



( I 9 ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94484 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C323/60 A

A61K031/16 B

A23K001/16 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.06.25	(73) <i>Titular(es):</i> LABORATOIRE L. LAFON SA. 19 AVENUE DU PROFESSEUR CADIOT 94701 MAISONS ALFORT CEDEX FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.06.26 FR 89 08480	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> LOUIS LAFON FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 11/96 1996.11.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
ALFA-(TERC-BUTILAMINOMETIL)-3,4-DICLOROBENZIL)TIOACETAMIDA

(57) *Resumo:*

(ALFA-(TERC-BUTILAMINOMETIL)-3,4-DICLOROBENZIL)TIOACETAMIDA

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94.484

**NOME:** LABORATOIRES L. LAFON, francesa, industrial, com  
sede em 19 Avenue du Professeur Cadiot-94701  
Maisons Alfort, França

**EPIGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  $\gamma$ -(TERC-  
-BUTILAMINOMETIL)-3,4-DICLOROBENZIL/TIOACETA-  
MIDA"

**INVENTORES:** Louis Lafon

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo  
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

França, 26 de Junho de 1989, No.89 08 480

*[Handwritten signature]*

LABORATOIRES L. LAFON

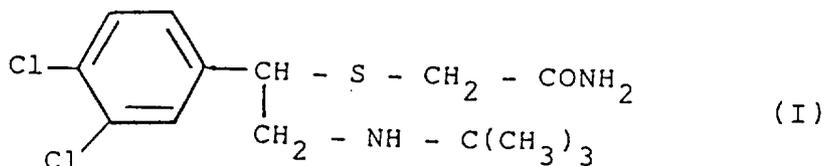
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE [α-(TERC-BUTILAMINOMETIL)-3,4-DI-  
CLOROBENZIL]TIOACETAMIDA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de [α-(terc-butilaminometil)-3,4-diclorobenzil]tioacetamida de fórmula (I):



e de seus sais de adição com ácidos farmacologicamente aceitáveis.

Estes compostos são utilizáveis em terapêutica como antidepressivos assim como para favorecer a tomada de alimentos.

O processo para a sua preparação consiste em se fazer reagir 1-(3,4-diclorofenil)-2-bromoetanol com terc-butilamina, se transformar o amino-álcool obtido no derivado amino-clorado, se condensar este com tioglicolato de metilo e se efectuar a aminólise do éster obtido.

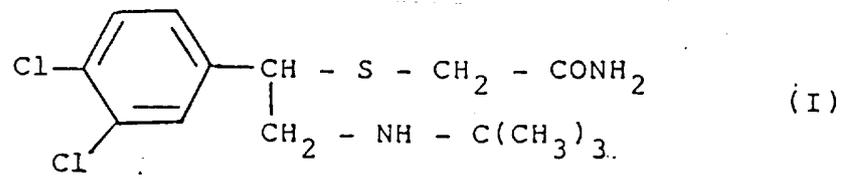


O presente invento diz respeito a novos derivados do ácido α-aminometil-benziltioacéticos e em especial a novos derivados da α-aminometil-benziltioacetamida.

Já se descreveram os derivados do ácido α-aminometil-benziltioacético em EP-A-0-158 545. Estes compostos têm uma acção sobre o sistema nervoso central e podem ser utilizados em terapêutica como antidepressivos.

Descobriram-se agora os derivados do ácido α-aminometil-benziltioacético que apresentam uma acção nitidamente superior sobre o sistema nervoso central.

O presente invento tem como consequência por objectivo a [α-(terc-butil aminometil)-3,4-diclorobenziltio acetamida de fórmula:



e seus sais de adição com os ácidos farmacologicamente aceitáveis.

Os "sais de adição com os ácidos farmacologicamente aceitáveis" designam os sais que dão as propriedades biológicas das bases livres, sem ter efeito não desejável. Estes sais podem ser especialmente aqueles formados com os ácidos minerais, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico; os sais metálicos ácidos, tais como o ortofosfato dissódico e o sulfato monopotássico, e os ácidos orgânicos, tais como o ácido fórmico, o ácido acético, o

ácido propiónico, o ácido glicólico, o ácido oxálico, o ácido fumárico, o ácido maleico, o ácido cítrico, o ácido malónico, o ácido metano sulfónico, o ácido láctico, o ácido succínico, o ácido tártrico.

