 4-bromobenzoílo, furanocarbonilo, tiofenocarbonilo ou piridinocarbonilo.

Preparações

Os compostos de acordo com a presente invenção podem preparar-se mediante técnicas convencionais. Pode(m) utilizar--se um ou mais dos seguintes métodos.

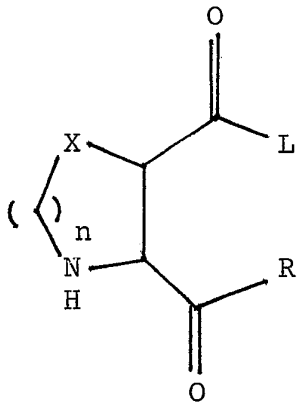
Método A. Envolve a adição de um qualquer dos seguintes compostos: éster-di-alquílico do ácido metanofosfónico comportando um átomo de metal em posição alfa, éster di-alquilíco do ácido etano- ou etenofosfónico comportando um átomo de um metal em posição beta, éster di-alquílico do ácido propanofosfónico comportando um átomo de um metal em posição gama, éster di-alquílico do ácido alil-fosfónico comportando um átomo de um metal em posição gama ou éster di-alquílico do ácido 1-propinil--fosfónico comportando átomos de um metal no seio de um dissolvente inerte como, por exemplo, o tetra-hidrofurano, a temperaturas compreendidas entre -75°C e a temperatura ambiente, a um derivado dicarboxílico heterocíclico não saturado de fórmula geral



III

na qual X e n têm os significados definidos antes, R representa um grupo alcoxi ou dialquilamino comportando até dez átomos de carbono, L representa um grupo eliminável apropriado como, por exemplo, um átomo de cloro ou de fluoro ou um grupo alcoxi, azido ou outros similares utilizados para activar ácidos carboxílicos relativamente a ataques nucleofílicos ou representa um grupo hidreto; e A significa que o núcleo é um núcleo aromático ou parcialmente insaturado. Satura-se depois o núcleo do produto de um modo convencional como, por exemplo, hidrogenação catalítica, obtendo-se os compostos de acordo com a presente invenção mediante eliminação dos grupos éster ou amidos protectores ou eliminando inicialmente os grupos protectores e hidrogenando depois o núcleo. Eventualmente pode reduzir-se um composto intermédio contendo uma função cetona até à obtenção de um álcool mediante a utilização de agentes redutores convencionais como, por exemplo, hidreto de boro e sódio ou também se pode oxidar um composto intermédio ou um outro produto contendo uma função álcool até à obtenção de uma cetona utilizando técnicas convencionais.

Método B. Ácidos fosfónicos comportando átomos de um metal como os mencionados antes no Método A podem também adicionar-se a compostos heterocíclicos de fórmula geral

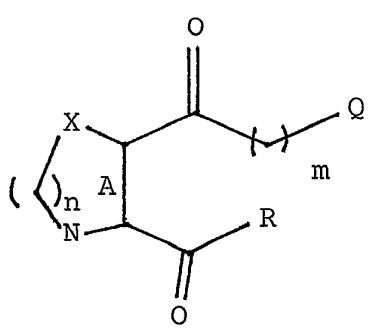


IV

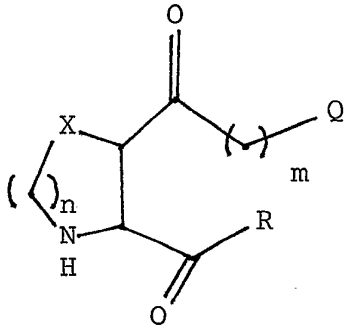
na qual R, X, L e n têm os significados definidos antes,

respeitando algumas condições gerais mencionadas antes. O átomo de azoto incluído no núcleo pode proteger-se eventualmente, por exemplo sob a forma de um éster de carbamato. As funções álcool e cetona podem converter-se entre si tal como se descreveu no Método A. Os compostos de acordo com a presente invenção obtêm-se mediante a eliminação dos grupos protectores amino ou éster.

Método C. Fazendo reagir uma cetona halogenada de fórmula geral



V



VI

em que X, n, R e A têm os significados definidos antes, Q representa um grupo eliminável tal como um átomo de cloro, bromo, iodo ou um grupo éster sulfonato como , por exemplo, um grupo tosiloxi, e m representa um número inteiro de 1 a 3;

com um fosfito tri-alquilíco em condições convencionais como as utilizadas na reacção de Arbuzov ou com um dialquil, trialquilsililo, de preferência trimetilsililo, fosfito ou com um éster di-alquílico do ácido fosfónico compreendendo um átomo de um metal. O átomo de azoto do núcleo pode proteger-se eventualmente, sob a forma de um éster de carbamato. A função cetona pode também necessitar de protecção temporária, por exemplo sob a forma de um cetal. Os compostos de acordo com a presente invenção obtêm-se mediante eliminação dos grupos protectores.

Método D. Fazendo reagir um composto intermédio parcialmente protegido proveniente dos Métodos A ou B e contendo uma função cetona na cadeia lateral que comporta átomos de fósforo, com amoníaco ou uma fonte amoníaca como, por exemplo, acetato de amónio em condições conhecidas como as capazes de conduzir à introdução de um grupo amino primário. Tais condições são usualmente referidas como condições de aminação redutora e podem exemplificar-se realizando a reacção na presença de hidrogénio e de um catalisador como, por exemplo, paládio ou na presença de uma fonte de um hidreto como, por exemplo, cianoboro-hidreto no seio de um dissolvente apropriado como, por exemplo, o etanol.

Os compostos iniciais de fórmulas gerais III, IV , V e VI ou são compostos conhecidos ou podem preparar-se mediante

processos que os entendidos na matéria bem conhecem. A redução de núcleos heteroaromáticos ou parcialmente saturados realiza-se mediante métodos que os entendidos na matéria bem conhecem utilizados na redução de núcleos pirrólicos, piridínicos ou pirazínicos. Por exemplo, a redução do núcleo piridínico realiza-se vantajosamente mediante hidrogenação catalítica, por exemplo, na presença do catalisador de Adams ou no seio de um dissolvente ácido como, por exemplo, ácido acético.

Sempre que é necessário impedir reacções secundárias, utilizam-se grupos protectores de tipos que os entendidos na matéria bem conhecem como, por exemplo, grupos t-butoxicarbonilos ou carbobenzóxicos relativamente a aminas, ésteres alquílicos, alílicos ou benzílicos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono relativamente ácidos carboxílicos ou grupo fosfonato ou do tipo cetal ou de base sílica relativamente a alcoois.

Determinados termos utilizados nos métodos anteriores têm os significados seguintes.

O termo "alquilo" significa cadeias alquílicas lineares ou ramificadas com um a oito átomos de carbono, de preferência grupos etilo, butilo ou isopropilo. O termo "metalizado" (comportando metais) significa que se forma um reagente organometálico utilizando métodos como, por exemplo, a reacção de um ácido carbonado ou de um éter di-alquílico do ácido fosfónico, isto é compostos ligeiramente ácidos com uma base forte como, por exemplo, butil-lítio, hidreto de sódio ou lítio-di-isopropilamida ou fazendo reagir um halogeneto com um metal

como, por exemplo, zinco, um complexo zinco-cobre, magnésio, lítio ou sódio no seio de um dissolvente inerte e apropriado. O reagente resultante pode modificar-se depois mediante adição de outros compostos metálicos como, por exemplo, cianeto cuproso.

Exemplos

Pretende-se com os exemplos seguintes ilustrar a presente invenção que no entanto não a limitam. Os espectros de RMN ^{13}C foram avaliados em D_2O com t-butanol (d=30,6 ppm) como padrão interno.

Exemplo 1: Ácido cis-3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico

Método A

Agitou-se uma mistura de 0,415 g de 1-(t-butiloxicarbonil)-3-(2-dimetilfosfono-1-oxoetil)-2-piperidinocarboxilato de cis-isopropilo e 0,38 ml de brometo de trimetil-sililo em 3 ml de clorofórmio durante 3 horas à temperatura de 60°C. Eliminou-se depois o dissolvente em vácuo e dissolveu-se o resíduo em 5 ml de água e tratou-se com 0,10 g de hidróxido de lítio. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente eluíu-se a mistura com água utilizando uma coluna Dowex 50Wx8H. Recolheram-se as fracções e eliminou-se a água no vácuo, obtendo-se uma mistura cis/trans(3:2) de ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico que cristalizou no seio de uma mistura de água/etanol [RMN ^{13}C (ppm): 20,9, 22,5, 25,6, 27,1,

43,6, 45,2, 45,7, 46,6, 50,0, 50,5, 58,9, 59,7, 173,0, 173,8, 211,1, 211,2; e ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico trans que recristalizou no seio de uma mistura de água/etanol. P. F. 184°-186°C].

