

66 885

Ref: IR 2905(48 ALT 02)

PATENTE Nº.

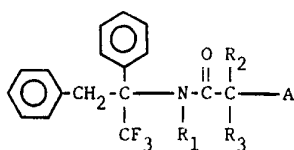
"Processo de preparação de derivados
trifluormetilo de 2-aminoacetamida"

para que

PENNWALT CORPORATION, pretende obter
privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

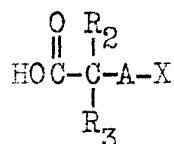
O presente invento refere-se ao processo de preparação
de novos derivados trifluormetilo de 2-aminoacetamidas com a
fórmula (1)



(1)

onde R_1 , R_2 e R_3 são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio ou metilo e A é amino, monoalquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_2-C_8 , ciclopropilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 4-morfolinilo; e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, processo que compreende:

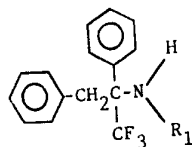
A - o acoplamento directo de derivados de aminoácidos, adequadamente protegidos, de fórmula (3):



(3)

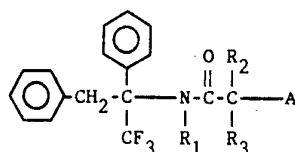
na qual A é amino ou monoalquilamino C_1-C_4 e onde X é um grupo protector de uretana, com uma amina de fórmula geral (2):

-2-



(2)

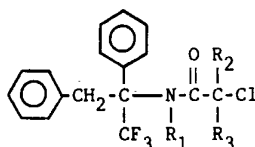
num solvente inerte na presença de um reagente de acoplamento com ou sem 1-hidroxibenzotriazolo ou outros aditivos, para proporcionar produtos acoplados de fórmula (4):



(4)

e em seguida a remoção de X para proporcionar compostos de fórmula geral (1); ou

B - fazer reagir uma amina de fórmula geral (2) com um derivado activado de ácido, com dois carbonos, que contém um grupo que se despede, α em relação ao carbonilo, na presença de um aceitador de ácido, para produzir o correspondente derivado 2-cloroacetamida de fórmula geral (5):



(5)

e fazer reagir directamente este intermediário com amoníaco ou com aminas num solvente tal como um alcanol inferior ou um solvente clorado, para proporcionar os correspondentes compostos de fórmula geral (1);

e em seguida a conversão dos compostos assim obtidos nos seus sais de adição de ácido, farmacêuticamente aceitáveis, com ácidos orgânicos ou inorgânicos.

Os compostos preparados de acordo com o processo do in-

66 885

Ref: IR 2905(48 ALT 02)



-3-

vento são úteis para proporcionar actividade sedativa e anti-
-epiléptica.

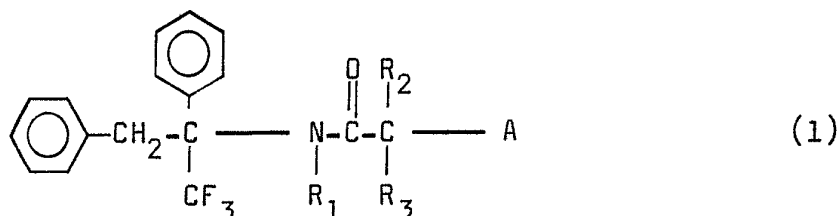
-4-

MEMÓRIA DESCRITIVASumário do Invento

Prepararam-se novos derivados substituídos de 2-aminoacetamida e verificou-se que eles possuem uma útil actividade sedativa e especialmente anti-epiléptica.

Descrição Geral

Este invento refere-se a novos compostos de 2-aminoacetamida com a seguinte estrutura geral (1):



na qual R_1 , R_2 e R_3 são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio ou metilo e A é amino, monoalquilamino $\text{C}_1\text{---C}_4$, dialquilamino $\text{C}_2\text{---C}_8$, ciclopropilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 4-morfolinilo.

