

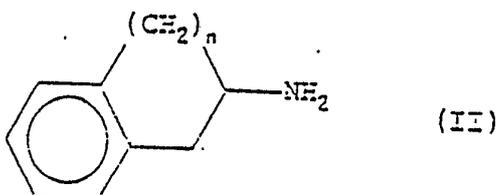


Modalidade e n.º (11)		T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
96.952 L				
Requerente (71): SYNTHELABO, francesa, industrial, com sede em 58, Rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13, França				
Inventores (72): PASCAL GEORGE, JACQUES FROISSANT e MIREILLE SEVRIN				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido		
07.03.1990	FR	90.02855		
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-(AMINOMETIL)-PIPERIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)				
<p>Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral</p> <p style="text-align: right;">(I)</p>				
que consiste em, nomeadamente, fazer reagir primeiro uma amina primária de fórmula geral				



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

Resumo (continuação) (57)

2

ou (a) com um cloroformiato de alquilo ou de benzilo, ou (b) com um cloreto de ácido C₂ ou C₃.

Também se descreve a preparação de composições farmacêuticas que contêm os compostos de acordo com a presente invenção.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

(Dr. Jorge Garin)

K.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-(AMINOMETIL)-
-PIPERIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados de 4-(aminometil)-piperidina e à sua aplicação em terapêutica.

Os compostos de acordo com a presente invenção correspondem à fórmula geral I do esquema reaccional dado a seguir, fórmula em que

o símbolo n representa o número 1 ou 2, e

o símbolo R representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada C_1-C_3 ,

e

o símbolo X representa um ou vários substituintes escolhidos entre os átomos de hidrogênio e de halogênio e os grupos alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

Os compostos de acordo com a presente invenção podem apresentar-se no estado de bases livres ou de sais de adição com ácidos.

Um processo para a preparação de compostos de acordo com a



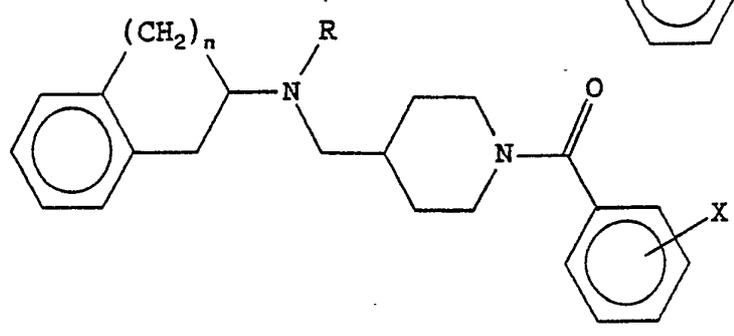
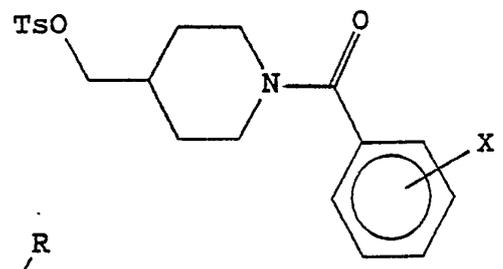
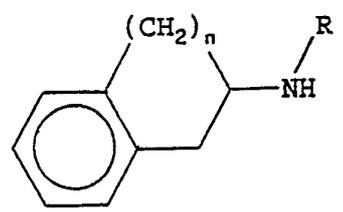
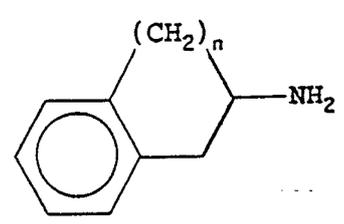
presente invenção é ilustrado pelo esquema reaccional dado a seguir.

Faz-se reagir inicialmente uma amina primária de fórmula geral II (na qual o símbolo n tem o significado definido antes), eventualmente sob a forma de sal de adição com um ácido, quer (a) com um cloroformato de alquilo ou de benzilo, no seio de um dissolvente aprótico inerte tal como o tolueno, o tetra-hidrofurano, ou um dissolvente halogenado, por exemplo o diclorometano, e na presença de uma base orgânica tal como uma amina terciária, por exemplo a trietilamina, quer (b) com um cloreto de ácido em C₂ ou C₃, no seio do mesmo tipo de dissolventes e na presença do mesmo tipo de bases.