O composto de fórmula I pode ser obtido por reacção do 1-(3,4-diclorofenil)-2-bromo-etanol com a terc. butilamina, a transformação do amino-álcool obtido em derivado amino clorado, condensação do derivado amino clorado com o tioglicolato de metilo e aminólise do éster assim obtido.

O exemplo seguinte ilustra a preparação dos compostos segundo o invento.

Exemplo

Preparação do cloridrato de  $\alpha$ -(terc. butilaminometil)-3,4-diclorobenzil]tioacetamida  
(CRL 41 414).

1) Preparação do cloridrato de 2-(terc. butilamino)-1-(3,4 diclorofenil) etanol.

Adiciona-se a 60 g (0,22 mole) de 1-(3,4-diclorofenil)-2-bromoetanol em solução em 200 ml de etanol, uma solução de 80 ml de terciobutilamina em 200 ml de etanol. Após 48 horas a 20°C e 3 horas ao refluxo, evapora-se a seco sob vazio, retoma-se com NaOH, extrai-se com éter, extrai-se este com HCl 2N, precipita com NaOH concentrado, seca-se ao ar, lava-se com água, seca-se. Obtém-se a base (F=111°C) com um rendimento de 80%; aquela em solução em acetato de etilo é transformada quantitativamente em cloridrato por adição de etanol clorídrico (F=210-211°C).

2) Preparação do cloridrato de 2-(terc. butilamino)-1-(3,4 diclorofenil)1-cloroetano.

29,85 g (0,1 mole) do cloridrato obtido em 1) em 120 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  são tratados com 20 ml de  $\text{SOCl}_2$  em 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; após 5 horas ao refluxo e uma noite em repouso, seca-se ao ar, lava-se com éter, seca-se e obtém-se o derivado clorado, (F=236-238°C) com um rendimento quantitativo.

3) Preparação do cloridrato de  $\alpha$ -(terc. butilaminometil)-3,4-diclorobenzil]tioacetato de metilo)

Mistura-se a frio 4,4 g (0,192 Atg) de sódio em 250 ml de metanol, depois 10 ml (0,1 mole) de tioglicolato de metilo e

30,5 (0,096 mole) do cloridrato do derivado clorado obtido em 2). Após 1/2 hora a 20°C, aquece-se 3 horas ao refluxo. Filtra-se o NaCl, evapora-se o filtrado sob vácuo, retoma-se com éter, lava-se com água, extrai-se com 100 ml de HCl N, precipita-se a frio com NaOH concentrado, extrai-se com éter, lava-se com água, seca-se, filtra-se, acidifica-se com etanol clorídrico, seca-se ao ar, lava-se com éter e com acetato de etilo e seca-se. Obtém-se o cloridrato do éster (F=154-155°C) com um rendimento de 68%.

4) Preparação do cloridrato de  $\alpha$ -(terc. butilaminometil)-3,4-diclorobenzilítioacetamida

15,9 g (0,04 mole) do cloridrato obtido em (3) em solução em 200 ml de metanol são tratados com 80 ml de amoníaco a 28%.

Após 24 horas em contacto, evapora-se o álcool, adiciona-se 50 ml de HCl N, filtra-se sobre carvão, precipita-se com NaOH concentrado, extrai-se com éter, seca-se, filtra-se e acidifica-se com o etanol clorídrico, seca-se ao ar, lava-se com acetato de etilo e recristaliza-se em acetona.

Obtém-se o composto com um rendimento de 42%.

É um pó branco, solúvel em água e nos alcoois; insolúveis em éter, em acetato de etilo.

Ele funde a 176°C.

Dar-se-á a seguir os resultados farmacológicos e toxicológicos pondo em evidência as vantagens do composto (CRL

41414) segundo o invento em relação aos compostos descritos em EP-A-0 158 545.

Como composto de comparação, utilizou-se o composto que foi descrito em EP-A-0 158 545 e que é estruturalmente mais próximo dos compostos segundo o invento, a saber o fumarato de  $\alpha$ -(isopropilaminometil)-3,4-diclorobenziltioacetamida (CRL 41253).

1) Toxicidade

Um estudo de pretoxicidade foi realizado no rato por via i.p..

a) CRL 41 414

Não há mortalidade a 128 mg/kg. A 256 mg/kg, observam-se convulsões levando à morte em 15 minutos (3 animais em 3).

b) CRL 41 253

Não há mortalidade a 256 mg/kg mas convulsões para 1 rato sobre 3. A 512 mg/kg, observa-se uma sedação depois convulsões levando à morte (3 animais em 3).

O CRL 41 253 é então pelo melhor duas vezes menos tóxico que o CRL 41 414.

2) Antagonismo das hipotermias induzidas pela apomorfina, a reserpina e a oxotremorina no rato (administração i.p. dos compostos testados)

	CRL 41 414	CRL 41 253
Apomorfina 16 mg/kg	1 mg/kg +++	32 mg/kg +
Reserpina 2,5 mg/kg	1 mg/kg +	32 mg/kg +
Oxotremorina	1 mg/kg +	32 mg/kg +

(Neste quadro, o efeito + corresponde a um inicio de efeito enquanto o efeito +++ é um efeito muito nitido).

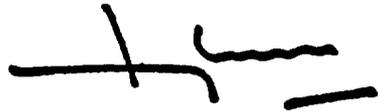
Estes resultados põem em evidência a actividade do CRL 41 414 em doses 32 vezes mais fracas que o CRL 41 253 nos testes que são testes que são testes clássicos para a execução de um efeito antidepressivo.

3) Acção sobre o desespero comportamental

Uma meia hora depois de ter administrado o produto testado por via i.p. em lotes de 6 ratos, coloca-se os ratos num recipiente cheio de água. Determina-se a diminuição da imobilidade sob o efeito do produto testado.

	CRL 41 414	CRL 41 253
Dose mínima diminuindo	4 mg/kg	32 mg/kg

Os resultados poem em evidência um efeito do CRL 41 414 em doses 8 vezes mais fracas neste teste que confirma o efeito antidepressivo do CRL 41 414.



#### 4) Acção sobre o sono barbitúrico

Uma meia-hora após administração do produto testado por via i.p., os lotes de ratos recebem uma injeccção intraperitoneal de barbital (220 mg/kg).

Determina-se a dose mínima que diminui a duração do sono barbitúrico.

	CRL 41 414	CRL 41 253
Dose mínima	4 mg/kg	32 mg/kg

Este Teste põe em evidência um efeito estimulante na dose de 4 mg/kg para o composto segundo o invento.

O presente invento tem igualmente por objectivo as composições terapêuticas compreendendo a título de principio activo o [α-(terc.butil ainometil)-3,4-diclorobenzil]tioacetamida ou um dos seus sais de adição com os ácidos farmacêuticamente aceitáveis.

As composições terapêuticas segundo o invento podem ser administrados ao homem ou aos animais por via oral ou parenteral.

Elas podem estar sob a forma de preparações sólidas, semi-sólidas ou líquidas. Como exemplo, pode-se citar os comprimidos, as gélulas, os supositórios, as soluções ou suspensões injectáveis, assim como as formas retardadas e as formas implantadas de libertação lenta.

Nestas composições, o principio activo está geralmente misturado com um ou vários excipientes farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos do homem da ciência.

A quantidade de principio activo administrado depende evidentemente do doente que é tratado, da via de administração e da severidade da doença.

Deste modo descobriu-se que o composto segundo o invento favorecia a toma alimentar no animal e podia então ser utilizado para estimular o apetite em homens e animais.

Dar-se-á além disso a seguir os resultados de um estudo realizado no rato sobre o efeito do composto segundo o invento sobre a toma alimentar.

Para o estudo, utiliza-se ratos machos Sprague Dawley com idade de 80 dias e pesando em média 374 g no primeiro dia das determinações. Estes ratos foram colocados em gaiolas individuais, 22 dias antes do inicio das determinações. Os animais foram alimentados à vontade com o regime Extralabo M20 e foram colocados com permanência de água à vontade. Os animais foram condicionados a um ciclo luminoso compreendendo 8 h de obscuridade e 16 h de luz. O composto testado, em solução em soro fisiológico (NaCl a 9/1000), assim como um placebo constituído por soro fisiológico, foram administrados por via intraperitoneal sob um volume de 1 ml/kg.

Os resultados são representados sobre a Fig. única anexa sobre a qual se relacionou em função do tempo a variação da toma alimentar em % da toma alimentar sob placebo.

Sob esta Fig. a curva A corresponde à dose de 0,25 mg/kg, a curva B à dose de 0,50 mg/kg e a curva C à dose de 1 mg/kg.

Constata-se com o composto de fórmula I um aumento da toma alimentar que é de 7 a 11 vezes superior àquela observada sem administração do composto de fórmula I.

O presente invento tem então igualmente por objectivo uma composição favorecendo a tomada de alimentos em homens e animais que compreende a título de principio activo o composto de fórmula I.

O presente invento encontra uma aplicação, nomeadamente na alimentação de animais de criação, tais como gado e aves onde a composição de acordo com o invento permite obter, nomeadamente um aumento do ganho de peso.

Para administração animal a composição pode tomar particularmente a forma de uma pré-mistura contendo o principio activo disperso num veículo ou diluente ou ainda a forma de um suplemento de alimentação contendo o principio activo misturado com um veículo ou diluente.

Neste últimos dois casos, o veículo é de preferência um composto alimentar para animais por exemplo aveia, grãos de soja, luzerna, frumento, resíduos de fermentação conchas de ostras trituradas, melaços, substâncias vegetais comestíveis, farinha de soja, caulino, talco, calcário triturado, etc...

Sob forma de premistura, as composições segundo o invento destinadas a favorecer a administração animal podem conter de 10 a 80% em peso de composto de fórmula I ou um dos

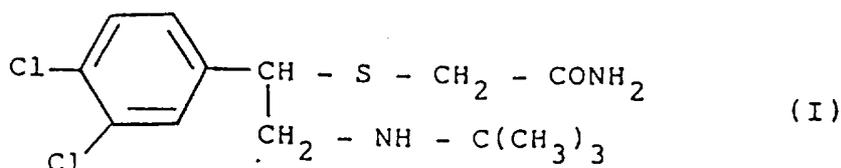
seus sais não tóxicos e de 90 a 20% de veículo ou diluente em peso da composição. Estas premisturas podem ser diluídas com um suplemento alimentar para animais ou podem ser adicionados directamente a uma ração alimentar animal de modo a favorecer uma alimentação apropriada.

Alternativamente, o composto de fórmula I e os seus sais não tóxicos podem ser administrados sob forma de uma solução ou suspensão contendo uma quantidade eficaz deste principio activo em água de bebida dos animais.

Uma tal quantidade favorável pode variar de 0,0005 a 0,05% em peso da quantidade de alimento diário nos animais.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de  $\alpha$ -(terc-butilaminoetil)-3,4-diclorobenzilítioacetamida de fórmula:

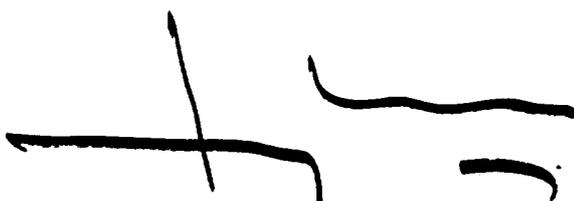


e de seus sais de adição com ácidos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por se fazer reagir o 1-(3,4-diclorofenil)-2-bromo-etanol com a terc-butilamina, se transformar o amino-álcool obtido em derivado amino-clorado, se condensar o derivado amino-clorado com o tioglicolato de metilo se efectuar uma aminólise do éster assim obtido.

2a. - Processo para a preparação de uma composição terapêutica caracterizado por se incluir na referida composição, a título de princípio activo, um composto de acordo com a reivindicação 1.

3a. - Processo para a preparação de uma composição favorecendo a tomada de alimentos, caracterizado por se incluir na referida composição a título de princípio activo um composto de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 25 de Junho de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA

11