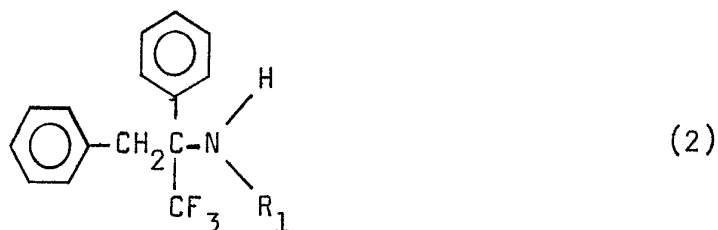
Este invento refere-se ainda às formas diastereómeras e opticamente resolvidas e também aos sais de adição de ácido, farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de fórmula geral (1).

Os compostos deste invento possuem propriedades farmacêuticas úteis. Possuem, em particular propriedades sedativas e anti-epiléticas. Compostos especialmente úteis são aqueles em que R_1 , R_2 e R_3 são hidrogénio e A é amino.

Descrição Pormenorizada

As 2-aminoacetamidas de fórmula geral (1), descritas de talhadamente acima, são preparadas de um modo conveniente por reacções adequadas de formação de ligação amida a partir dos correspondentes intermediários amina de fórmula geral (2):

-5-



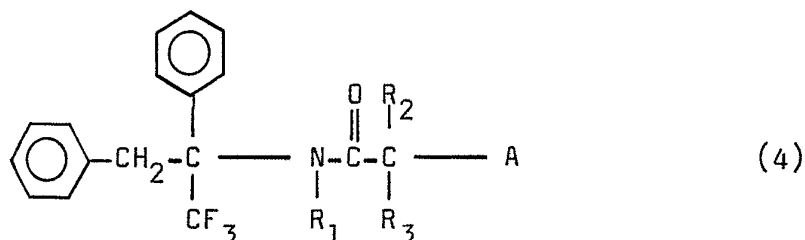
na qual R_1 é hidrogénio ou metilo. A preparação das aminas de fórmula geral (2) é descrita na Secção de "Preparação de Intermediários".

Em princípio, podem utilizar-se muitas reacções de formação da ligação amida para a conversão das aminas de fórmula geral (2) em amidas de fórmula geral (1). Designam-se por Processo A e Processo B os dois procedimentos que representam processos específicos para esta conversão.

O Processo A consiste no acoplamento directo de derivados de aminoácidos adequadamente protegidos, de fórmula (3) que estão disponíveis no comércio:



na qual R_2 e R_3 são descritos como acima, A é amino ou monoalquilamino C_1-C_4 e onde X é um grupo protector de uretana, preferivelmente benziloxicarbonilo (CBZ) ou t-butiloxicarbonilo (BOC), com uma amina de fórmula geral (2), num solvente inerte na presença de um reagente de acoplamento como por exemplo diciclo-hexilcarbodiimida com ou sem 1-hidroxibenzotriazolo ou outros aditivos, para proporcionar produtos acoplados de fórmula geral (4):

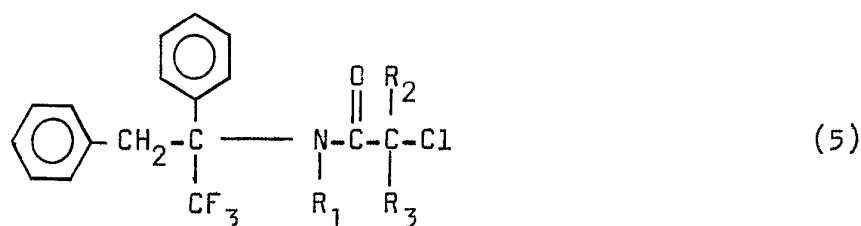




-6-

os grupos protectores X são então facilmente removidos por hidrogenação catalítica, para os grupos CBZ, ou por tratamento com um ácido como o ácido trifluoracético ou clorídrico, para o grupo BOC, para proporcionar os compostos de fórmula geral (1).

O Processo B consiste na reacção de uma amina de fórmula (2) com um derivado activado de ácido, com dois carbonos, que contém um grupo que se despede alfa em relação ao carbonilo, tal como cloreto de cloroacetilo, na presença de um aceitador de ácido, tal como trietilamina, para produzir o correspondente derivado 2-cloroacetamida de fórmula geral (5):



Este intermediário pode ser feito reagir directamente com aminas como amoníaco ou monoalquilaminas $\text{C}_1\text{-C}_4$, dialquilaminas $\text{C}_2\text{-C}_8$, ciclopropilamina, pirrolidina, piperidina ou morfolina num solvente tal como um alcanol inferior, por exemplo metanol ou etanol, ou num solvente clorado, por exemplo clorofórmio ou cloreto de metileno ou suas misturas, para proporcionar os correspondentes compostos de fórmula geral (1) onde A = amino, monoalquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, dialquilamino $\text{C}_2\text{-C}_8$, ciclopropilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 4-morfolinilo. No caso das aminas de fórmula geral (2), o processo de preparação preferido é o processo B.

Os compostos de fórmula geral (1) possuem centros assimétricos e portanto é possível a existência de isómeros geométricos e ópticos. Estes compostos podem ser adequadamente preparados a partir de aminas opticamente activas de fórmula (2) e/ou a partir de intermediários aminoácido opticamente activos (3), pelos processos descritos acima.

Os compostos de fórmula geral (1) são compostos básicos



-7-

e podem ser usados nesse estado ou podem preparar-se sais de adição de ácido, farmacêuticamente aceitáveis, por tratamento com diversos ácidos inorgânicos ou orgânicos, tal como ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, succínico, fumárico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzóico, metanossulfônico ou carbônico.

Os compostos de fórmula geral (1) possuem propriedades farmacêuticas úteis. Possuem em particular propriedades anti-epilépticas e propriedades sedativas úteis. Estas actividades foram avaliadas por métodos clássicos. A actividade anti-epiléptica foi medida determinando a capacidade dos compostos para inibir o componente, de extensão tónica dos membros inferiores, do ataque em grupos de ratinhos, induzido por electrochoque máximo após administração oral ou intraperitoneal de acordo com os procedimentos de the Epilepsy Branch, NINCDS publicado por R. J. Porter, et al., Cleve. Clin. Quarterly 1984, 51, 293, e comparada com a dos agentes clássicos dilantina e fenobarbital. Com este sistema de ensaio foram obtidas actividades na gama de 10-400 m/k, após administração oral. A actividade sedativa foi avaliada por observações comportamentais de grupos de ratinhos, pelos procedimentos clássicos da literatura. Os compostos seleccionados exibiram nestes ensaios actividade na gama de 30-600 m/k.

Apresentam-se as seguintes ilustrações e exemplos não limitativos para exemplificar a preparação das aminas intermediárias de fórmula (2) e a sua conversão nos novos compostos de fórmula geral (1).

Preparação de Intermediários

Ilustração 1

Preparação de maleato de 3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propil-amina

A uma solução de hexametildissilazano (40,1 ml, 0,189 mol) em 200 ml de tetra-hidrofurano, a 0° sob azoto, adicionou-se gota a gota n-butil-lítio (75,6 ml de hexano 2,5 M, 0,189

-8-

mol) e agitou-se a 5-10°C durante 30 minutos. Esta solução foi adicionada gota a gota durante 1 hora a uma solução de 2,2,2-trifluoracetofenona (30,0 g, 0,172 mol) em 200 ml de tetra-hidrofurano e agitada durante 1,5 horas a 5-10°C, em seguida foi tratada com uma solução de cloreto de benzil-magnésio (94,5 ml de THF 2,0 M, 0,189 mol) durante 45 minutos, depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mistura foi arrefecida até 0°C e adicionaram-se 25 ml de cloreto de amónio saturado e removeu-se o precipitado por filtração através de celite. Concentrou-se o filtrado até 300 ml e tratou-se com 300 ml de HCl 1N durante 3 horas e em seguida extraiu-se com 2 x 250 ml de éter. Os extractos de éter foram lavados com 100 ml de HCl 1N e as fases aquosas combinadas foram tornadas básicas, pH 10, com NaOH a 5% e extraídas com clorofórmio (3 x 200 ml). Os extractos de clorofórmio foram lavados com 200 ml de salmoura, secos e evaporados para dar o produto sob a forma de um óleo amarelo, 38,62 g. O tratamento de 5,0 g da base com ácido maleico (2,21 g, 0,019 mol) em 50 ml de metanol e a evaporação do solvente deram origem a um sólido que foi recristalizado em éter (75 ml) e seco no vácuo para dar 5,34 g de maleato de 3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina sob a forma de um sólido branco, p.f. 106-107°C.

Ilustração 2

Preparação de N-metil-3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina

A acilação de uma amina primária com um cloroformato de alquilo proporciona o derivado N-carboalcóxi que pode ser reduzido com hidreto de lítio e alumínio em solventes éter para proporcionar a N-metil(amina secundária). Para um exemplo deste processo ver Horner e Skinner, Can. J. Chem., 1966, 44, 315. Assim, a N-metil-3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina pode ser preparada por reacção de 3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina com cloroformato de etilo numa mistura de duas fases de cloreto de metileno e carbonato de sódio aquoso seguida de redução do intermediário N-carboetoxi-3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina com hidreto de alumínio e lítio em

-9-

tetra-hidrofurano.

Exemplo 1Preparação de maleato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluorometil)etil]acetamida

A uma solução agitada de 1,2-difenil-3,3,3-trifluor-2-propilamina (49,88 g, 0,188 mol) e trietilamina (52,6 ml, 0,376 mol) em 400 ml de cloreto de metileno, a 4°C sob azoto, adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de cloroacetilo (22,8 ml, 0,282 mol) em 60 ml de cloreto de metileno. Removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura durante 16 horas, arrefeceu-se para 4°C, tratou-se de novo com trietilamina (27 ml) e cloreto de cloroacetilo (15,2 ml) em 30 ml de cloreto de metileno e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. A análise por TLC mostrou que a reacção não estava ainda completa, de modo que se voltou a arrefecer a mistura a 4°C e se adicionou 26 ml de trietilamina e em seguida uma solução de cloreto de cloroacetilo (15 ml) em cloreto de metileno (20 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas, e em seguida adicionou-se água (200 ml) e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (2 x 100 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1N (3 x 150 ml), secas e evaporadas até se obter um resíduo sólido escuro. Tratou-se este resíduo 10 vezes com ciclo-hexano quente e descoraram-se com norite as soluções de hexano combinadas e filtraram-se a quente. Depois de se arrefecer cristalizou um sólido branco-sujo obtendo-se 36,9 g de cloroacetamida, p. f. 158-159°C. Este material (9,2 g, 0,027 mol) foi suspenso em 225 ml de etanol saturado com amoníaco e aqueceu-se a mistura a 78-85°C durante 19 horas numa bomba de aço. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e evaporou-se o solvente. O resíduo foi dissolvido em água (150 ml), NaOH a 15% (50 ml) e clorofórmio (200 ml), as fases separadas, sendo a fase aquosa extraída com clorofórmio (2 x 200 ml) e as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura (200 ml), secas e evaporadas até se obter um óleo amarelo, 7,98 g que cristalizou após repouso. Recristalizou-se este em 50 ml de acetato de etilo e

-10-

50 ml de ciclo-hexano para dar 3,6 g de sólido branco. Dissolveu-se este sólido em 30 ml de etanol, tratou-se com ácido maleico (1,29 g, 0,11 mol) e aqueceu-se a solução e em seguida tratou-se com éter etílico (70 ml). Depois do arrefecimento cristalizou um sólido branco que foi seco no vácuo e originou 3,11 g de maleato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida, p.f. 171-173°C.

Exemplo 2

Preparação de tosilato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]propanamida

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos no Exemplo 1 e substituindo cloreto de cloroacetilo por cloreto de 2-cloropropionilo prepara-se o correspondente tosilato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]propanamida, p.f. 161-185°C.

Exemplo 3

Preparação de maleato de 2-(metilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida

A uma solução agitada de monometilamina (50 ml, 1,13 mol) em 150 ml de metanol, a 0°C sob azoto, adicionou-se 2-cloro-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida (do Exemplo 1) (10,2 g) e em seguida 100 ml de metanol para produzir uma solução. Deixou-se a mistura aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o semi-sólido resultante em 150 ml de clorofórmio, 100 ml de água e 20 ml de NaOH a 15%. Separaram-se as fases, extraíu-se a fase aquosa com clorofórmio (2 x 125 ml) e lavaram-se com salmoura (150 ml) as fases orgânicas combinadas, descoraram-se com carvão activado, secaram-se e evaporaram-se até se obter um óleo laranja-amarelado, 9,8 g. Dissolveu-se este em 150 ml de metanol, tratou-se com 3,4 g de ácido maleico e removeu-se o solvente sob vácuo para se obter um sólido que foi recristalizado em metanol (150 ml) e acetato de etilo (150 ml) e em seguida em metanol (30 ml) e acetato de etil

-11-

lo (75 ml) e seco sob vácuo para dar 4,88 g de maleato de 2-(metilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 179-181°C.

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos acima e substituindo monometilamina por ciclopropilamina pode preparar-se a correspondente 2-(ciclopropilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida.

Exemplo 4

Preparação de maleato de 2-(Butilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos no Exemplo 3 e substituindo monometilamina por n-butilamina prepara-se o correspondente maleato de 2-(butilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida, p.f. 194-195°C.

Exemplo 5

Preparação de maleato de 2-(dimetilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida

A uma solução agitada de dimetilamina (25 ml, 0,38 mol) em 150 ml de metanol, a 0°C sob azoto, adicionou-se 2-cloro-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida (do Exemplo 1) (7,0 g, 0,020 mol). Deixou-se a mistura aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitou-se durante 48 horas. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em 150 ml de clorofórmio e 150 ml de água. Tornou-se a solução aquosa básica, pH 10, com NaOH a 50%. Separaram-se as fases, extraíu-se a fase aquosa com clorofórmio (2 x 75 ml) e levaram-se com salmoura (75 ml) as fases orgânicas combinadas, secaram-se e evaporaram-se para se obter um óleo escuro, 7,2 g. Purificou-se este óleo por cromatografia numa HPLC Prep 500 em sílica gel, eluindo^{com} acetato de etilo a 10%/hexano. Combinaram-se as fracções puras e evaporaram-se para se obter 4,0 g de um óleo. Este óleo foi dissolvido em 125 ml de metanol e tratado com ácido maleico em refluxo (1,3 g, 0,012 mol). Concentrou-se a solução a um volume

-12-

de 75 ml. O sal cristalino que se formou foi seco sob vácuo para dar 3,61 g de maleato de 2-(dimetilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida sob a forma de um sólido branco, p.f. 213-215°C.

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos acima e substituindo dimetilamina por dietilamina pode preparar-se a correspondente 2-(dietilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida.

Exemplo 6

Preparação de 2-(azaciclo)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamidas

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos no Exemplo 5 e substituindo dimetilamina por pirrolidina, piperidina ou morfolina podem preparar-se respectivamente as correspondentes 2-(1-pirrolidinil)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida, 2-(1-piperidinil)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida ou 2-(4-morfolinil)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida.

Exemplo 7

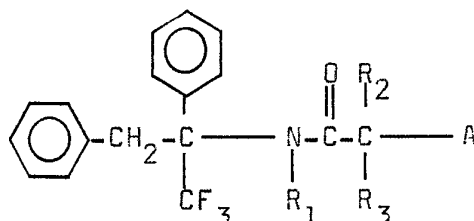
Preparação de 2-amino-N-metil-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida

Por procedimentos essencialmente semelhantes aos descritos no Exemplo 1 e substituindo 3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina por N-metil-3,3,3-trifluor-1,2-difenil-2-propilamina pode preparar-se a correspondente 2-amino-N-metil-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida.

-13-

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de derivados de 2-aminoaceta-
mida com a seguinte fórmula geral (1), e de seus isómeros ópti-
cos e geométricos

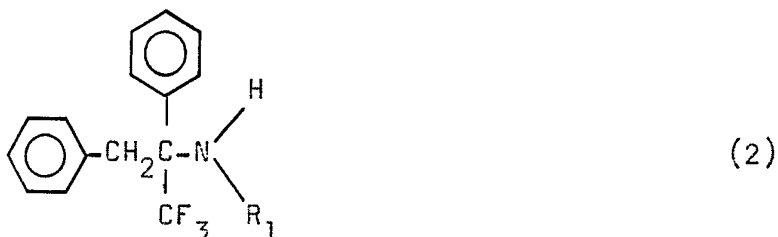


na qual R_1 , R_2 e R_3 são hidrogénio ou metilo e A é amino, mono-
alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_2-C_8 , ciclopropilamino, 1-
-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 4-morfolinilo; e dos seus sais
de adição de ácido, farmacologicamente aceitáveis, processo ca-
racterizado por compreender:

A - o acoplamento directo de derivados de aminoácidos,
adequadamente protegidos, de fórmula (3):



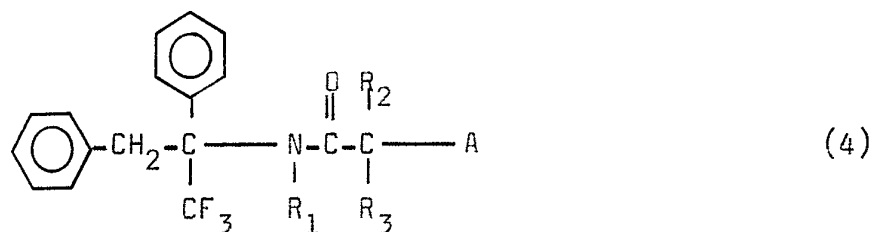
na qual R_2 e R_3 são descritos como acima, A é amino ou monoal-
quilamino C_1-C_4 e onde X é um grupo protector de uretana, pre-
ferivelmente benziloxicarbonilo (CBZ) ou t-butiloxicarbonilo
(BOC), com uma amina de fórmula geral (2):



na qual R_1 é hidrogénio ou metilo, num solvente inerte na pre-
sença de um reagente de acoplamento com ou sem 1-hidroxibenzo-

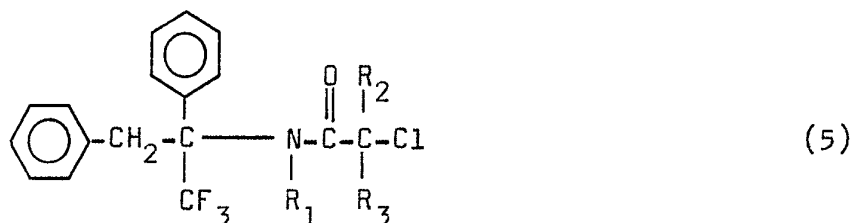
-14-

triazolo ou outros aditivos, para proporcionar produtos acoplados de fórmula geral (4):



e em seguida a remoção de X, por hidrogenação catalítica no caso dos grupos CBZ ou por tratamento com um ácido no caso do grupo BOC, para proporcionar compostos de fórmula geral (1); ou

B - fazer reagir uma amina de fórmula geral (2), como atrás definida, com um derivado activado de ácido, com dois carbonos, que contém um grupo que se despede, X em relação ao carbonilo, na presença de um aceitador de ácido, para produzir o correspondente derivado 2-cloroacetamida de fórmula geral (5):



e fazer reagir directamente este intermediário com amoníaco ou com aminas como monoalquilaminas $\text{C}_1\text{-C}_4$, dialquilaminas $\text{C}_2\text{-C}_8$, ciclopropilamina, pirrolidina, piperidina ou morfolina num solvente tal como um álcool inferior ou num solvente clorado, por exemplo clorofórmio ou cloreto de metileno ou suas misturas, para proporcionar os correspondentes compostos de fórmula geral (1);

e em seguida a conversão facultativa dos compostos assim obtidos nos seus sais de adição de ácido, farmacologicamente aceitáveis, com ácidos orgânicos ou inorgânicos apropriados.

2 - Processo de acordo com a reivindicação anterior,

-15-

caracterizado por se preparar:

o maleato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida,

o tosilato de 2-amino-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]propanamida,

o maleato de 2-(metilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida,

o maleato de 2-(butilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida, e

o maleato de 2-(dimetilamino)-N-[1,2-difenil-1-(trifluormetil)etil]acetamida.

Lisboa, 30. NOV. 1987

Por PENNWALT CORPORATION
Por - O AGENTE OFICIAL -