No primeiro caso (a) obtém-se um carbamato de alquilo ou de benzilo que se reduz, por exemplo, com hidreto de lítio e de alumínio, no seio de um dissolvente etéreo tal como o tetra-hidrofurano, para se obter uma amina secundária de fórmula geral III na qual o símbolo R representa um grupo metilo.

No segundo caso (b) obtém-se uma amida que se reduz, por exemplo, com hidreto de lítio e de alumínio, no seio de um dissolvente etéreo tal como a tetra-hidrofurano, para se obter uma amina secundária de fórmula geral III na qual o símbolo R representa um grupo alquilo em C₂ ou C₃.

ESQUEMA REACCIONAL



Faz-se em seguida reagir a amina secundária com um tosilato de fórmula geral IV (na qual Ts representa um grupo [4-metil-fenil)-sulfonilo], quer na ausência, quer na presença de um dissolvente inerte tal como a dimetilformamida, o tolueno ou o xileno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 150°C, e eventualmente na presença de uma base orgânica, tal como uma amina terciária, ou inorgânica, tal como um carbonato ou hidrogeno carbonato alcalino.

A amina inicial de fórmula geral II, na qual o símbolo n representa o número 1 está disponível no comércio (indano-2-amina); a amina inicial de fórmula geral II na qual o símbolo n representa o número 2 pode preparar-se de acordo com métodos conhecidos, a partir de 3,4-di-hidro (1H)-2-naftalenona, disponível no comércio, mediante reacção com o cloridrato de hidroxil-amina na presença de acetato de sódio, seguida de hidrogenação catalítica da óxima intermediária.

O tosilato de fórmula geral IV pode preparar-se por exemplo, de acordo com o processo descrito no pedido de patente de invenção europeia EP-0306375.

Os exemplos seguintes ilustram em pormenor a preparação de alguns compostos de acordo com a presente invenção.

As microanálises elementares e os espectros de IV e RMN confirmam as estruturas dos compostos obtidos.

EXEMPLO 1

Cloridrato de N-(2-indanil)-N-metil-1-benzoil-piperidina-4-metanamina.

a) Indano-2-carbamato de etilo.

A 5 g (29,5 mmoles) de cloridrato de indano-2-amina, adicionam-se 200 ml de diclorometano e depois 10 ml, ou seja 7,26 g (71,7 mmoles) de trietilamina. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos e adiciona-se depois, gota a gota, 3,4 ml, ou seja 3,84 g (35,4 mmoles) de cloroformato de etilo. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos e adiciona-se depois água gelada e um excesso de ácido clorídrico 1 N. Filtra-se o precipitado, lava-se, seca-se e purifica-se mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 80/20 de diclorometano/acetato de etilo. Obtém-se deste modo 4,25 g de sólido amorfo.

Ponto de fusão : 68^o-68,5^o C.

b) N-metilindano-2-amina

A uma suspensão de 1,13 g (30 mmoles) de hidreto de lítio

e de alumínio anidro em 150 ml de tetra-hidrofurano adiciona-se uma solução de 2,2 g de indano-2-carbamato de etilo em 50 ml do mesmo dissolvente. Aquece-se a mistura reaccional a refluxo, deixa-se arrefecer, hidrolisa-se com um excesso de hidróxido de sódio aquoso 1 N, filtra-se a mistura reaccional, concentra-se e destila-se sob cerca de 100 Pa a 150°C. Obtém-se deste modo 3,5 g de um óleo.

c) cloridrato de N-(2-indanil)-N-metil-1-benzoílpiperidino-4-metanamina.