O composto inicial preparou-se do seguinte modo. A 4,0 g de 3-clorocarbonil-2-piridinocarboxilato de isopropilo em 20 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura de -78°C, adicionou-se uma mistura de 12,5 ml de butil-lítio 1,54M em hexano e 2,1 ml de metil-fosfonato de dimetilo em 20 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 15 minutos adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio e deixou-se que a temperatura da mistura atingisse o valor da temperatura ambiente. Após secagem sobre sulfato de sódio eliminou-se o dissolvente no vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/acetona. Obteve-se o 3-(2-dimetilfosfono-1-oxoetil)-2-piridinocarboxilato de isopropilo, sob a forma de um óleo.

Durante três horas hidrogenou-se, à temperatura ambiente e à pressão de 300kPa, uma mistura de 1,2 g de 3-(2-dimetilfosfono-1-oxoetil)-2-piridinocarboxilato de isopropilo e 0,2 g de platina a 10% sobre carvão em 15 ml de ácido acético. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 10 ml de cloreto de metileno e adicionou-se carbonato de potássio. Decorridos 15 minutos, adicionou-se 0,82 ml de dicarbonato de di-t-butilo e agitou-se a mistura durante 24 horas. Filtrou-se a mistura e cromatografou-se sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo. Obteve-se o 1-(t-butiloxicarbonil)-3-(2-dimetil-fosfono-1-oxoetil)-2-piperidinocarboxilato de cis-isopropilo sob a forma

de um óleo.

Método B

Durante três horas agitou-se à temperatura de 60°C em 5 ml de clorofórmio uma mistura de 0,425 g de 3-(2-dietilfosfono-1-oxoetil)-1,2-piperidinocarboxilato de cis-di-t-butilo e 0,95 ml de brometo de trimetilsililo. Eliminou-se o dissolvente no vácuo e dissolveu-se o resíduo em água e eluiu-se utilizando uma coluna Dowex 50Wx8H. Obteve-se o ácido cis-3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico que cristalizou no seio de uma mistura de água/etanol. RMN ^{13}C (ppm): 19,3, 24,0, 42,2, 43,8, 45,0, 48,2, 57,8, 172,6, 210,0, 210,1.

O composto inicial preparou-se do seguinte modo. Durante 6 horas hidrogenou-se, à pressão de 300 kPa, em 250 ml de ácido acético, uma mistura de 19,6 g de 3-carboxi-2-piridinocarboxilato de t-butilo e 5 g de paládio a 10% sobre carvão. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente no vácuo, obtendo-se o 3-carboxi-2-piperidinocarboxilato de cis-t-butilo sob a forma de um óleo.

A uma mistura de 7,7 g de 3-carboxi-2-piridinocarboxilato de cis-t-butilo, 5,2 ml de trietilamina, 100 ml de metanol e 50 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 8,3 g de dicarbonato de di-t-butilo. Agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente e eliminou-se depois o dissolvente no vácuo, obtendo-se o produto pretendido sob a forma de um óleo.

Durante toda a noite agitou-se, à temperatura ambiente, uma mistura de 9,2 g de 1-(t-butiloxicarbonil)-3-carboxi-

-2-piperidinocarboxilato de cis-t-butilo e 4,1 g de 1,1-carbonil-di-imidazol em 50 ml de cloreto de metileno. Eliminou-se o dissolvente no vácuo e dissolveu-se o resíduo em 250 ml de tolueno e 10 ml de cloreto de metileno e lavou-se, pela ordem citada, com 75 ml de uma solução saturada de ácido cítrico , 75 ml de água e 75 ml de carbonato de hidrogénio ede sódio saturado. Após secagem sobre sulfato de sódio, eliminou-se o dissolvente no vácuo obtendo-se o produto pretendido sob a forma de um óleo.

A 1,3 g de 1-(t-butiloxicarbonil)-3-imidazolil-carbonil-2-piperidinocarboxilato de cis-t-butilo em 10 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se, à temperatura de -78°C, uma mistura de 4,8 ml de butil-lítio 1,5M em hexano e 1,1 ml de metil-fosfonato de dietilo e 0,91 g de eterato de bromato de magnésio em 10 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 15 minutos adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio e deixou-se que a temperatura da mistura atingisse o valor da temperatura ambiente. Após secagem sobre sulfato de sódio eliminou-se o dissolvente no vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (3:2). Obteve-se o 3-(2-dietilfosfono-1-oxo-etil)-1,2-piperidinocarboxilato de cis-di-t-butilo sob a forma de um óleo.

Exemplo 2: Ácido 3-(1-oxo-3-fosfonopropil)-2-piperidinocarboxílico

De um modo similar preparou-se uma mistura cis/trans(4:1) de ácido 3-(1-oxo-3-fosfonopropil)-2-piperidinocarboxílico

[RMN ^{13}C(ppm): 19,0, 20,8, 21,2, 22,7, 24,3, 26,2, 35,3, 37,1, 44,4, 45,0, 46,5, 48,4, 58,2, 58,9, 172,5, 172,9, 214,9, 215,0.

O composto inicial preparou-se adicionando 2,3 g de 3-clorocarbonil-2-piridinocarboxilato de isopropilo em 10 ml de tolueno a uma mistura de 1,5 g de zinco-cobre, 10 ml de tolueno, 2 ml de dimetilacetamida, 5 g de dietil-fosfonato de beta-iodoetilo, 100 mg de cloreto de paládio e 170 mg de tri-o-tolil-fosfina, sob activação ultrassónica. Decorridos 10 minutos, arrefeceu-se a mistura em um banho de gelo e adicionaram-se 50 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio. Filtrou-se a mistura e extraíu-se com acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, eliminou-se o dissolvente no vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/acetona. Obteve-se o 3-(3-dietil-fosfono-1-oxopropil)-2-piridinocarboxilato de cis-isopropilo sob a forma de um óleo.

Exemplo 3: 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxilato de cis-isopropilo

Durante três horas agitou-se, à temperatura de 60°C, uma mistura de 0,2 g de 1-(t-butiloxicarbonil)-3-(2-dietil-fosfono-1-oxoetil)-2-piperidinocarboxilato de cis-isopropilo e 0,3 ml de brometo de trimetil-sililo em 3 ml de clorofórmio. Eliminou-se depois o dissolvente no vácuo e dissolveu-se em 4 ml de água e agitou-se durante 30 minutos. Eluíu-se a mistura com água utilizando uma coluna Dowex 50Wx8H, obtendo-se o 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxilato de cis-isopropilo. RMN ^{13}C(ppm): 20,9, 23,1, 23,2, 25,6, 43,3, 44,9, 46,7,

50,2, 58,7, 75,2, 171,1, 211,1, 211,2.

Exemplo 4: Ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico

Durante 90 minutos hidrogenou-se à pressão de 300 kPa e à temperatura ambiente uma mistura de 0,2 g de ácido 3-(1--oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico e 0,2 g de platina a 10% sobre carvão em 10 ml de água. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente no vácuo. Eluíu-se o resíduo com água utilizando uma coluna Dowex 50Wx8H. Obteve-se uma mistura cis/trans (4:1) de ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico.

Exemplo 5: Ácido 4-metil-3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico

Em um frasco-ampola fechado aqueceu-se à temperatura de 64°C, durante 4 horas, uma mistura de 0,08 g de 3-(2-dietil-fosfono--1-oxoetil)-4-metil-1,2-piperidinocarboxilato de di-t-butilo e 0,2 ml de brometo de trimetil-sililo e 1 ml de clorofórmio. Eliminou-se o dissolvente no vácuo e adicionou-se 0,3 ml de água e deixou-se a mistura em descanso durante uma hora. Após a evaporação do resíduo eluíu-se com água utilizando uma resina permutadora de catiões (Dowex 50Wx8H). Obteve-se uma mistura de diastereoisómeros em que foi possível distinguir o composto do título sob a forma de componente principal apresentando a característica seguinte. Sinais de RMN ^{1}H (HDO a

4,74 ppm como referência): 3,82 (d, J 4Hz, H-2), 3,72(t, H-3) 1,14 (d, 3H, 4-metilo).

O composto inicial preparou-se do seguinte modo. Na presença de 3 g de paládio a 10% sobre carvão, hidrogenou-se no seio de ácido acético e à pressão de 300 kPa, 5,0 de 3-carboxi-4-metil-2-piridinocarboxilato de t-butilo, preparado a partir do correspondente anidrido e do álcool t-butilo. Após filtração e evaporação do dissolvente tratou-se o resíduo constituído por 3-carboxi-4-metil-piperidino-2-carboxilato de t-butilo praticamente puro com um equivalente de trietilamina em uma mistura de diclorometano e metanol (3:1) e adicionou-se um equivalente de dicarbonato de di-t-butilo. Decorridas 15 horas de reacção, evaporaram-se os dissolventes em vácuo, obtendo-se o sal de trietilamónio do 3-carboxi-4-metil-piperidino-1,2-dicarboxilato de di-t-butilo praticamente puro, sob a forma de espuma. Tratou-se 0,7 g deste produto, directamente, em um banho de gelo com 0,715 ml de cloreto de oxalilo e de 5 gotas de dimetil-formamida em 25 ml de tolueno durante 45 minutos seguindo-se a filtração através de um filtro de porcelana porosa e evaporação do dissolvente. Alternativamente, pode purificar-se o ácido através de cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição diclorometano/metanol (98:2) e converteu-se depois no fluoreto de ácido mediante tratamento com fluoreto cianúrico. A uma solução de ácido clorídrico em tetra-hidrofurano, à temperatura de $-70^{o}C$, adicionou-se uma solução de três equivalentes de metanofosfonato de dietilo em tetra-hidrofurano. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio, deixou-se que a temperatura da mistura atingisse

o valor da temperatura ambiente e extraíu-se com acetato de etilo. A secagem sobre sulfato de sódio e a eliminação do dissolvente forneceu um resíduo que se cromatografou sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (3:2). Obtiveram-se 90 mg de 3-(dietil-fosfono--1-oxoetil)-4-metil-piperidino-1,2-dicarboxilato de di-t-butilo sob a forma de um óleo.

Exemplo 6: Ácido cis-3-(1-hidroxi-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico

Durante 2 horas hidrogenou-se, à temperatura ambiente e à pressão de 300 kPa, uma mistura de 0,35 g de sal de amónio do ácido cis-1-benzoiloxicarbonil-3-(1-hidroxi-2-fosfonoetil)--2-piperidinocarboxílico e 0,30 g de paládio sobre carvão em 15 ml de água. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente no vácuo. Cristalizou-se o resíduo no seio de uma mistura de água/etanol, obtendo-se o sal de amónio do ácido cis--3-(1-hidroxi-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico.
RMN ^{13}C(ppm) : 20,6, 22,6, 34,1, 35,8, 38,5, 38,6, 44,9, 63,3, 70,4, 174,8.

O composto inicial preparou-se do seguinte modo. A 5,45 g de 3-formil-2-piridinocarboxilato de isopropilo em 50 ml de tetra-hidrofurano e à temperatura de -60°C adicionou-se uma mistura de 22,6 ml de butil-lítio (1,37M em hexano) e 4,7 g de metil-fosfonato de dietilo em 50 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante uma hora à temperatura de -65°C adicionaram-se 7 g de cloreto de trietilamónio e deixou-se que a temperatura atingisse os valores da temperatura ambiente .

Eliminou-se o dissolvente no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílcia utilizando como agente de eluição acetona . Obteve-se a lactona do ácido 3-(dietilfosfono-1-hidroxietil)-2-piperidinocarboxílico sob a forma de um óleo.

Durante 12 horas, hidrogenou-se à temperatura ambiente e à pressão de 300 kPa uma mistura de 1,0 g de lactona do ácido 3-(2-dietilfosfono-1-hidroxi)-2-piridinocarboxílico e 0,2 g de óxido de platina em 20 ml de ácido acético. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente em vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 20 ml de cloreto de metileno e adicionou-se uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio. Agitou-se a mistura à temperatura de $0^{o}C$ e adicionou-se 0,61 ml de cloroformato de benzoílo. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente separou-se a fase orgânica e secou-se sobre sulfato de sódio. Filtrou-se a mistura e eliminou-se o dissolvente em vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo. Obteve-se a lactona do ácido 1-benzoiloxicarbonil-3-(2-dietilfosfono-1-hidroxietil)-2-piperidinocarboxílico sob a forma de um óleo. Durante 3 horas e à temperatura de $60^{o}C$ agitou-se em 4 ml de clorofórmio uma mistura de 0,38 g de lactona do ácido 1-benzoiloxicarbonil-3-(2-dietil-fosfono-1-hidroxietil)-2-piperidinocarboxílico e 0,65 ml de brometo de trimetilsililo. Eliminou-se depois o dissolvente em vácuo e dissolveu-se o resíduo em 3 ml de água e tratou-se com 0,10 g de hidróxido de lítio. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente eluíu-se a mistura com uma solução 1M de amoníaco utilizando uma coluna Dowex 50Wx8H. Obteve-se o sal de amónio do ácido cis-1-benzoiloxicarbonil-3-(1-hidroxi-2-fosfonoetil)-2-piperidinocarboxílico cis.

Exemplo 7: Ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperazinocarboxílico

Durante 3 horas e à temperatura de 60°C agitou-se em 5 ml de clorofórmio uma mistura de 0,5 g de 1,4-di-(t-butiloxicarbonil)-3-(2-dietilfosfono-1-oxoetil)-2-piperazinocarboxílico de cis-metilo. Eliminou-se depois o dissolvente em vácuo e tratou-se com 0,20 g de hidróxido de lítio. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente eluíu-se a mistura inicialmente, com água e depois com uma solução 1M de amoníaco através de uma coluna de Dowex 50Wx8H. Obteve-se uma mistura cis/trans (3:2) do sal de amónio do ácido 3-(1-oxo-2-fosfonoetil)-2-piperazinocarboxílico. RMN ^{13}C (ppm): 41,0, 41,5, 41,7, 42,2, 44,7, 46,1, 46,9, 48,3, 58,4, 59,4, 62,4, 63,2, 172,9, 173,0, 205,3, 206,7.

O composto inicial preparou-se do seguinte modo. A 2,0 g de 1,4-di-(t-butiloxicarbonil)-2,3-piperazinocarboxilato de cis-dimetilo em 20 ml de tetra-hidrofurano e à temperatura de -78°C adicionou-se uma mistura de 4,7 ml de uma solução 1,44M de butil-lítio em hexano e 1,0 g de metilfosfonato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 30 minutos adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio e deixou-se que a temperatura da mistura atingisse o valor da temperatura ambiente e extraíu-se com clorofórmio. Após secagem sobre sulfato de sódio eliminou-se o dissolvente no vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano. Obteve-se o 1,4-di-(t-butiloxicarbonil)-3-(2-dietilfosfono-1-oxoetil)-2-piperazinocarboxilato de cis-metilo sob a forma de um óleo.

Composições farmacêuticas

As composições farmacêuticas contendo um composto de fórmula geral I preparam-se de acordo com métodos conhecidos. Quando estes compostos se utilizam como analgésicos dissolve-se um composto de acordo com a presente invenção em um diluente líquido apropriado para injectar. Prefere-se especialmente estes compostos em uma solução isotónica de cloreto de sódio. Quando os mesmos compostos se utilizam no tratamento de perturbações convulsivas, ansiedade e isquémia cerebral, é também possível administrá-lo em uma preparação oral ou rectal como, por exemplo, comprimidos, cápsulas ou supositórios. Para se preparar composições farmacêuticas contendo um composto de fórmula geral I sob a forma de unidades de dosagem para administração oral, o composto seleccionado pode misturar-se com excipientes sólidos como, por exemplo, a lactose ou derivados de celulose, um aglutinante tal como a gelatina e um lubrificante como, por exemplo, o estearato de magnésio depois do que se comprime a mistura em comprimidos.

Unidades de dosagem para aplicação rectal podem ser soluções ou suspensões ou podem preparar-se sob a forma de supositórios.

Composições líquidas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de xaropes ou suspensões como, por exemplo, soluções contendo entre, aproximadamente, 0,2% e, aproximadamente, 20% em peso de uma substância activa como as descritas antes.

Soluções para administração parentérica mediante injecção podem preparar-se sob a forma de uma solução aquosa con

tendo um sal da substância activa aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e solúvel em água. Estas soluções podem conter eventualmente agentes estabilizantes e/ou agentes tampões e podem apresentar-se de acordo com as necessidades sob a forma de ampolas de diferentes concentrações.

Doses unitárias apropriadas dos compostos de acordo com a presente invenção utilizados no tratamento terapêutico do homem adulto estão compreendidas entre 10 e 200 mg por via peroral e 0,1 a 100 µg por via intratecal.

Avaliação biológica

Os compostos de acordo com a presnete invenção exibem importantes propriedades farmacológicas válidas como, por exemplo, bloqueio dos receptores de aminoácidos excitatórios do NMDA em mamíferos. Estes compostos são assim úteis no tratamento de perturbações correspondentes a um tal bloqueamento especialmente perturbações convulsivas, ansiedade, isquémia cerebral e dores. Estes efeitos são demonstráveis em ensaios in vitro ou in vivo utilizando, por exemplo, murganhos, ratos, cães ou macacos aos quais se administram estes compostos por via oral ou parentérica.

O efeito inibitório sobre os receptores dos aminoácidos excitatórios do tipo do NMDA determina-se in vitro medindo a inibição da ^{3}H-acetilcolina evocada pelo NMDA a partir do tecido do corpo estriado do cérebro do rato essencialmente como descreveu Lehmann e Scatton, "Brain Research", 252, 1982, p. 77-89. A inibição de libertação de ^{3}H-acetilcolina evocada pelo NMDA a partir de cortes de tecido do corpo extraído exprime-se sob

a forma de percentagem de libertação de ^{3}H-acetilcolina em resposta à estimulação com 50 µm de NMDA em relação ao controlo.

O efeito inibitório de receptores de aminoácidos excitatórios do tipo NMDA determina-se também mediante um ensaio in vitro que avalia a inibição de ligação de ^{3}H-CGS 19755 a preparações de tecido cerebral essencialmente de acordo com Lehmann et al. "J. Pharmacol. Exptl. Therap.," 246, 1988, p. 65-75.

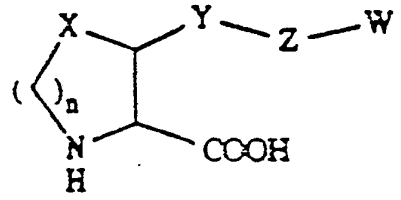
O efeito anticonvulsivo dos compostos de acordo com a presente invenção determina-se in vivo por inibição de convulsões induzidas por NMDA ou por electrochoques no murganho essencialmente como descrito na última obra mencionada.

O efeito analgésico dos citados compostos determina-se no rato e no murganho mediante injecção intratecal essencialmente de acordo com Cahusac et al: "Neuropharcology"; 23, 1984, p. 719-724. O melhor método conhecido de aplicar na prática a presente invenção consiste em utilizar os exemplos 1 a 6.

4.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



I

na qual

X representa um grupo imino, metileno, benzilideno, 1,1-alilideno ou 1,1-alquilideno com 2 a 7

átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral D-E na qual D, como constituinte do núcleo, representa um átomo de azoto e E representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou acilo, comportando, cada um destes grupos, 1 a 7 átomos de carbono, aroílo, alilo eventualmente substituído, benzilo ou propargilo;

Y representa um átomo de carbono comportando um grupo amino ou hidroxi ou um grupo carbonilo;

Z representa um radical constituído por um a quatro grupos metilénicos ou um grupo 1,3-alilideno ou 1,3-propargilideno;

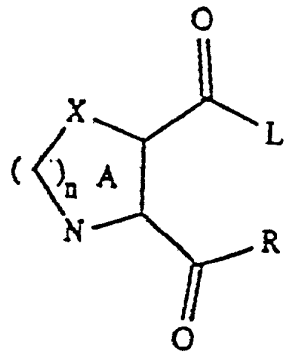
W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-16}, alquilo C_{1-2} comportando como substituinte um radical fenilo, aciloximetilo ou aciloxietilo; e

n representa o número inteiro 1 ou 2 quando o grupo representado pelo símbolo X não comporta no núcleo um átomo de azoto ou n representa o número inteiro 2 quando o grupo representado pelo símbolo X comporta no núcleo um átomo de azoto;

ou dos seus ésteres ou amidas, bem como hidratos, sais de adição

alcalinos ou sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, sais de um metal, e formas isoméricas incluindo estereoisómeros, caracterizado pelo facto:

A) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



III

na qual

X e n têm os significados definidos antes;

L representa um grupo eliminável apropriado;

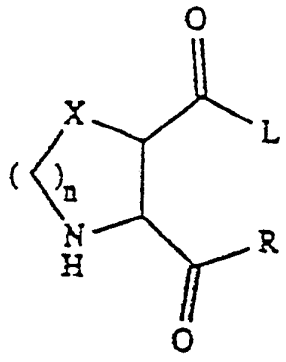
R representa um grupo alcoxi ou di-alquilamino com até 10 átomos de carbono; e

A indica que o núcleo é aromático ou parcialmente insaturado;

com um éster di-alquílico submetido a uma reacção de metalação derivado de um ácido alquil-fosfónico; de se submeter o composto resultante a uma reacção de saturação mediante métodos convencionais; e de se removerem os grupos protectores; ou

B) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

...



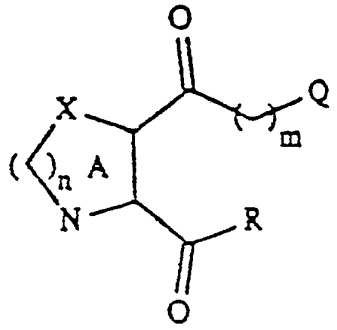
IV

na qual

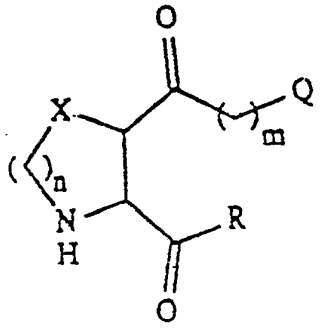
X, L, R e n têm os significados definidos antes;

com um ácido alquil-fosfónico submetido a uma reacção de metalação e de se removerem, seguidamente, os grupos protectores; ou

C) de se fazer reagir uma cetona halogenada de fórmula geral



(V)



(VI)

em que

X, R, A e n têm os significados definidos antes; e

Q representa um grupo eliminável;

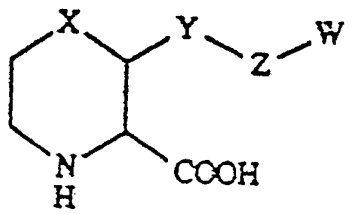
com um fosfito de tri-alquilo ou com um éster submetido a uma reacção de metalação derivado de um ácido fosfónico e de se removerem depois os grupos protectores; ou

D) de se fazer reagir um composto intermédio parcialmente protegido proveniente dos métodos A) ou B) comportando uma função cetona na cadeia lateral que contém fósforo com uma solução de amoníaco ou uma fonte de amoníaco.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo imino, alquil(C_{1-6})-imino, acilimino, metileno, 1,1-etilideno ou 1,1-propilideno; Y representa um átomo de carbono comportando um grupo hidroxi ou um grupo carbonilo; Z representa um grupos constituído por um a três grupos metileno ou um grupo 1,3-alilideno ou 1,3-propargilideno; W representa um grupo de fórmula geral P(O)(OR_1)(OR_2) na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo C_{1-16}, alquilo C_{1-2} comportando como substituinte um grupo fenilo, aciloximetilo ou aciloxietilo; n representa o número inteiro 1 ou 2 quando X não comporta átomos de azoto no núcleo ou n representa o número inteiro 2 quando X comporta um átomo de azoto; ou dos seus ésteres ou amidas bem como hidratos, sais de adição alcalinos ou sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, sais de um metal, e formas isoméricas incluindo estereoisó-

meros, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



II

na qual

X representa um grupo imino, alquil(C_{1-4})-imino, acilimino, metileno, 1,1-etilideno ou 1,1-propileno;

Y representa um átomo de carbono comportando um grupo hidroxi ou um grupo carbonilo;

Z representa um grupo constituído por um a três grupos metileno ou um grupo 1,3-alilideno ou 1,3-propargilideno;

W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-16}, alquilo C_{1-2} comportando como substituinte um grupo fenilo, aciloximetilo

ou aciloxietilo;

bem como dos seus hidratos, sais de adição alcalinos ou sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, sais de um metal, e formas isoméricas incluindo estereoisómeros, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X e Z representam, cada um, um grupo metileno, Y representa um grupo carbonilo, W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e n representa o número inteiro 2, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X e Z representam, cada um, um grupo metileno, Y representa um grupo hidroximetileno, W representa um grupo de fórmula geral $P(O)(OR_1)(OR_2)$ na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e n representa o número inteiro 2, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de perturbações tais como

dor, ansiedade e isquémia cerebral, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, com acção anticonvulsivante, analgésica e anti-isquémica cerebral, com um veículo aceitável em farmácia.

Lisboa, 14 de Novembro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial