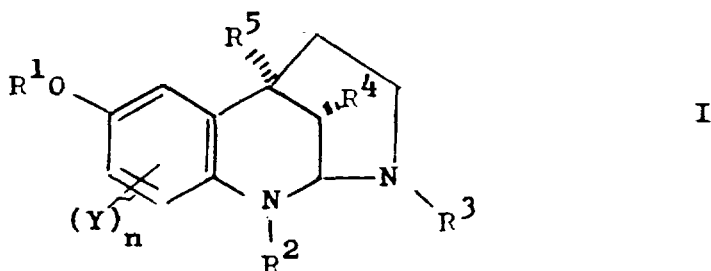




Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Richard C. Allen, Marc N. Agnew e David M. Fink, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,6-METANO-1,3-BENZODIAZOCINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

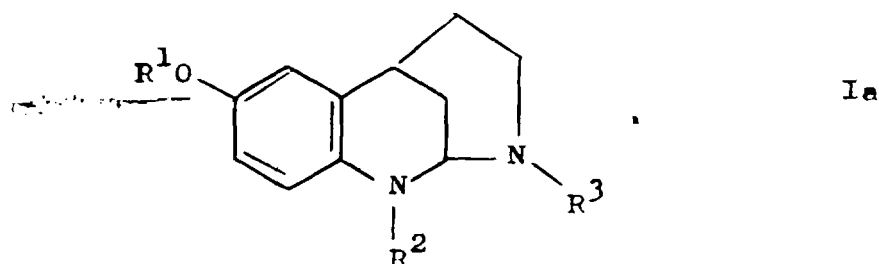
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas. Mais particularmente, a invenção refere-se a 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas com a fórmula I



na qual  $R^1$  é escolhido de entre um grupo consistendo em hidrogênio, alquilo inferior, alquil inferior carbonilo, alquil in

ferior aminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alcoxi inferior carbonilo, ariloxicarbonilo e arilamino carbonilo,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente escolhidos de entre um grupo consistindo em hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilo alquilo inferior, arilalquilo inferior e alcenilo inferior,  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio ou alquilo inferior, Y é halogênio, alquilo inferior, nitro, amino, alquilo inferior carbonilamino, arilcarbonilamino, formilo ou alquilo inferior aminocarbonilo, e n é um inteiro com o valor de zero ou 1, aos seus isômeros geométricos, antípodos ópticos ou sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, que isoladamente ou em combinação com aditivos inertes, são úteis no alívio da dor e na melhoria da memória.

Com interesse particular são as 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas com a fórmula Ia

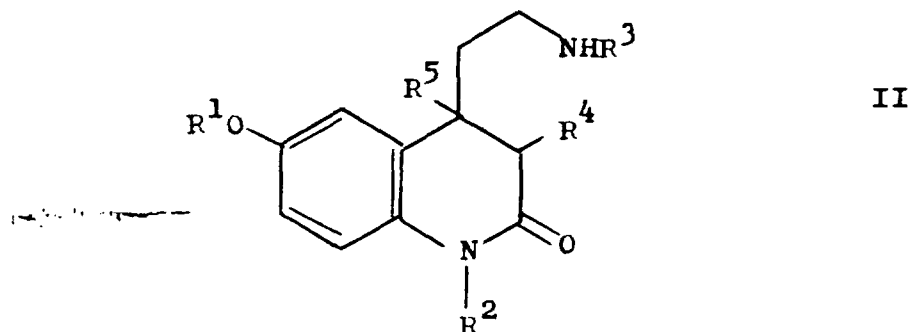


em que  $R^1$  é hidrogênio ou alquilo inferior, e  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente escolhidos de entre um grupo consistindo em hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilo alquilo inferior, e arilalquilo inferior. Subgenéricos às 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas desta invenção com a fórmula I são os compostos em que:

- (a)  $R^1$  é hidrogênio;
- (b)  $R^1$  é alquilo inferior;
- (c)  $R^1$  é um grupo com a fórmula  $-C(O)R^6$  em que  $R^6$  é escolhido de entre um grupo consistindo em alquilo inferior, alquilo inferior amino, cicloalquilamino e arilamino;
- (d)  $R^1$  é alcoxi inferior carbonilo ou ariloxicarbonilo;
- (e)  $R^2$  é hidrogênio;
- (f)  $R^2$  é alquilo inferior;

- (g)  $R^2$  é cicloalquilalquilo inferior;
- (h)  $R^2$  é arilalquilo inferior;
- (i)  $R^3$  é hidrogênio;
- (j)  $R^3$  é alquilo inferior;
- (k)  $R^3$  é arilalquilo inferior;
- (l) Y é cloro ou bromo;
- (m) Y é amino ou nitro;
- (n) Y é alquil inferior carbonilamino ou arilcarbonilamino;
- (o) Y é formilo ou alquil inferior amino carbonilo;
- (p) n é zero; e
- (q) n é 1.

Numa realização prática desta invenção refere-se a intermediários com a fórmula II



na qual  $R^1$  é alquilo inferior,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquil alquilo inferior, alcenilo inferior ou arilalquilo inferior, e  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio ou alquilo inferior.

Ao longo da descrição e reivindicações anexas, aplicam-se as seguintes definições:

"Alquilo inferior" - radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, acíclico, não contendo insaturação e com a fórmula  $-C_xH_{2x+1}$  em que x é um inteiro com um valor de 1 a 7, inclusive, como por exemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 1-pentilo, 3-hexilo, 4-heptilo.

"Alcoxi inferior" - radical orgânico acíclico

com a fórmula  $-OC_xH_{2x+1}$  em que x é um inteiro com um valor de 1 a 7 inclusivé, como por exemplo metoxi, etoxi, 1- e 2-propoxi, 1,2-dimetiletoxi, 1-butoxi, 1- e 2-pentoxi, 3-hexoxi, 4-heptoxi.

"Alcenilo inferior" - radical hidrocarboneto acíclico, linear ou ramificado com uma ligação olefínica e representado pela fórmula  $-C_xH_{2x+1}$  em que x é um inteiro com um valor de 3 a 7, inclusivé, como por exemplo 2-propenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo, 3-hexenilo, 6-heptenilo.

"Cicloalquilo" - radical hidrocarboneto cíclico com a fórmula  $-C_xH_{2x+1}$  em que x é um inteiro com um valor de 3 a 7, inclusivé, como por exemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, e cicloheptilo.

"Arilo" - grupo fenilo opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um dos quais é independentemente alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo, trifluorometilo, nitro ou ciano. Preferem-se os grupos fenilo insubstituídos e monosubstituídos.

"Halogéneo" - membro do grupo consistendo em radicais flúor, cloro, bromo e iodo.

"Arilalquilo inferior" - grupo alquilo inferior contendo um substituinte arilo.

"Cicloalquilalquilo inferior" - grupo alquilo inferior contendo um substituinte cicloalquilo.

"Alquil inferior carbonilo" - grupo com a fórmula  $-C(O)C_xH_{2x+1}$  em que x é um inteiro com um valor de 1 a 7 inclusivé.

"Alcoxi inferior carbonilo" - grupo com a fórmula  $-C(O)OAlh$  em que Alk é um substituinte alquilo inferior como anteriormente definido.



"Amino" - grupo com a fórmula  $\text{-NH}_2$ .

"Aminocarbonilo" - grupo com a fórmula  $\text{-C(O)NH}_2$

"Alquil inferior amino" - grupo amino contendo um substituinte alquilo inferior.

"Alquil inferior amino carbonilo" - grupo aminocarbonilo substituído no seu átomo de azoto por um grupo alquilo inferior.

"Alquil inferior carbonilamino" - grupo com a fórmula  $\text{-NHC(O)Alk}$  em que Alk é um substituinte alquilo inferior como anteriormente definido.

"Cicloalquilamino" - grupo amino contendo um substituinte cicloalquilo.

"Cicloalquilaminocarbonilo" - grupo aminocarbonilo substituído no seu átomo de azoto por um grupo cicloalquilo.


"Arilamino" - grupo amino com um substituinte arilo.

"Arilaminocarbonilo" - grupo aminocarbonilo substituído no seu átomo de azoto por um grupo arilo.

"Arilcarbonilamino" - grupo com a fórmula  $\text{-NHC(O)Ar}$  em que Ar é um substituinte arilo como anteriormente definido.

"Ariloxycarbonilo" - grupo com a fórmula  $\text{-C(O)OAr}$  em que Ar é um substituinte arilo como anteriormente definido.


As 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas da presente invenção são sintetizadas pelos processos ilustrados nos Esquemas Reaccionais que se seguem:



O Esquema Reaccional A apresenta com detalhe a preparação de um éster de alquilo da quinolinona 7. Tal como ilustrado, faz-se reagir o 5-hidroxi-2-nitrobenzaldeído 1 com ácido malónico para se obter o ácido 3-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-2-propenónico 2 que é convertido em éster metílico do ácido 3-(5-metoxi-2-nitrofenil)-2-propenónico 3 e é em seguida reduzido. O derivado de anilina resultante 4 é em seguida convertido num éster de malonamida 5, que é ciclizado para se obter um diéster de quinolinona 6, e é em seguida descarboxilado para o derivado de mono-éster correspondente 7.


A reacção de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldeído 1 com ácido malónico para produzir o ácido propenónico 2 é conhecida. A reacção é tipicamente conduzida na presença de piperidina entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do meio solvente. Ver, por exemplo, a Patente U.S. 4 424 150. O ácido resultante 2 é convertido no éster 3 por tratamento com sulfato de dimetilo na presença de um carbonato de metal alcalino (por exemplo carbonato de potássio, carbonato de sódio e produtos semelhantes, sendo preferido o carbonato de potássio. A esterificação é habitualmente conduzida num solvente orgânico não-reactivo como, por exemplo, acetona, 2-butanona ou dimetilformamida, entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do meio solvente. A reacção é de preferência conduzida em acetona em condições de refluxo. A redução do grupo nitro do éster 3 para se obter o derivado de anilina 4 é efectuado pelo tratamento com agente redutor adequado (por exemplo, ditionite, ferro, zinco, e produtos semelhantes, ou em tricloreto de titânio aquoso na presença de acetato de amónio). A redução é, desejavelmente, efectuada na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura entre cerca de 0° C e a temperatura de refluxo do meio reaccional.

Tal como ainda ilustrado no Esquema Reaccional A, a funcionalidade alquilo inferior pode ser introduzida na posição-3 do éster do ácido propenónico 3 convertendo o ni-



trobenzaldeído 1 na cetona correspondente 1a e em seguida procedendo com a sequência reaccional previamente descrita. A formação de cetona pode ser efectuada tratando o nitrobenzaldeído 1 com um reagente de Grignard (brometo de metilmagnésio, brometo de etilmagnésio, cloreto de metilmagnésio, cloreto de etilmagnésio, e produtos semelhantes) para se obter um álcool intermediário que é em seguida oxidado para a cetona 1a. A reacção de Grignard é geralmente conduzida a uma temperatura de cerca de 0° C a cerca de 100° C em condições anidras e na presença de um solvente orgânico. Os solventes adequados incluem éteres como por exemplo dioxano, tetrahydrofurano e produtos semelhantes. A oxidação do álcool intermediário pode ser conseguida por tratamento com um agente oxidante adequado, por exemplo, o clorocromato de piridínio.

A conversão do éster do ácido propenóico substituído com amino 4 para o éster de malonamida 5 é efectuada por tratamento com cloreto de etilo malonilo na presença de uma base adequada (por exemplo, polivinilpiridina, trietilamina, piridina e produtos semelhantes). A reacção é habitualmente efectuada num solvente orgânico não-reactivo a uma temperatura de entre cerca de 0° C e cerca de 25° C, preferivelmente a cerca de 0° C. Entre os solventes adequados podem mencionar-se halocarbonetos tais como, por exemplo, diclorometano, triclорometano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, e produtos semelhantes. O diclorometano é o solvente preferido. A ciclicização do éster de malonamida resultante 5 para diéster de quinolinona 6 é conseguida pela reacção com um alcóxido de metal alcalino (por exemplo, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio, e produtos semelhantes; sendo preferido o metóxido de sódio), na presença de um álcool adequado (por exemplo metanol, etanol, n-butanol, e produtos semelhantes; preferindo-se o metanol) a uma temperatura de cerca de 40° C à temperatura de refluxo do meio reaccional. As temperatura de refluxo são, preferivelmente, as utilizadas na reacção de ciclicização. A descarboxilação do diéster de quinolinona 6 a temperaturas entre cerca de 150° C a cerca de 160° C produz o de




rivado do mono-éster 7. A descarboxilação é tipicamente conduzida num solvente orgânico aprótico dipolar húmido (por exemplo hexametilfosforamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida e produtos semelhantes) na presença de um halogeneto de um metal alcalino (por exemplo cloreto de potássio, cloreto de sódio, brometo de sódio e produtos semelhantes; preferindo-se o cloreto de sódio).


A funcionalidade de alquilo inferior pode ser introduzida no átomo de azoto do monoéster 7 por tratamento com um hidreto de metal alcalino (por exemplo hidreto de potássio, hidreto de sódio e produtos semelhantes; preferindo-se o hidreto de sódio) seguido de um halogeneto de alquilo inferior (por exemplo brometo de metilo, iodeto de metilo, brometo de etilo e produtos semelhantes) para se obter o derivado substituído com alquilo inferior 8. A alquilação é habitualmente efectuada na presença de um solvente adequado (por exemplo solventes polares como por exemplo, dimetilformamida, hexametilfosforamida, sulfóxido de dimetilo e produtos semelhantes, preferindo-se a dimetilformamida) a temperaturas de cerca de 0° C a cerca de 25° C.

Alternativamente, pode efectuar-se a substituição do átomo de azoto da quinolinona por alquilação prévia do derivado substituído com aminofenilo 4. A conversão do éster do ácido propenóico resultante 4a para o éster de malonamida 5a seguida de ciclização para o diéster 6a é efectuada como anteriormente descrito. O tratamento do diéster 6a com uma base adequada (por exemplo um hidreto de metal alcalino como por exemplo o hidreto de sódio) seguido de alquilação com um halogeneto de alquilo inferior (por exemplo iodeto de metilo) produz o derivado de alquilo inferior correspondente 6b que é descarboxilado como anteriormente descrito para se obter a quinolinona 8a.

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional B o sistema mãe dos compostos com a Fórmula I da presente inven-

  
é efectuada por tratamento com um composto com a fórmula  $R^3NH_2 \cdot HCl$  em que  $R^3$  é escolhido de entre um grupo consistindo em alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, e arilalquilo inferior como anteriormente descrito, e num agente redutor adequado (por exemplo cianoborohidretos de metais alcalinos como por exemplo cianoborohidreto de potássio, cianoborohidreto de sódio e produtos semelhantes, preferindo-se o cianoborohidreto de sódio). A reacção é geralmente efectuada num solvente de tipo alcanol (por exemplo metanol, etanol, n-butanol, e produtos semelhantes, preferindo-se o metanol) a uma temperatura próxima da temperatura ambiente. A ciclização da amina 10 para a 8-metoxi-2,6-metano-1,3-benzodiazocina 11 é efectuada por tratamento com um metal alcalino (por exemplo potássio, sódio e produtos semelhantes, preferindo-se o sódio). A ciclização é em geral efectuada na presença de um solvente de tipo alcanol (por exemplo metanol, etanol, n-butanol e produtos semelhantes, preferindo-se o n-butanol) às temperaturas de refluxo.

Como ilustrado no Esquema de Reacção C a 2,6-metano-1,3-benzodiazocina 11 pode possuir vários grupos funcionais na sua posição-8. Por exemplo, a conversão da 8-metoxi-1,3-benzodiazocina 11 para o derivado substituído com 8-hidroxi correspondente 12 seguido de tratamento com isocianato com a fórmula  $O=C=NR$  em que R é alquilo inferior, cicloalquilo ou arilo produz uma 2,6-metano-1,3-benzodiazocina 13 em que  $R^1$  é alquilo inferior-aminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo ou arilaminocarbonilo. A conversão da 8-metoxi-2,6-metano-1,3-benzodiazocina 11 para o derivado substituído com hidroxi 12 pode ser efectuada por tratamento com agente desalquilante como por exemplo, tribrometo de boro, tricloreto de boro, cloreto de alumínio e produtos semelhantes. Em geral, a desalquilação é conduzida na presença de um solvente adequado (por exemplo um hidrocarboneto halogenado como por exemplo clorofórmio, diclorometano e produtos semelhantes) a uma temperatura de cerca de  $-20^{\circ}C$  a próximo da temperatura ambiente. A reacção do derivado substituído com hidroxi 12 com isocia-



nato é habitualmente efectuada a temperaturas de entre cerca de 0°C e cerca de 80°C num solvente adequado (por exemplo hidrocarbonetos halogenados como por exemplo clorofórmio). Alternativamente, a reacção do fenol com 1,1-carbonildiimidazole, seguida da adição de uma amina primária ou secundária com a fórmula RNHR<sup>7</sup>, na qual R é como anteriormente descrito e R<sup>7</sup> é hidrogénio ou alquilo inferior produz os carbamatos pretendidos.

Os compostos com a Fórmula I em que R<sup>1</sup> é alquilo inferior-carbonilo são obtidos fazendo reagir o derivado substituído com 8-hidroxi 12 com um anidrido com a fórmula R<sup>6</sup>C(O)OC(O)R<sup>6</sup> (por exemplo anidrido acético). A acilação é habitualmente conduzida a uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 55°C, preferivelmente entre cerca 0°C a cerca de 30°C, num solvente de tipo halocarboneto (por exemplo cloreto de metileno, dicloetano, clorofórmio e produtos semelhantes, preferindo-se o cloreto de metileno). A reacção é desejavelmente efectuada na presença de um catalisador básico adequado (por exemplo N,N-dimetilaminopiridina, lutidina, collidina e produtos semelhantes, preferindo-se a N,N-dimetilaminopiridina).

A reacção do derivado substituído com 8-hidroxi 12 com um carbonato de alquilo ou de arilo (por exemplo carbonato de metilo, carbonato de fenilo, e produtos semelhantes) constitui um sistema de se obter um composto com a Fórmula I em que R<sup>1</sup> é alcoxi inferior-carbonilo ou ariloxicarbonilo. A reacção é habitualmente efectuada num solvente etéreo (preferindo-se o tetrahydrofurano) na presença de um hidreto de metal alcalino como por exemplo hidreto de sódio, hidreto de potássio, e produtos semelhantes.

Para se obter um composto 2,6-metano-1,3-benzodiazocina com a Fórmula I em que R<sup>1</sup> é alquilo inferior (diferente de metilo), recomenda-se que o 5-hidroxi-2-nitrobenzaldeído 1 seja feito reagir com halogeneto de alquilo inferior (por exemplo iodeto de isopropilo, cloreto de etilo, e

ra se obter um derivado de éter de sililo 16 que por sua vez se trata com um composto de organolítio adequado (por exemplo t-butil lítio) para se obter um derivado de organolítio 17 a partir do qual o derivado de formilo desejado 18 ou o derivado de alquilo inferior-aminocarbonilo 19 pode ser obtido. Ver Esquema de Reacção D.

A reacção de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-metil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol 15 com triflato de triisopropilo é tipicamente efectuada num solvente de tipo hidrocarboneto hidrogenado (preferindo-se o diclorometano) na presença de 2,6-dimetilpiridina. A reacção é habitualmente conduzida a uma temperatura de cerca de 0° C a cerca de 25° C. O tratamento do derivado de éter de sililo 16 obtido nesta reacção com o derivado de organolítio como por exemplo t-butil lítio é habitualmente efectuada a temperatura reduzida num solvente etéreo (por exemplo tetrahydrofurano). Os derivados de formilo e de alquil inferior-aminocarbonilo são produzidos por tratamento de derivado do organolítio resultante 17 com dimetilformamida ou com um isocianato de alquilo inferior respectivamente. A desprotecção dos éteres de sililo substituído com formilo e alquilo inferior-aminocarbonilo resultantes 18 e 19, por exemplo por tratamento com fluoreto de tetrabutílamónio, produz os fenóis correspondentes 20 e 21.

Incluídos entre os compostos desta invenção estão os seguintes compostos:

- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-2,6-metano-1,3-benzodiazocina;
- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina-8-ol;
- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina-8-ol, acetato;
- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina-8-ol, metil carbamato;
- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina-8-ol, ciclopropil carbamato;

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina-8-ol, fenil carbamato;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocin-8-ol,4-fluorofenil carbamato;  
3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-  
2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-  
1-metil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-  
3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3,6,11-tetrametil-  
2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
9-cloro-1,2,3,4,5,6-8-metoxi-1,3-dimetil-  
2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
10-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina-8-ol;  
9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina-8-ol;  
10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-  
2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocin-8-ol;  
3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-metil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocin-8-ol;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-metil-3-(2-feniletil)-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocin-8-ol;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-3-(2-feniletil)-  
2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-10-nitro-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina;  
10-amino-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina;  
10-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocin-8-ol;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3,10-trimetil-2,6-metano-  
1,3-benzodiazocina;

~~CONFIDENTIAL~~

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-10-(N-metilamino)carbonil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, fenil carbonato;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, etil carbonato;  
10-benzamido-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina;  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina; e  
10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol acetato.

As 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas desta invenção são úteis como analgésicos devido à sua capacidade para aliviarem a dor em mamíferos. O procedimento utilizado para determinar a actividade analgésica é uma modificação do ensaio de contorsões por fenil-p-quinona em ratos, que constitui um ensaio convencional para a analgesia [Proc. Soc. Exptl. Bio. Med., 95 729 (1957)7]. No seguimento de um procedimento modificado, dissolve-se a fenil-p-benzoquinona (Eastman, 12,5 mg) em 5 ml de etanol a 95% e dilui-se a solução para um volume total de 100 ml com água destilada. Administra-se a solução aos ratos de ensaio intraperitonealmente a uma dose de 10 ml por kg de peso corpóreo. Uma "contorsão" característica é uma rotação interna de um ou mais pés com rotação e rodagem do tronco, dobragem da parede abdominal, lordose e arqueamento da parte posterior.

Utilizam-se para o ensaio do termo de resposta um total de 28 ratos machos (Charles River, CD-1), pesando 18 a 30 gramas. Os animais de ensaio recebem alimento e água à vontade. Dissolvem-se os compostos de ensaio em água destilada, ou suspendem-se em água destilada contendo uma gota de tensioactivo adequado, como por exemplo Tween-80.

Utilizam-se quatro grupos de 5 animais (20 ani

mais) a que são administrados o composto subcutaneamente ou oralmente (p.o.) a 15, 30, 45 e 60 minutos antes da administração da fenil-p-quinona. Um grupo de controle (2 animais por grupo) recebe um volume igual do veículo. Após a administração de fenil-p-quinona, os ratos são colocados separadamente em copos com a capacidade de um litro, e após cinco minutos, são observados durante um período de dez minutos. Regista-se um número de contorsões para cada animal. Utiliza-se a seguinte fórmula para calcular a percentagem de inibição:

Considera-se o período de tempo com maior percentagem de inibição como o tempo de pico. Reserva-se geralmente uma determinação de gamas de doses para os compostos que inibem

$$\frac{\bar{x} \text{ Contorsões no Grupo de Controlo} - \bar{x} \text{ Contorsões no Grupo do Medicamento}}{\bar{x} \text{ Contorsões no Grupo de Controlo}} \times 100$$

$\bar{x}$  Contorsões no Grupo de Controlo

que se contorse[m] por valores superiores a 65-70% da dose de escrutínio. Efectua-se uma determinação de gama de dose do mesmo modo que do tempo de resposta, com a excepção de se ensaiarem dez animais por cada grupo no tempo de pico da actividade do medicamento em ensaio. Utilizam-se cinquenta animais, quatro grupos para ensaio do medicamento, e um veículo de controlo. Os animais são doseados numa maneira ocasional. Determina-se o valor de ED<sub>50</sub> calculado isto é, a dose calculada para o qual se obtém uma inibição de 50% da contorsão, por meio de uma análise de regressão linear em computador. A dose subcutânea calculada que produz uma inibição de aproximadamente 50% da contorsão (ED50) em ratos obtidos nesses ensaios é a seguinte:

<u>Composto</u>	Actividade analgésica (Inibição de contorção)
	<u>ED<sub>50</sub> mg/kg, s.c.</u>
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi- dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina	10,2
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil- 2,6-metano-1,3-benzodiazocina-8-ol	0,70
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil- 2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol acetato	0,74
10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dime- til-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol	1,9
pentazocina	1,3

Consegue-se a produção da analgesia quando as 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas desta invenção são administradas a um paciente que requer esse tratamento com uma dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa entre 0,1 a 50 mg/kg de peso corpóreo por dia. Deve entender-se, contudo, que para qualquer paciente particular, os regimens de dosagem específica devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração do composto acima referido. Deve ainda entender-se que as dosagens acima estabelecidas são apenas exemplares e não limitam em qualquer caso o âmbito ou prática da invenção.


As 2,6-metano-1,3-benzodiazocinas desta invenção, embora elas próprias eficazes, podem ser formuladas e administradas na forma dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis com o objectivo de uma maior estabilidade, conveniência, maior solubilidade, etc. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis preferidos incluem os sais de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico,

~~SECRET~~

ácido sulfúrico, ácido nítrico e semelhantes, sais de ácidos carboxílicos monobásicos, como por exemplo, ácido acético, ácido propiónico e semelhantes, sais de ácidos carboxílicos dibásicos como por exemplo ácido carboxissuccínico, ácido cítrico e semelhantes.

As quantidades eficazes dos compostos desta invenção podem ser administradas oralmente, por exemplo com um diluente inerte ou com um veículo alimentar. Eles podem ser introduzidos em cápsulas de gelatina ou ser em comprimidos. Para administração terapêutica oral, os compostos acima referidos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de comprimidos, hóstias, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e produtos semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% do composto activo, mas esta proporção pode variar dependendo da forma particular e pode ser convenientemente de 4% a cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade do composto activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma a que uma unidade de dosagem oral contenha entre 1,0 e 300 miligramas do composto activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias e produtos semelhantes podem também conter os seguintes ingredientes: um ligante como por exemplo celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina, um excipiente como por exemplo amido ou lactose, um agente desintegrante como por exemplo ácido algínico, Promogel<sup>TM</sup>, amido de milho e produtos semelhantes; um lubrificante como por exemplo estearato de magnésio ou Sterotex, um deslizante como por exemplo dióxido de sílcio coloidal, um agente edulcorante como por exemplo sacaro-se ou sacarina ou um agente aromatizante como por exemplo a hortelã-pimenta, silicilato de metilo, ou aroma de laranja. Quando a unidade de dosagem for uma cápsula, ela pode conter, para além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido como por exemplo um óleo gordo. Outras formas de unidades de



dosagem podem conter outros materiais que modifiquem a forma física da unidade de dosagem como por exemplo revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, laca, ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, para além dos compostos activos, sacarose e/ou outros agentes edulcorantes, conservantes, corantes, e aromas. Os materiais utilizados na preparação destas composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Com o objectivo da administração terapêutica parentérica, os compostos activos desta invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% do composto activo, mas pode variar entre 0,5 e cerca de 50% do seu peso. A quantidade de compostos activos nestas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma que a unidade de dosagem parentérica contenha entre 0,5 e 100 miligramas do composto activo.

As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes componentes: um diluente estéril como por exemplo água para injeções, solução salina, óleos fixados, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos, agentes bactericidas como por exemplo o álcool benzílico ou metil parabéns, antioxidantes como por exemplo o ácido ascórbico ou bissulfito de sódio, agentes quelantes como por exemplo o ácido etilenodiaminotetraacético, tampões como por exemplo acetatos, citratos ou fosfatos, e agentes para o ajuste da tonicidade como por exemplo cloreto de sódio ou dextrose. As preparações parentéricas podem ser introduzidas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de múltipla dose feitos de vidro de plástico.

. Exemplos  
. .

~~CONFIDENTIAL~~

Os seguintes Exemplos são apresentados apenas para fins ilustrativos e não devem ser entendidos como limitando a invenção. A menos que se especifique o contrário, com a exceção dos rendimentos que são calculados numa base molar, todas as partes e percentagens referidas nestes Exemplos são em volume.

#### Exemplo 1

1,2,3,4,5,6-Hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina

#### Fase 1

A uma suspensão agitada de 172 g de carbonato de potássio e 51,9 g do ácido 3-(5-hidroxi-2-nitrofenil)propenóico em 1,6l de acetona moderadamente refluxada foram adicionados, gota a gota, 65,5 g de sulfato de dimetilo. Refluxou-se a mistura reaccional resultante durante a noite, arrefeceu-se, filtrou-se e concentrou-se. Lavou-se o concentrado com metanol frio e secou-se para se obter o éster metílico do ácido 3-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1-propenóico.

#### Fase 2

A uma solução agitada, arrefecida (banho de gelo) de 32,7 g de éster metílico do ácido 3-(5-hidroxi-2-nitrofenil)propenóico e 300 g de acetato de amónio em 700 ml de tetrahydrofurano foram adicionados 840 ml de uma solução de cloreto de titânio (20% em água). Tornou-se a mistura resultante básica por adição de cerca de 1 kg de uma solução a 50% de hidróxido de sódio e diluiu-se com acetato de etilo. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se com carbonato de potássio, filtrou-se e concentrou-se para se obter o éster metílico do ácido 3-(5-metoxi-2-aminofenil)-1-propenóico.

### Fase 3

A uma suspensão agitada, arrefecida (0°C) de 49 g de éster metílico do ácido 3-(5-hidroxi-2-aminofenil)propenóico e 47,4 g de polivinilpiridina em 475 ml de diclorometano foram adicionados, gota a gota, 39,2 g de cloreto de etil malonilo. Após agitar-se a 0°C durante 0,5 horas filtrou-se a mistura e concentrou-se para se obter o éster etílico do ácido 3-(2-(metoxicarbonil)etenil)-4-metoxifenilamino-3-oxopropanoico.

### Fase 4

A uma suspensão agitada, arrefecida (0°C) do éster etílico do ácido 3-(2-(metoxicarbonil)etenil)-4-metoxifenilamino-3-oxopropanoico bruto da fase 3 em 700 ml de metanol foi adicionada, gota a gota, uma solução de 66,5 g de metóxido de sódio (25% em metanol) em 250 ml de metanol. Aqueceu-se a mistura resultante sob refluxo durante 0,75 horas, arrefeceu-se para 0°C, e deitou-se numa solução saturada arrefecida de cloreto de amônio. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução a 10% de ácido clorídrico e solução saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter o éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-4-quinolino acético.

### Fase 5

Uma mistura de 67,0 g do éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-4-quinolino acético e 13 g de cloreto de sódio em 23 ml de água e 300 ml de sulfóxido de dimetilo foi aquecida a 155°C durante 6 horas, arrefecida e diluída com 1,2 l de uma mistura 1:1 de acetato de etilo e água. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo, e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, se-

cou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter o éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-4-quinolino acético.

#### Fase 6

Adicionou-se num período de 1 hora uma solução de 40,8 g do éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-4-quinolino acético em 500 ml de dimetilformamida a uma suspensão arrefecida (0° C) de 4,6 g de hidreto de sódio em 300 ml de dimetilformamida. Aos agitar-se durante 1 hora à temperatura ambiente, adicionaram-se 27,5 g de iodeto de metilo e agitou-se a mistura durante mais uma hora. A mistura foi em seguida arrefecida com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água e solução salina, secou-se em sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se para se obter um óleo. A cromatografia de coluna em gel de sílica (eluição com hexano-acetato de etilo) produziu o éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-quinolino acético.

#### Fase 7

Adicionou-se borohidreto de lítio (100 ml de uma solução 2,0 M em tetrahydrofurano) a uma solução de 34,6 g do éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-quinolino acético em 330 ml de tetrahydrofurano. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 84 horas, arrefeceu-se para 0° C, parou-se a reacção com uma solução aquosa a 10% de ácido clorídrico, e concentrou-se. Tornou-se a fase aquosa básica com carbonato de potássio e extraiu-se com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução salina, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter a 3,4-dihidro-4-(2-hidroxi-1-etil)-6-metoxi-1-metil-2(1H)-quinolinona.

#### Fase 8

~~CONFIDENTIAL~~

Adicionaram-se 42,5 g de trióxido de crômio a uma solução arrefecida (0° C) de piridina em 600 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 0,5 horas e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 10,0 g de 3,4-dihidro-4-(2-hidroxi-etil)-6-metoxi-1-metil-2(1H)-quinolinona. Agitou-se a mistura reaccional durante 0,5 horas, decantou-se o solvente e lavou-se o resíduo resultante com diclorometano. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução a 5% de hidróxido de sódio, solução a 10% de ácido clorídrico, água, e solução salina, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Filtrou-se o óleo resultante através de sílica (eluição com acetato de etilo) e concentrou-se para se obter o composto 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-quinolinoacetaldeído.

#### Fase 9

Adicionou-se cianoborohidreto de sódio (1,2 g) a uma solução de 10,0 g de cloridrato de metilamina e 4,6 g de 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-quinolinoacetaldeído em 142 ml de metanol. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 19 horas, parou-se a reação com uma solução a 10% de ácido clorídrico e extraiu-se com acetato de etilo. Tornou-se a fase aquosa básica com hidróxido de potássio e extraiu-se o produto em acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter um óleo. A cromatografia de coluna em gel de sílica (eluição com trietilamina-metanol-acetato de etilo) produziu o composto 3,4-dihidro-6-metoxi-1-metil-4-(2-(metilamino)etil)-2(1H)-quinolinona como sólido. A uma solução da amina em metanol foi adicionado ácido clorídrico em solução etérea a pH 1. Removeu-se o solvente, e recristalizou-se o resíduo de isopropanol-éter de etílico para se obter o sal cloridrato, p.f. 175-177° C.

~~CONFIDENTIAL~~

nolina em 270 ml de n-butanol em refluxo foram adicionadas, por incrementos e durante um período de 1,5 horas, 7,40 g de sódio. Agitou-se a mistura resultante sob refluxo até todo o sódio ter sido consumido, e em seguida arrefeceu-se e diluiu-se com água. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica combinada com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o concentrado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluição com trietilamina/metanol/acetato de etilo) para se obterem 2,04 g (59%) de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-2-(1-feniletíl)-2,6-metano-1,3-benzodiazocina como óleo.

A uma solução de 1,83 g do óleo em éter dietílico foram adicionados 0,69 g de ácido fumárico em metanol. Removeu-se o solvente em vazio, e recristalizou-se o sólido residual de metanol-éter dietílico para se obterem 1,96 g de fumarato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-3-(1-feniletíl)-2,6-metano-1,3-benzodiazocina, p. f. 148-151° C (dec.).

**ANÁLISE:**

Calculada para $C_{21}H_{26}N_2O$ :	68,47%C	6,89%H	6,39%N
Determinada:	68,24%C	6,89%H	6,28%N

**Exemplo 3**

Fumarato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol

Adicionou-se uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 0,10 mol, 100 ml) gota a gota durante um período de uma hora a uma solução arrefecida (-78° C) desgaseificada de 7,45 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina em 220 ml de diclorometano. Aqueceu-se a mistura reaccional a 0° C durante uma hora e em seguida agitou-se a 0° C durante mais uma hora. Arrefeceu-se em seguida a mistura com uma solução aquosa saturada

de carbonato de sódio. Tornou-se em seguida a fase aquosa básica com carbonato de potássio e extraiu-se o produto em diclorometano. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se em carbonato de potássio, filtrou-se e concentrou-se para se obterem 5,68 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, como sólido.

Preparou-se uma suspensão no sólido em 25 ml de metanol e tratou-se com uma solução de 3,3 g de ácido fumárico em 25 ml de metanol quente para precipitar o sal fumarato correspondente. A trituração do precipitado com metanol quente produziu 4,3 g do fumarato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, p. f. 160-166° C (dec).

**ANÁLISE:**

Calculada para  $C_{13}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ : 61,07%C 6,63%H 8,38%N  
Determinada: 60,82%C 6,69%H 8,26%N

Exemplo 4

3-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-1-metil-2,6-metano-1,3-benzodiazocina

Preparou-se a 4- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{1}$ (ciclopropilmetil)amino $\sqrt{7}$ -etil $\sqrt{7}$ -3,4-dihidro-6-metoxi-1-metil-2(1H)-quinolinona de modo semelhante ao procedimento descrito nas fases 1 a 9 do Exemplo 1.

A uma solução agitada de 5,3 g de 4- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{1}$ (ciclopropilmetil)amino $\sqrt{7}$ -3,4-dihidro-6-metoxi-1-metil-2(1H)quinolinona em 400 ml de n-butanol em refluxo foram adicionados, por incrementos e durante um período de uma hora, 12,7 g de sódio. Agitou-se a mistura resultante sob refluxo até todo o sódio ter sido consumido, e em seguida arrefeceu-se e diluiu-se com água. Separou-se a fase aquosa com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfa-

ANÁLISE:

Calculada para  $C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ : 60,63%C 6,43%H 7,44%N  
Determinada: 60,51%C 6,47%H 7,47%N

Exemplo 6

Acetato, salicilato de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzadiazocin-8-ol

Adicionou-se N-bromossuccinimida (2,40 g) em três porções a uma solução de 3,50 g de acetato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol bruto em 135 ml de metanol desoxigenado. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante cinco minutos e em seguida diluiu-se com diclorometano e com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com diclorometano, e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter um óleo. A cromatografia de coluna do óleo (eluição com gel de sílica com trietilamina-metanol-acetato de etilo) produziu 1,80 g (33%) de acetato de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol como óleo.

Dissolveu-se o produto sólido em metanol e tratou-se com 0,72 g de ácido salicílico em éter dietílico. A concentração produziu uma espuma, que foi recristalizada de diclorometano-pentano e em seguida recristalizada de metanol para se obterem 1,24 g de acetato, de salicilato de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, p. f. 168-169° C.

ANÁLISE:

Calculada para  $C_{15}H_{19}BrN_2O_2 \cdot C_7H_6O_3$ : 55,36%C 5,28%H 5,87%N  
Determinada: 55,45%C 5,24%H 5,81%N

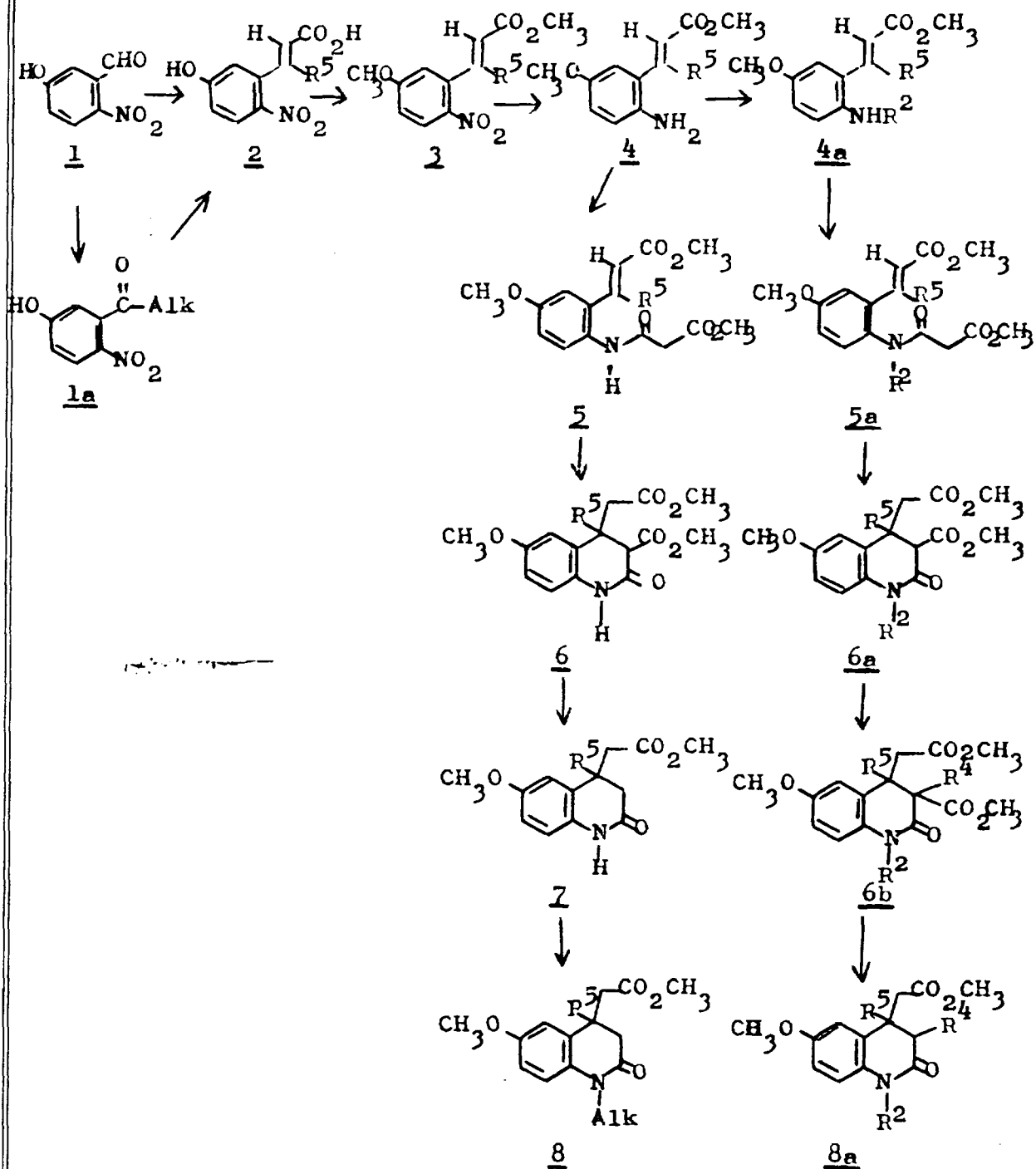
Exemplo 7

Agitou-se à temperatura ambiente durante 15 minutos uma suspensão desoxigenada de 3,59 g de acetato de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol e 2,90 g de carbonato de potássio em 50 ml de uma solução aquosa a 20% de metanol e em seguida diluiu-se com água e com diclorometano. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com diclorometano. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se em bicarbonato de potássio, filtrou-se e concentrou-se. Preparou-se uma suspensão do concentrado em 30 ml de metanol, tratou-se com uma solução de 0,87 g de ácido fumárico em 25 ml de metanol quente, e aqueceu-se durante algum tempo. O arrefecimento para a temperatura ambiente precipitou 1,2 g (32%) de hemi-fumarato de 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol, p. f. 195-200° C (dec.).

ANÁLISE:

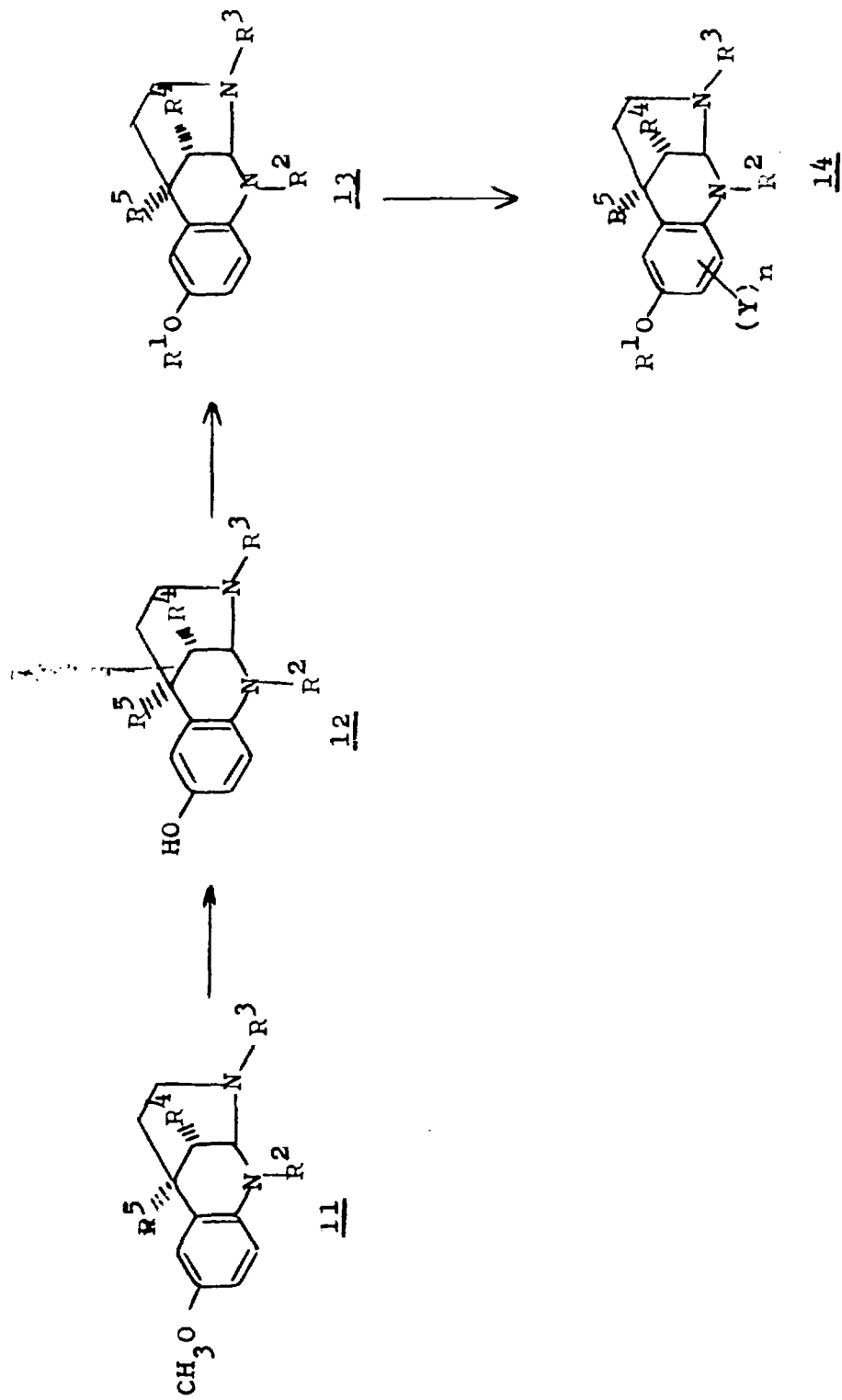
Calculada para:	$C_{13}H_{17}N_2O \cdot 1/2C_4H_4O_4$	50,72%C	5,39%H	7,89%N
Determinada:		50,61%C	5,39%H	7,89%N

Esquema Reaccional A



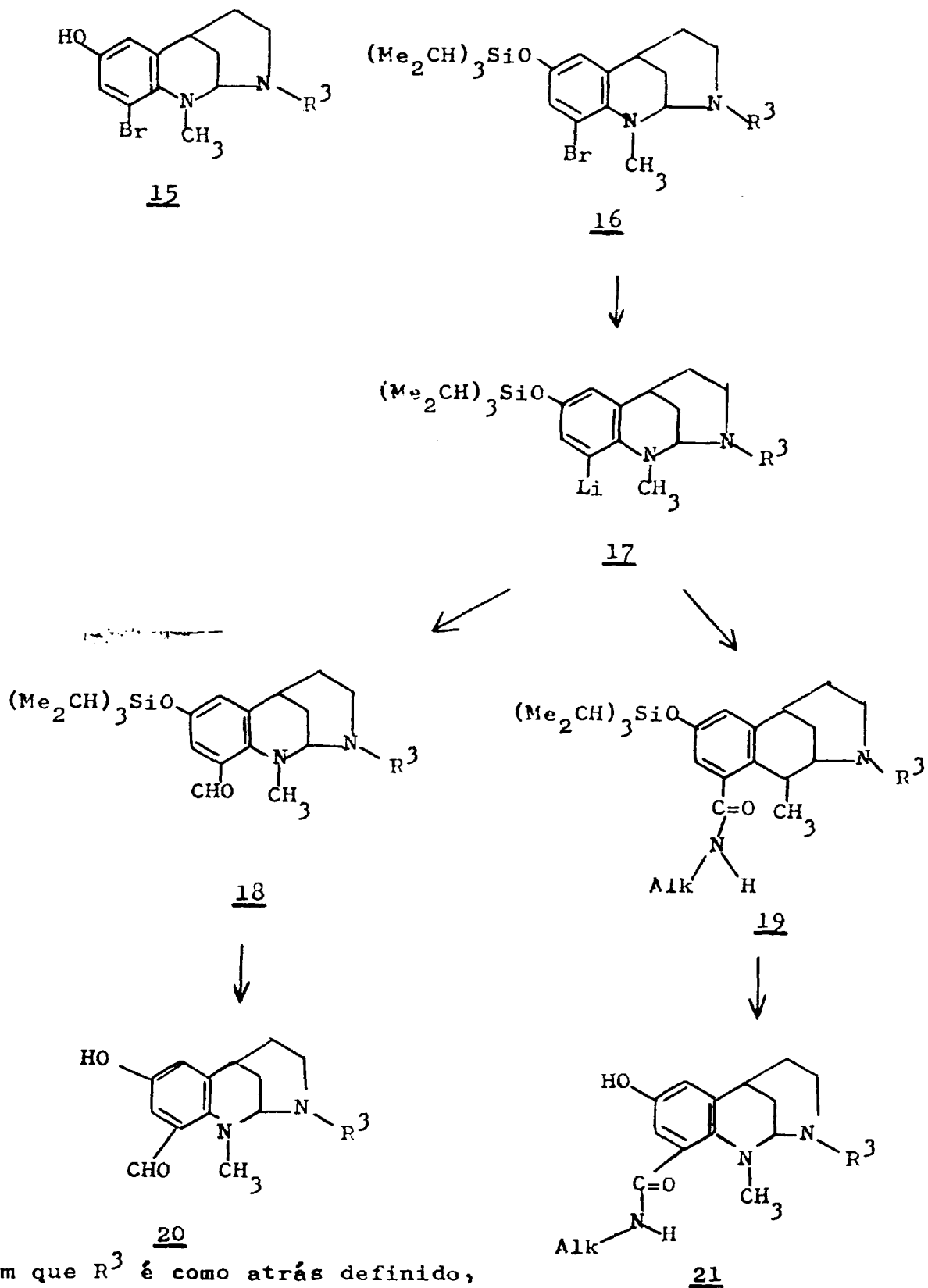
Em que  $R^2$  é um alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, arilalquilo inferior ou alcenilo inferior,  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, e Alk é alquilo inferior.

Esquema Reaccional C



Em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y  
e n são como atrás descritos

Esquema Reaccional D

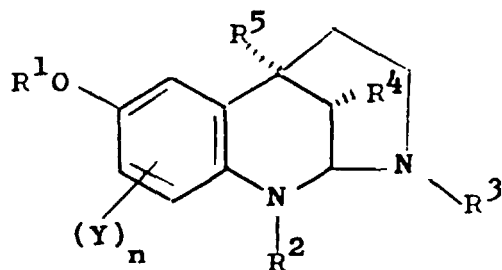


· Em que R<sup>3</sup> é como atrás definido,  
· Me é metilo, e Alk é alquilo inferior.

## REIVINDICAÇÕES

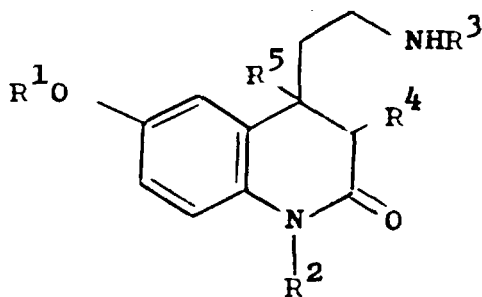
- 12 -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



na qual R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquilo inferior, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-aminocarbonilo, cicloalquilamino carbonilo, alcoxi inferior-carbonilo, ariloxycarbonilo ou arilaminocarbonilo, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilamino inferior, arilalquilo inferior ou alcenilo inferior, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio ou alquilo inferior, Y é halogênio, alquilo inferior, nitro, amino, alquil inferior-carbonilamino, arilcarbonilamino, formilo ou alquil inferior-aminocarbonilo, e n é um inteiro com um valor de zero ou 1, e dos seus isômeros geométricos, antípodos ópticos ou dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por

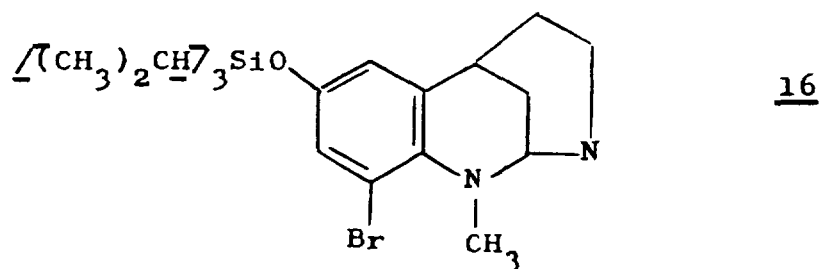
a) ciclizar-se um composto com a fórmula II



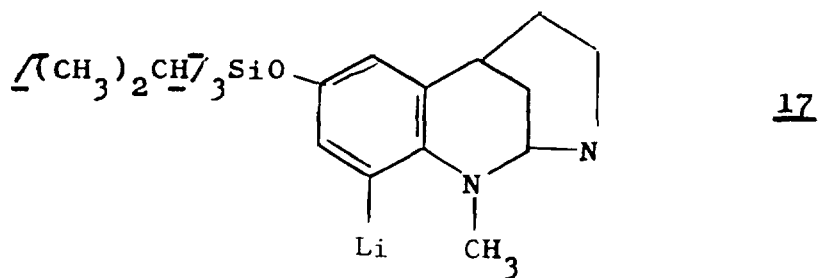
na qual R<sup>1</sup> é alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior,

- 34 -

- g) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é alquil inferior-carbonilo e  $R^2$  a  $R^5$  são como acima definidos, com tetrafluoroborato de nitropiridínio ou de nitrônio para se obter um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é alquil inferior-carbonilo,  $R^2$  a  $R^5$  são como acima definidos, Y é  $-NO_2$  e n é 1,
- h) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula I como obtido na fase g) anterior, para se obter um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é alquil inferior-carbonilo,  $R^2$  a  $R^5$  são como acima definidos, Y é  $-NH_2$  e n é 1,
- i) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I como obtido na fase h) anterior, com um anidrido de ácido alcanóico inferior ou anidrido de ácido aroílico para se obter um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é alquil inferior-carbonilo,  $R^2$  a  $R^5$  são como acima definidos, Y é alquil inferior-carbonilamino ou arilcarbonilamino, e n é 1.
- j) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é hidrogênio,  $R^2$  é metilo,  $R^3$  é como acima definido,  $R^4$  e  $R^5$  são hidrogênio, n é 1 e Y é bromo na posição -10, com triflato de trisopropilsililo para se obter um composto com a fórmula 16



tratar-se o composto obtido com um composto de organilítio para se obter um composto com a fórmula 17



fazer-se reagir o composto com a fórmula 17 com dimetilformamida, seguindo-se desprotecção do derivado do éter de 10-formilo 8-sililo, para se obter um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é hidrogénio,  $R^2$  é metilo,  $R^3$  é como acima definido,  $n$  é 1 e  $Y$  é formilo, ou

- k) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula 17 anterior, com um isocianato de alquilo inferior seguido de desprotecção do derivado resultante de éter de 10-alquil inferior-aminocarbonilo 8-sililo para se obter um composto com a fórmula I em que  $R^1$  é hidrogénio,  $R^2$  é metilo,  $R^3$  é como acima definido,  $n$  é 1 e  $Y$  é alquil inferior-aminocarbonilo, e preparar-se opcionalmente um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a ciclização ser efectuada por tratamento com um metal alcalino num solvente adequado.


- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $R^2$  ser alquilo inferior,  $R^4$  e  $R^5$  serem cada um hidrogénio,  $Y$  ser halogéneo, e  $n$  ser zero ou 1.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por  $R^1$  ser hidrogénio, alquilo inferior, ou alquilo inferior-carbonilo.

- 37 -



- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R<sup>2</sup> ser metilo.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o acetato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o 10-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,3-dimetil-2,6-metano-1,3-benzodiazocin-8-ol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 9ª -

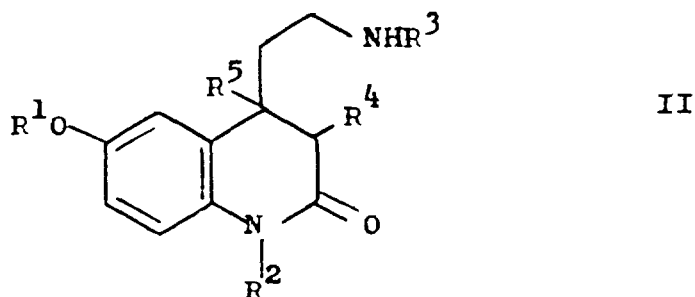
Processo para a preparação de uma composição

- 38 -

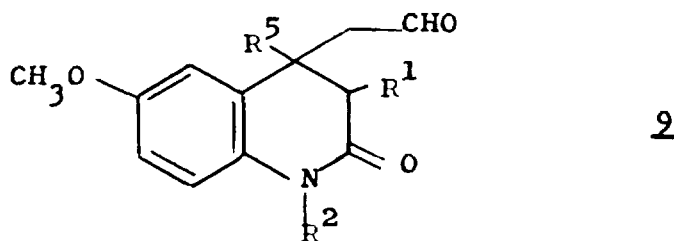
farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1, em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 10a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula II



na qual  $R^1$  é alquilo inferior,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente hidrogênio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcenilo inferior ou arilalquilo inferior e  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio ou alquilo inferior, caracterizado por se fazer reagir um composto com a fórmula



na qual  $R^2$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são como acima definidos, com um composto com a fórmula  $R^3NH_2 \cdot HCl$ , em que  $R^3$  é alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior ou arilalquilo inferior, e com um agente redutor adequado.

A requerente declara que o primeiro pedido

desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América  
em 28 de Março de 1988, sob o número de série 174,274.

Lisboa, 27 de Março de 1989

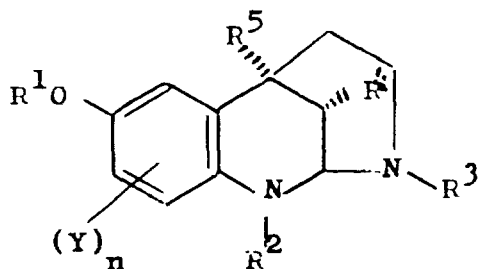
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned below the typed text.

R E S U M O

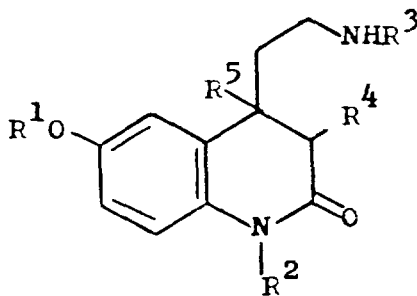
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,6-METANO-1,3-BENZODIAZOCINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula I



que compreende

a) ciclicizar-se um composto com a fórmula II

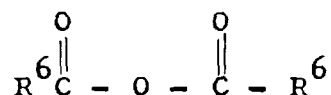


para se obter um composto com a fórmula I,

b) desalquilar-se opcionalmente um composto com a fórmula I' como obtido na fase a) para se obter um composto com a fórmula I,

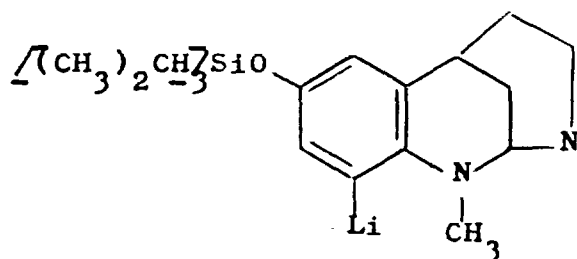
c) fazer-se opcionalmen reagir um composto com a fórmula I com um isocianato com a fórmula  $O=C=N-R$  para se obter outro composto com a fórmula I

d) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I, com um anidrido com a fórmula




para se obter um composto com a fórmula I,

- e) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I com um carbonato de alquilo inferior ou de arilo para se obter outro composto com a fórmula I,
- f) hidrogenar-se opcionalmente um composto com a fórmula I para se obter outro composto com a fórmula I,
- g) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I com tetrafluoroborato de nitropiridínio ou de nitrônio para se obter outro composto com a fórmula I,
- h) reduzir-se opcionalmente um composto com a fórmula I como obtido na fase g) anterior para se obter outro composto com a fórmula I,
- i) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I como obtido na fase h) anterior com um anidrido de ácido alcanoico inferior ou anidrido de ácido aroílico para se obter outro composto com a fórmula I,
- j) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula I com triflato de triisopropilsililo para se obter um composto com a fórmula 16



17

fazer-se reagir o composto com a fórmula 17 com dimetilformamida, seguido de desprotecção do derivado de éter de 10-formilo 8-sililo para se obter outro composto com a fórmula I, ou



k) fazer-se opcionalmente reagir um composto com a fórmula 17 anterior, com um isocianato de alquilo inferior seguido de desprotecção de derivado resultante de éter de 10-alquil inferior-aminocarbonilo  $\beta$ -sililo para se obter um composto com a fórmula I e preparar-se opcionalmente um seu sal de adicção de ácido farmacêuticamente aceitável.