Em um balão de 50 ml colocado sob atmosfera de azoto, aquece-se, em banho de óleo a 150°C, uma mistura de 1,13 g (7,7 mmoles) de N-metilindano-2-amina e 2,9 g (7,7 mmoles) de 4-metilfenil-sulfonato de (1-benzoíl-4-piperidinil)-metilo durante 3 horas. Deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente, e adiciona-se diclorometano e um excesso de hidróxido de sódio aquoso 1 N. Após dissolução completa do meio reaccional, separa-se a fase orgânica, evapora-se o dissolvente e purifica-se o resíduo mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 97/3 de diclorometano/metanol. Obtém-se 1,3 g de amida à qual se adicionam 3 ml de ácido clorídrico 1,7 M em etanol, agita-se a mistura reaccional durante 15 minutos, evapora-se até à secura e recristaliza-se o composto sólido em acetonitrilo e depois em acetona. Obtém-se deste modo 0,95 g de cloridrato.

Ponto de fusão : 212^o-213^oC.

EXEMPLO 2

Cloridrato de N-(2-indanil)-N-propil-1-benzoil-piperidina-4-metanamida.

a) N-(2-indanil)-propionamida.

A 5 g (29,5 mmoles) de cloridrato de 2-indanamina adiciona-se 200 ml de diclorometano e depois 15 ml, ou seja 10,9 g (107,6 mmoles) de trietilamina. Agita-se a mistura reaccional, adicionam-se depois 2,6 ml (29,5 mmoles) de cloreto de propionil e mantém-se a agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se ácido clorídrico diluído, filtra-se o precipitado, lava-se, seca-se e purifica-se mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 80/20 de diclorometano/acetato de etilo. Obtém-se deste modo 4,87 g de um composto sólido de cor beje.

b) N-propilindano-2-amina.

Procedendo de acordo com as condições descritas a propósito da N-metilindano-2-amina, reduzem-se 4,87 g (25,7 mmoles) de N-(2-indanil)-propionamida em tetra-hidrofurano com 1,95 g (51,4 mmoles) de hidreto de lítio e de alumínio. Após destilação (~ 100 Pa, 135°C) obtém-se 4,22 g da amina.

- c) cloridrato de N-(2-indanil)-N-propil-1-benzoil-piperidina-4-metanamina.

Aquece-se a 170°C durante 2 horas uma mistura de 2,28 g (13 mmoles) de N-propilindano-2-amina e 5,0 g (14,4 mmoles) de 4-metilfenilsulfonato de (1-benzoil-4-piperidinil)-metilo. Deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente, adiciona-se diclorometano e um excesso de hidróxido de sódio aquoso 1 N. Após dissolução completa do meio reaccional, separa-se a fase orgânica, evapora-se o dissolvente e purifica-se o resíduo mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 97/3 de diclorometano/metanol. Obtém-se deste modo 1,48 g de um óleo viscoso. Adicionam-se 2,3 ml de ácido clorídrico 1,7 M em etanol, agita-se depois a mistura reaccional durante 30 minutos, evapora-se até à secura e recristaliza-se o composto sólido em acetona. Obtém-se deste modo 0,61 g de cloridrato. Ponto de fusão : 174°-176°C.

EXEMPLO 3

Cloridrato de N-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftalenil)-N-metil-1-benzoilpiperidina-4-metanamina.

- a) 3,4-di-hidro-(1H)-naftaleno-2-óxima.

Aquece-se a refluxo durante 1 hora uma mistura de 12,34 g

(84,4 mmoles) de 3,4-di-hidro-(1H)-naftalen-2-ona, 15,13 g (184,4 mmoles) de acetato de sódio e 9,97 g (143,5 mmoles) de cloridrato de hidroxilamina em 250 ml de etanol absoluto. Concentra-se a mistura reaccional, adiciona-se água e éter etílico, separa-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se o dissolvente. Obtém-se deste modo 13,45 g de um composto oleoso alaranjado.

b) cloridrato de 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-amina.

A 13,45 g (83,4 mmoles) de 3,4-di-hidro-(1H)-naftaleno-2-óxima, adicionam-se 55 ml de etanol clorídrico 1,7 M, 5 ml de clorofórmio e 0,3 g de óxido de platina, agita-se a mistura reaccional, submete-se depois a uma hidrogenação sob uma pressão de cerca de 0,31 MPa durante 4 horas à temperatura ambiente, depois durante 10 horas a 35°C. Filtra-se a mistura reaccional, evapora-se parcialmente o filtrado e filtra-se o composto sólido branco que precipita. Após secagem obtém-se 3,22 g de cloridrato.

c) 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-carbamato de fenilmetilo.

Agita-se durante 30 minutos uma mistura de 11,0 g de cloridrato de 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-amina, 200 ml de diclorometano e 17,6 ml, ou seja 12,8 g (126 mmoles) de trietilamina. Adicionam-se depois, lentamente, 10,3 ml (72,2 mmoles) de clorofórmio de fenilmetilo e continua-se a agitação durante 12 horas.

Adiciona-se água gelada e um excesso de ácido clorídrico 1 N. Filtra-se o precipitado, lava-se, seca-se e purifica-se mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 80/20 de diclorometano/acetato de etilo. Obtém-se deste modo 12,3 g de carbamato.

d) N-metil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-amina.

Adicionam-se por porções 7,43 g (26,4 mmoles) de 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-carbamato de fenilmetilo a uma suspensão de 4,5 g (26,4 mmoles) de hidreto de lítio e de alumínio em 200 ml de tetra-hidrofurano e aquece-se a mistura reaccional a refluxo durante 3 horas e 30 minutos, deixa-se arrefecer, hidrolisa-se com um excesso de hidróxido de sódio aquoso 1 N, filtra-se a mistura reaccional, concentra-se e destila-se sob cerca de 80 Pa entre 140°C e 240°C. Obtém-se deste modo 4,78 g de óleo impuro que se utiliza tal e qual na etapa seguinte.

e) cloridrato de N-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftalenil)-N-metil-1-benzoílpiperidina-4-metanamina.

A 4,78 g da amina obtida anteriormente adicionam-se 10,7 g (32 mmoles) de 4-metilfenilsulfonato de (1-benzoílpiperidinil)-metilo e aquece-se a mistura em banho de óleo a 140°C durante 3 horas. Deixa-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente, adiciona-se diclorometano e um excesso de hidróxido de

sódio aquoso 1 N. Após dissolução completa do meio reaccional separa-se a fase orgânica, evapora-se o dissolvente e purifica-se o resíduo mediante cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura a 97/3 de diclorometano/metanol. Obtém-se deste modo 4,02 g de composto ainda impuro a que se adicionam 7 ml de ácido clorídrico 1,7 M em etanol, agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos, evapora-se até à secura e recristaliza-se o composto sólido em uma mistura de tolueno e de acetonitrilo e depois em acetona. Obtém-se deste modo 0,84 g de cloridrato cristalino branco.
Ponto de fusão : 223^o-225^oC.

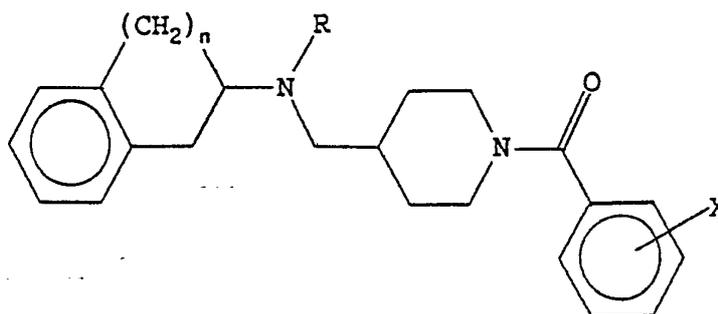
EXEMPLO 4

Cloridrato de N-(1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftalenil)-N-propil-1-benzoílpiperidina-4-metanamina.

Procedendo de acordo com o processo descrito no Exemplo 3, mas utilizando a N-propil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-amina como amina de fórmula geral III (preparada a partir do cloridrato de 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-amina, de acordo com o método descrito no Exemplo 2, a) e b), obtém-se o cloridrato de N-(1,2,3,4 - tetra-hidro-2-naftalenil)-N-propil-1-benzoílpiperidina-4-metanamina.

Ponto de fusão : 200^o-202^oC.

No quadro que se segue ilustra-se as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção.



(I)

NO.	n	R	X	Sal	P.F. (°C)
1	1	CH ₃	H	HCl	212-213
2	1	nC ₃ H ₇	H	HCl	174-176
3	2	CH ₃	H	HCl	223-225
4	2	nC ₃ H ₇	H	HCl	200-202
5	1	nC ₃ H ₇	4-F	HCl	190-192
6	1	nC ₃ H ₇	3-Cl	HCl	151-154
7	1	nC ₃ H ₇	3-CH ₃	HCl	147-148
8	1	nC ₃ H ₇	3-OCH ₃	HCl	188-190
9	1	nC ₃ H ₇	3-OC ₂ H ₅	HCl	200-203

NOTA : na coluna "R", "nC₃H₇" designa um grupo n-propilo;
na coluna "Sal", "HCl" designa um cloridrato.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foram submetidos a uma série de ensaios farmacológicos que demonstraram o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção foram assim objecto de um estudo quanto à sua afinidade para os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A} presentes no hipocampo do rato.

Os compostos que deslocam a ligação de um ligando especificamente marcado, a [³H]-8-hidroxi-di-n-propilamino-2-tetralina [designada adiante por "[³H]-8-OH-DPAT" e descrita por Gozlan e colab., Nature, (1983), 305, 104-142] sobre os receptores 5-HT_{1A}.

Os animais utilizados são ratos machos Sprague-Dawley de 160 a 200 g. Após decapitação colhe-se o cérebro e extrai-se o hipocampo. Tritura-se o tecido em um aparelho Ultra-Turrax Polytron[®] durante 30 segundos a metade da velocidade máxima em 10 volumes de tampão Tris 50 mM de um pH ajustado a 7,4 com ácido clorídrico (ou seja 100 mg de tecido fresco por ml). Lavam-se os tecidos homogeneizados duas vezes a 4°C, centrifugando-os de cada vez durante 10 minutos a 48 000 x g e suspende-se o sedimento em tampão fresco arrefecido. Finalmente, suspende-se o último sedimento em tampão para se obter uma concentração de 50 mg de tecido inicial por ml de tampão a 50 mM. Deixa-se em seguida

incubar a 37°C durante 10 minutos.

A ligação com a [³H]-8-OH-DPAT (1 mM) é determinada mediante incubação de 50 μ l de suspensão de membranas em um volume final de 250 μ l de tampão contendo 10 μ M de pargilina e 3 μ M de paroxetina. Após uma incubação durante 15 minutos a 37°C recuperam-se as membranas mediante filtração sobre filtros Whatman GF/B[®] que se lavam três vezes com quantidades alíquotas de 5 ml de tampão gelado. Extrai-se os filtros no líquido de cintilação e mede-se a radioactividade mediante cintigrafia líquida. A ligação específica da [³H]-8-OH-DPTA define-se como a quantidade radioactiva retida sobre os filtros e que pode ser inibida por co-incubação em 5-hidroxi-triptamina a 10 μ M. A uma concentração de 1 nM de [³H]-8-OH-DPAT a ligação específica representa 90% da radioactividade total recuperada sobre o filtro.

Para cada concentração de composto estudado determina-se a percentagem de inibição da ligação com a [³H]-8-OH-DPAT, e a concentração CI₅₀, concentração que inibe 50% da ligação.

Para os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção as CI₅₀ estão compreendidas entre 0,001 e 0,1 μ M.

A actividade central dos compostos de acordo com a presente invenção foi determinada pelos seus efeitos sobre os "pontos PGO"

(ponto-geniculo-occipitais) induzidos pela reserpina no rato, de acordo com o método descrito por H. Depoortere em Sleep 1976, 3rd Europ. Congr. Sleep Res., Montpellier 1976, 358-361 (Karger, Basel 1977).

Administram-se doses cumulativas de compostos a estudar (entre 0,001 e 3 mg/kg por via intravenosa) com intervalos de tempo de 30 minutos, 4 horas depois da injeção intraperitoneal de uma dose de 0,75 mg/kg de reserpina, a gatos curarizados, sob ventilação artificial. Recolhem-se as actividades electroencefalográfica e fásica (pontos PGO-R) com a ajuda de eléctrodos corticais e profundos (articulação lateral). Para cada dose de composto estudado determina-se a percentagem de diminuição do número de pontos PGO, depois a DA₅₀, dose activa que diminui em 50% este número de pontos

Para os compostos de acordo com a presente invenção as DA₅₀ estão compreendidas entre 0,001 e 1 mg/kg por via intravenosa.

Os resultados dos ensaios demonstram que os compostos de fórmula geral I possuem, "in vitro", uma grande afinidade e selectividade para os receptores seretoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}. "In vivo" demonstram uma actividade agonista, agonista parcial, ou antagonista, ao nível destes receptores.

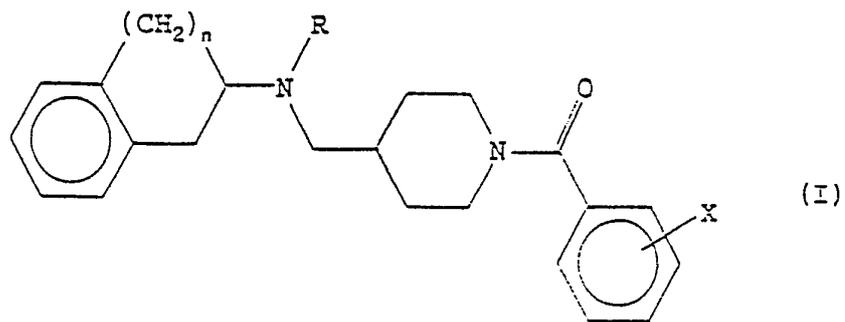
Os compostos preparados pelo processo de acordo com a

presente invenção podem, por conseguinte, ser utilizados para o tratamento das doenças e afecções que implicam os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A} de modo directo ou indirecto, particularmente para o tratamento dos estados depressivos, dos estados de ansiedade, dos distúrbios do sono, para a regulação do apetite, para o tratamento ou a prevenção dos vômitos e dos enjoos dos transportes, e igualmente para o tratamento de desordens vasculares ou cardiovasculares tais como a enxaqueca e a hipertensão.

Para este efeito os compostos de acordo com a presente invenção podem apresentar-se sobe qualquer forma apropriada para a sua administração por via oral ou parenteral, associados a qualquer excipiente conveniente, e doseados para permitir uma posologia diária compreendida entre 1 e 1000 mg.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

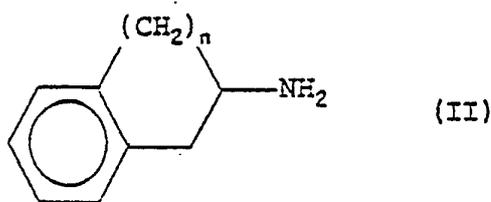
n representa o número 1 ou 2;



R representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada C_1-C_3 ; e

X representa um ou mais substituintes escolhidos entre átomos de hidrogénio e de halogéneo e grupos alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 ;

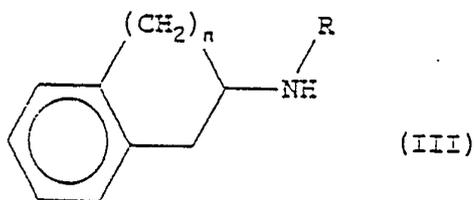
caracterizado pelo facto de se fazer reagir primeiro uma amina primária de fórmula geral



na qual

n tem o significado definido antes,

ou (a) com um cloroformiato de alquilo ou de benzilo, ou (b) com um cloreto de ácido C_2 ou C_3 , e de, em seguida se reduzir o carbamato (a) ou a amida (b) assim obtido, para se obter uma amina secundária de fórmula geral

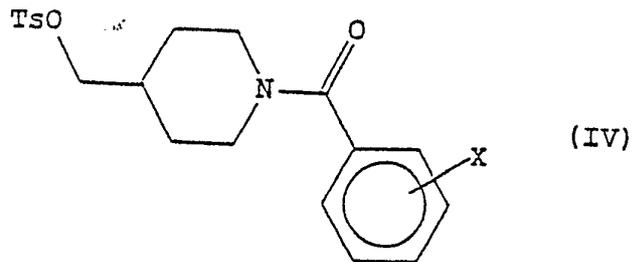


na qual

R tem o significado definido antes,

e, finalmente, se fazer reagir esta amina com um tosilato de

fórmula geral



na qual

T_s representa um grupo (4-metilfenil)-sulfonilo e X tem o significado definido antes.

2.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo, com um excipiente apropriado aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial