



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 94160 B**

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

C07C237/06 A A61K031/16 B
A61K031/33 B C07D231/301 B
C07D307/12 B C07D333/16 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.05.25</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1989.05.25 GB 8912071 1990.04.04 GB 9007567</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.01.08</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/97 1997.01.17</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. VIA ROBERT KOCH NO 1.2, MILÃO IT</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> PHILIPPE DOSTERT FR PAOLO PEVARELLO IT FRANCO HEIDEMPERGHER IT MARIO VARASI IT ALBERTO BONSIGNORI IT</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUIS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT</p>
---	---

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ALFA-AMINOCARBOXAMIDAS N-FENILALQUIL SUBSTITUÍDAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
ALFA-AMINOCARBOXAMIDAS N-FENILALQUIL SUBSTITUÍDAS

[Pg.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.160

REQUERENTE: FARMITALIA CARLO ERBA, S.R.L., italiana, com sede em Via Carlo Imbonati 24, 20159, Milão, Itália

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de α -aminocarboxamidas N-fenilalquil substituídas e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Philippe Dostert,
Paolo Pevarello,
Franco Heidempergher,
Mario Varasi,
Alberto Bonsignori,
Romeo Roncucci,

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

Grã-Bretanha, 25 de Maio de 1989, sob o Nº 8912071.1
Grã-Bretanha, 04 de Abril de 1990, sob o Nº 9007567.2

DESCR I Ç Ã O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE α -AMINOCARBOXAMIDAS N-FENILALQUIL SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de α -aminocarboxamidas N-fenilalquil-substituídos, à sua utilização como agentes terapêuticos e a um processo para a preparação das composições farmacêuticas que os contêm.

Sabe-se que vários derivados de α -aminocarboxamidas N-substituídos apresentam propriedades farmacológicas, por exemplo as que estão descritas na patente de invenção britânica Nº. 1140748. Os compostos de acordo com este documento da técnica anterior são úteis para o tratamento e profilaxia de doenças, tais como, por exemplo, a doença da artéria coronária e a arterosclerose; além disso, são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias como a artrite reumatóide.

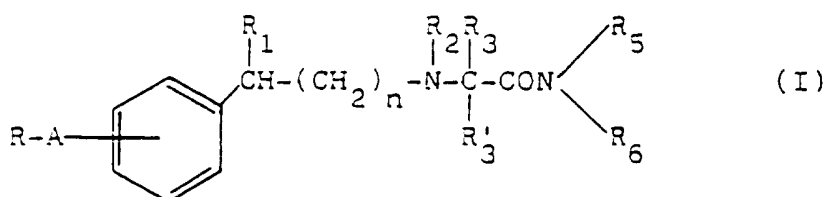
Também se conhecem derivados de aminoácidos substituídos que são inibidores de encefalinase, agentes analgésicos e hipotensivos referidos no pedido de patente de invenção europeia EP-A-0038758.

Ainda outros derivados substituídos da glicina e da alanina estão descritos no pedido de patente de invenção norte-americana US-A-4049663. Os compostos de acordo com este documento são úteis agentes analgésicos orais.

Descobriu-se agora que derivados de α -aminocarboxamidas N-fenilalquil-substituídos de fórmula geral I, como definida aqui, e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são agentes activos como anti-epiléticos, anti-parkinson, neuroprotectores, anti-depressivos, anti-espasmóticos e/ou agentes hipnóticos.

De acordo com a presente invenção, refere-se, como um primeiro objecto a utilização de compostos de fórmula geral I, definida aqui, ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como agentes anti-epiléticos, anti-parkinson, neuroprotectores, anti-depressivos, anti-espasmóticos, e/ou hipnóticos e à sua aplicação ou dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico na preparação de composições farmacêuticas, para serem utilizadas como agentes anti-epiléticos, anti-parkinson, neuroprotectores, anti-depressivos, anti-espasmóticos, e/ou hipnóticos.

Os compostos têm a fórmula geral :



na qual,

R representa um grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , furilo, tienilo ou piridilo;

ou um grupo fenilo comportando, eventualmente, 1 a 4 substituintes escolhidos, independentemente, entre átomos de halogênio e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} e trifluorometilo;

A representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-$ ou $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$, em que m representa um número inteiro de 1 a 4, um dos símbolos p e q representa zero e o outro representa zero ou um número inteiro de 1 a 4, X representa um átomo de oxigênio, ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral $-NR_4-$ na qual R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ;

n representa zero ou 1; e

R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxil ou um grupo fenilo comportando,

eventualmente, 1 a 4 substituintes escolhidos, independentemente, entre átomos de halogéneo, grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi, C_{1-6} e trifluorometilo;

R'_3 representa um átomo de hidrogénio, ou R_3 e R'_3 representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e

R representa um grupo alquilo C_{1-6} , A representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ na qual p e q representam ambos zero e X tem o significado definido antes.

Estes compostos e os seus sais são referidos a seguir como "compostos activos" e como "compostos da presente invenção".

A presente invenção abrange todos os isómeros ópticos possíveis dos compostos de fórmula geral I e as suas misturas, assim como os metabolitos dos compostos de fórmula geral I. A presente invenção também inclui no seu âmbito os bioprecusores ou pró-fármacos dos compostos de fórmula geral I aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, isto é, compostos que têm uma fórmula

diferente da fórmula geral I, mas que, no entanto, são convertidos directa ou indirectamente in vivo num composto de fórmula geral I após a administração a um ser humano.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmula geral I, incluem os sais de adição de ácidos de ácidos inorgânicos, por exemplo ácido azótico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico e os sais de ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metano-sulfônico e ácido salicílico.

Os grupos alquilo, alquilamino, alquiltio e alcoxi podem ter cadeia linear ou ramificada. Quando R_5 e R_6 representam, cada um, um grupo alquilo, o grupo alquilo representado por R_5 pode ser igual ou diferente do representado por R_6 . Um átomo de halogéneo é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou de bromo, em especial de flúor ou de cloro.

Um grupo alquilo C_{1-8} é, de preferência, um grupo alquilo C_{1-6} .

Um grupo alquilo C_{1-6} é, de preferência, um grupo alquilo C_{1-4} .

Um grupo alquilo C_{1-4} é, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou tert.-butilo, de preferência um grupo metilo ou etilo.

Um grupo alcoxi C_{1-6} é, por exemplo, um grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ou tert.-butoxi, de preferência um grupo metoxi ou etoxi.

Um grupo cicloalquilo C_{3-8} é, de preferência, um grupo ciclo-pentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo.

Um grupo cicloalquilo C_{3-6} é, de preferência, um grupo ciclo-propilo ou ciclopentilo.

Um grupo tienilo é, por exemplo, um grupo 2- ou 3-tienilo.

Um grupo piridilo é, por exemplo, um grupo 2-, 3- ou 4-, em particular 3-piridilo.

Um grupo furilo é, por exemplo, um grupo 2- ou 3-furilo.

Um grupo fenilo substituído é de preferência um grupo fenilo que comporta como um ou dois substituintes escolhidos, independentemente, entre átomos de halogéneo, e grupos alquilo C_{1-4} e trifluorometilo.

Quando num grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_p-$ ou $-(\text{CH}_2)_q-$, m, p e/ou q representam um número superior a 1, então este grupo pode ser uma cadeia alquilênica linear ou ramificada. Um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_m-$ é, por exemplo, um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_{14})-$ na qual R_{14} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} , ou representa um grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Um grupo alquilo C_{1-4} que comporta como substituinte um grupo hidroxil é, de preferência, um grupo hidroximetil ou 1-hidroxietil.

Um grupo alquilo C_{1-4} substituído que comporta como substituinte um grupo fenil é, de preferência, um grupo benzil ou fenetil.

m de preferência representa 1 ou 2.

p e q representam, cada um, um número inteiro de 1 a 4, de preferência o número 1 ou 2.

Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral I, na qual, R representa um grupo fenil que comporta, eventualmente, um ou dois substituintes escolhidos, independentemente, entre átomos de halogênio e grupos alquilo C_{1-4} e trifluorometil;

A representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-$ ou $-(CH_2)_p-$
 $-X-(CH_2)_q-$, em que m representa 1 ou 2, e um dos símbolos
p e q representa zero e o outro representa zero, 1 ou 2 e X
representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo
-NH-;

n representa zero ou 1;

R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de
hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo
 C_{1-4} comportando, eventualmente, como substituinte um
grupo hidroxil;

R'_3 representa um átomo de hidrogênio;

R_5 e R_6 representam cada um, independentemente, um átomo de
hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4}

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos mais preferidos da presente invenção são os
compostos de fórmula geral I, na qual

R_1 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente,
como substituinte um átomo de halogênio;

A representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-$ ou $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$, em que m representa o número 1 ou 2; e um dos símbolos p e q representa zero e o outro representa zero ou 1 e X representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -NH-;

n representa zero;

R₁ representa um átomo de hidrogênio;

R₂ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;

R₃ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₂ comportando, eventualmente, como substituinte, um grupo hidroxil;

R'₃ representa um átomo de hidrogênio;

R₅ e R₆ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

São particularmente preferidos como compostos da presente invenção os exemplos seguintes :

2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-(4-benzilaminobenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-[4-(2-fluorobenzil)-oxobenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-[N-(4-benzilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;

2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-[N-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-N-metil]-aminoacetamida;

2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilacetamida;

2-(4-feniloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(2-feniletiletil)-benzil]-aminopropionamida;

2-(4-feniloximetilbenzil)-aminopropionamida;

2-(4-benziltiobenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilpropionamida;

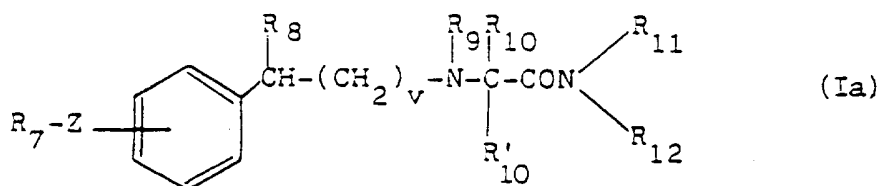
2-(4-benziloxibenzil)-amino-N-metilpropionamida;

2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida;

os seus isômeros (S) e (R), se existirem, quer individuais quer as suas misturas; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Da consulta das referências da técnica anterior citadas antes, torna-se claro que alguns compostos abrangidos pela fórmula geral I, também citada antes, são abrangidos pelas fórmulas gerais de alguns destes documentos da técnica anterior, mas não são aí especificamente mencionados; enquanto outros compostos de fórmula geral I não são abrangidos pelos documentos técnicos anteriormente citados.

Uma classe seleccionada de compostos activos de fórmula geral I são os compostos de fórmula geral



na qual,

R_7 representa um grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo

C₃₋₈, furilo, tienilo, ou piridilo; ou fenilo comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s), independentemente, entre átomos de halogéneo e grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e trifluorometilo;

Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que r representa um número inteiro de 1 a 4, um dos símbolos s e t representa zero e o outro representa zero ou um número inteiro de 1 a 4 e Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral $-NR_{13}-$ na qual R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;

V representa zero ou o número inteiro 1;

R₈ e R₉ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;

R₁₀ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄ comportando, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxí ou fenilo comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogéneo e grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e trifluorometilo;

R'_{10} representa um átomo de hidrogênio; ou R_{10} e R'_{10} formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono adjacente, um grupo cicloalquilo C_{3-6} ; e

R_{11} e R_{12} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} , com as condições de

- (a) Z representar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s e t representam ambos zero e Y tem o significado definidos antes, quando R_7 representa um grupo alquilo C_{1-8} ; e
- (b) R_8 representar um grupo alquilo C_{1-4} quando R_7 representa um grupo alquilo C_{1-8} e, simultaneamente, Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s e t representam ambos zero e Y representa um átomo de oxigênio, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , R'_{10} representa um átomo de hidrogênio ou R_{10} e R'_{10} formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono adjacente, um grupo cicloalquilo C_{3-6} e v, R_9 , R_{11} e R_{12} têm o significado definido antes; e
- (c) pelo menos um dos símbolos R_{11} e R_{12} não representar um átomo de hidrogênio quando Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$, na

qual s, t e Y têm o significado definido antes, e, simultaneamente, R_7 representa um grupo furilo, tienilo, piridilo ou um grupo fenilo comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio e grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} e trifluorometilo, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , R'_{10} representa um átomo de hidrogênio e v, R_8 e R_9 têm o significado definido antes; e

- (d) R_{10} não representar um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} insubstituído quando R_7 representa um grupo fenilo, comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio e grupos alquilo C_{1-6} e, simultaneamente, Z representa um grupo de fórmula geral $-CH(R_{14})-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$, em que R_{14} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} , Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e s e t representem, ambos zero, R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, v representa zero e R_{10} , R'_{10} , R_{11} e R_{12} têm o significado definido antes.

Os compostos de fórmula geral Ia e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que são novos, são também objecto da presente invenção. Um outro objecto da presente invenção é proporcionar composições farmacêuticas que contêm como ingrediente activo um composto de fórmula geral Ia ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

O significado preferido dos símbolos R, A, R₁, R₂, R₃, R'₃, R₅ e R₆, definido antes para a fórmula geral I, aplica-se também aos correspondentes símbolos R₇, Z, R₈, R₉, R₁₀, R'₁₀, R₁₁ e R₁₂ na fórmula geral Ia. Em particular, analogamente, quando num grupo de fórmula geral -(CH₂)_r-, -(CH₂)_s- ou -(CH₂)_t- os símbolos r, s e/ou t representam um número maior do que 1, esses grupos podem ser cadeias alquilénicas ramificadas ou lineares. De um modo semelhante, um grupo de fórmula geral -(CH₂)_r- é, por exemplo, um grupo de fórmula geral -CH(R₁₄)- na qual R₁₄ tem o significado definido antes ou um grupo -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂-.

Os compostos preferidos de fórmula geral Ia, definida antes, são aqueles em que :

R₇ representa um grupo fenilo que comporta, eventualmente, um ou dois substituintes escolhidos independentemente, entre átomos de halogéneo, grupos alquilo C₁₋₄ e trifluorometilo;

Z representa um grupo de fórmula geral -(CH₂)_r- ou -(CH₂)_s-Y-(CH₂)_t- em que r representa o número 1 ou 2, um dos

símbolos s e t representa zero e o outro representa zero, 1 ou 2 e Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -NH-;

v representa zero ou 1;

R_8 e R_9 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ;

R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} que comporta, eventualmente, como substituinte, um grupo hidroxil;

R'_{10} representa um átomo de hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ;

com as condições de a) pelo menos um dos símbolos R_{11} e R_{12} não representar um átomo de hidrogênio, quando Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s, t e Y têm o significado definido antes e, simultaneamente, R_7 representa um grupo fenil, tal como se definiu antes, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} insubstituído, v, R_8 e R_9 têm o significado definido antes; e b) R_{10} representar um grupo alquilo C_{1-4} que comporta como substituinte um grupo hidroxil, quando R_7 representa um grupo fenil que comporta, eventualmente,

um ou dois substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-4} e, simultaneamente, Z representa um grupo de fórmula geral $-CH(R_{14})-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que R_{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-3} , Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre, os símbolos s e t representam ambos zero, R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, v representa zero e R_{11} e R_{12} têm o significado definido antes; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos específicos de fórmula geral Ia que constituem exemplos preferidos são os seguintes :

- 2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-[4-(2-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-[N-(4-benzilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;
- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilacetamida;
- 2-(4-feniloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- 2-[4-(2-feniletíl)-benzil]-aminopropionamida;

2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilpropionamida;

2-(4-benziloxibenzil)-amino-N-metilpropionamida;

os seus isómeros (S) e (R), se existirem, quer individuais quer as suas misturas e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Nenhum dos compostos de fórmula geral I, mencionados especificamente aqui, como entidade química individual, mas abrangidos pelas fórmulas gerais de documentos técnicos anteriores, foram alguma vez mencionados especificamente antes. Estes novos compostos químicos e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são também objecto da presente invenção.

Exemplos destes novos compostos são os seguintes :

2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida;

2-[4-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-(4-benzilaminobenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida;

2-[N-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-N-metil]-aminoacetamida;

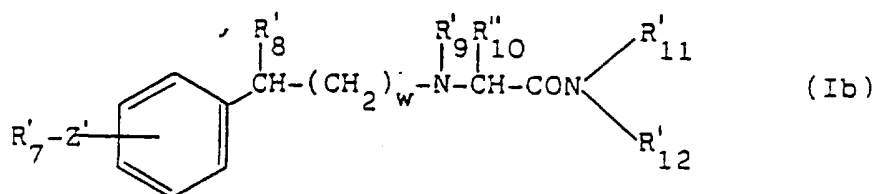
2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida;

2-(4-feniloximetilbenzil)-aminopropionamida;

2-(4-benziltiobenzil)-aminopropionamida;

os seus isômeros individuais (S) e (R), se existirem, assim como as suas misturas e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes novos compostos químicos podem ser representados pela fórmula geral



na qual,

R'_7 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, como substituinte um átomo de halogéneo;

Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que r representa o número inteiro 1, um dos símbolos s e t representa zero e o outro representa zero ou o número 1 e Y representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo -NH-;

R'_8 representa um átomo de hidrogénio;

w representa zero;

R'₉ e R''₁₀ representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo; e

R'₁₁ e R'₁₂ representam, cada um, um átomo de hidrogênio.

Os compostos de fórmula geral Ib e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são também o objecto da presente invenção.

É também objecto desta invenção proporcionar composições farmacêuticas que contêm como ingrediente activo um composto de fórmula geral Ib ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em especial contendo um composto escolhido no grupo constituído por :

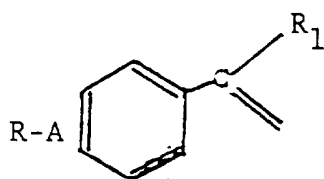
- 2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida;
- 2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
- 2-(4-benzilaminobenzil)-aminopropionamida;
- 2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
- 2-[N-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-N-metil]-aminoacetamida;
- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida;
- 2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida;
- 2-(4-feniloximetilbenzil)-aminopropionamida;

2-(4-benziltiobenzil)-aminopropionamida;

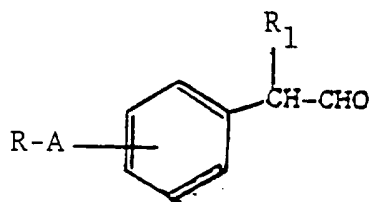
se existirem os isômeros individuais (S) e (R) e as suas misturas e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os derivados de α -amíno-carboxamidas N-fenilalquil-substituídas de fórmula geral I podem preparar-se por um processo análogo ao processo descrito a seguir. Os derivados de fórmula geral Ia podem preparar-se de igual modo utilizando-se compostos iniciais de fórmulas gerais II' até IX', X e XI em que os símbolos de R_7 a R_{12} , R'_{10} , Z e v substituem os símbolos R, R_1 até R_3 , R_5 , R_6 , R'_3 , A e n nos compostos de fórmulas gerais II até IX, respectivamente. Os derivados de fórmula geral Ib podem também preparar-se de igual modo utilizando-se os compostos iniciais de fórmulas gerais II'' até IX'', X e XI em que os símbolos R'_7 até R'_9 , R''_{10} , R'_{11} , R'_{12} , Z' e w substituem os símbolos R, R_1 até R_3 , R_5 , R_6 , A e n respectivamente dos compostos de fórmulas gerais de II a IX e o símbolo correspondente a R'_3 representa um átomo de hidrogênio. O processo análogo para a preparação dos derivados de fórmula geral I consiste em :

a) fazer reagir um composto de fórmula geral II ou III, respectivamente,

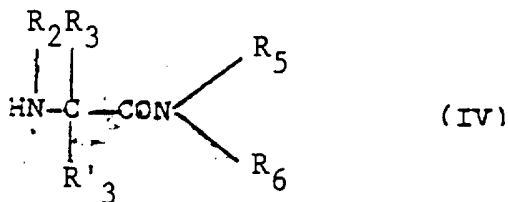


(II)



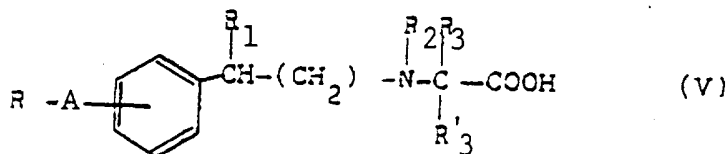
(III)

em que R, R₁ e A têm o significado definido antes, com um composto de fórmula geral



na qual R₂, R₃ e R'₃ têm o significados definido antes, e R₅ e R₆ tendo o significado definido antes não representam ambos um grupo alquilo C₁₋₆, para se obter deste modo um composto da presente invenção em que v representa zero ou 1, respectivamente, e R₅ e R₆ têm o significado definido antes mas não representam ambos um grupo alquilo C₁₋₆; ou

b) fazer reagir um composto de fórmula geral V ou um seu éster alquílico

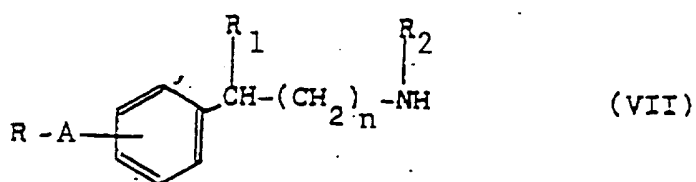


na qual R, A, R₁, R₂, R₃, R'₃ e n têm os significados definidos antes com uma amina de fórmula geral

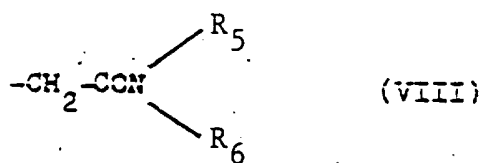


na qual R_5 e R_6 têm o significado definido antes; ou

c) fazer reagir um composto de fórmula geral

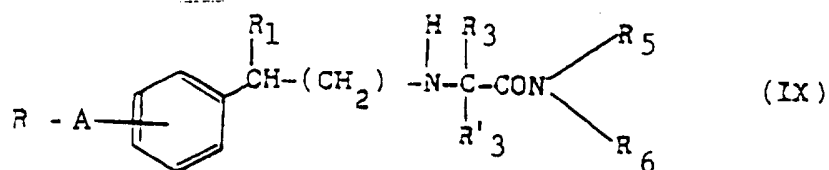


na qual R , A , R_1 , n e R_2 têm o significados definido antes com um composto de fórmula geral

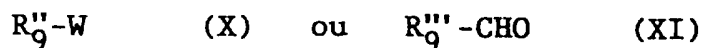


na qual W representa um átomo de halogênio e R_5 e R_6 têm o significado definido antes; para se obter, deste modo, um composto da presente invenção em que R_3 e R'_3 representam, cada um, um átomo de hidrogênio; ou

d) fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual R, A, R₁, n, R₃, R'₃, R₅ e R₆ têm o significado definido antes, com um composto de fórmula geral



em que W representa um átomo de halogênio; R''₉ representa um grupo alquilo C₁₋₄ e R'''₉ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₃, para se obter, deste modo, um composto da presente invenção em que R₂ representa um grupo alquilo C₁₋₄; e, se apropriado, converter um composto desta invenção num outro composto da presente invenção e/ou, se apropriado, converter um composto da presente invenção num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou, se apropriado, converter um sal num composto livre e/ou, se apropriado, separar uma mistura de isômeros de compostos desta invenção nos seus isômeros individuais.

Todos os processos descritos anteriormente são processos análogos e podem realizar-se de acordo com métodos conhecidos na química orgânica.

A reacção de um composto de fórmula geral II ou III com um composto de fórmula geral IV é uma reacção de aminaçãõ redutora que pode realizar-se de acordo com métodos conhecidos. De acordo com um aspecto preferido da presente invenção, a reacção pode realizar-se sob atmosfera de azoto, no seio de um dissolvente orgânico apropriado, como, por exemplo, um álcool, por exemplo

um álcool inferior, em especial o metanol, ou em acetonitrilo, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 40°C, na presença de um agente redutor, de preferência o ciano-boro-hidreto de sódio. Podem-se adicionar, eventualmente, peneiros moleculares à mistura reaccional para facilitar a reacção.

Um éster alquílico de um composto de fórmula geral V é, por exemplo, um éster alquílico C₁₋₆, como, por exemplo, um éster alquílico C₁₋₄, em particular, metílico, etílico, ou propílico, que pode conter, eventualmente, como substituinte um grupo fenílico eventualmente substituído por um grupo nitro.

De preferência, utiliza-se um éster alquílico de um composto de fórmula geral V.

A reacção de um composto de fórmula geral V ou de um seu éster alquílico com uma amina de fórmula geral VI pode realizar-se utilizando-se um excesso da amina, eventualmente na presença de água ou de um dissolvente orgânico, como, por exemplo, a dimetil-formamida. A temperatura da reacção pode variar entre cerca de 20°C e cerca de 100°C.

Num composto de fórmula geral VIII, o símbolo W representa, de preferência, um átomo de cloro. A reacção de um composto de fórmula geral VII com um composto de fórmula geral VIII pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico apropriado, como,

por exemplo, um álcool, tal como o etanol, ou em dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre cerca de 40°C e cerca de 140°C, na presença de um aceitador de ácido apropriado, por exemplo, carbonato de potássio anidro.

Num composto de fórmula geral X o símbolo W representa um átomo de halogéneo, de preferência, um átomo de iodo. A reacção de alquilação do composto de fórmula geral IX com um composto de fórmula geral X pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico apropriado, tal como um álcool, como por exemplo metanol, etanol ou isopropanol, em especial em metanol a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 50°C.

A reacção de alquilação de um composto de fórmula geral IX com um aldeído de fórmula geral XI pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico apropriado, tal como um álcool, por exemplo metanol ou acetonitrilo, na presença de um agente redutor apropriado, tal como o cianoboro-hidreto de sódio, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 30°C.

Um composto da presente invenção pode converter-se, como citado anteriormente, num outro composto desta invenção mediante aplicação de métodos conhecidos.

A variante do processo citada na alínea d) anterior pode considerar-se como um exemplo da conversão eventual de um composto

desta invenção num outro composto desta invenção.

Também, a salificação eventual de um composto da presente invenção, assim como a conversão de um sal num composto livre e a separação de uma mistura de isômeros nos isômeros individuais pode realizar-se de acordo com métodos convencionais.

Os compostos de fórmulas gerais II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, e XI são compostos conhecidos e podem obter-se por métodos conhecidos.

Por exemplo, os ácidos carboxílicos de fórmula geral V e os seus ésteres alquílicos podem obter-se do modo descrito na patente de invenção britânica Nº. 1140748 (Derwent 30027F).

Os ácidos de fórmula geral V, na qual n representa zero ou 1, podem também obter-se por reacção de compostos de fórmulas gerais II ou III, respectivamente, tal como se definiu anteriormente, com um composto de fórmula geral



na qual R_2 , R_3 e R'_3 têm os significados definidos antes.

A reacção dos compostos de fórmula geral XII com compostos

de fórmula geral II ou III podem realizar-se mediante a aplicação da variante do processo descrita anteriormente na alínea a).

Os compostos de fórmula geral IX são compostos de acordo com a presente invenção em que R_2 representa um átomo de hidrogênio e podem obter-se de acordo com as variantes do processo descritas nas alíneas a) e b).

Os compostos de fórmula geral XII são compostos conhecidos e podem obter-se mediante a aplicação de métodos conhecidos.

Quando, nos compostos da presente invenção e nos seus compostos intermédios, estão presentes grupos que necessitam ser protegidos antes de se submeterem às reacções anteriormente citadas, estes devem ser protegidos primeiro e desprotegidos depois de acordo com métodos convencionais da química orgânica.

Os compostos intermédios, de acordo com o processo descrito para a preparação de compostos da presente invenção, podem apresentar-se sob a forma de isómeros individuais ou sob a forma das suas misturas.

De preferência apresentam-se sob a forma dos isómeros individuais.

FARMACOLOGIA

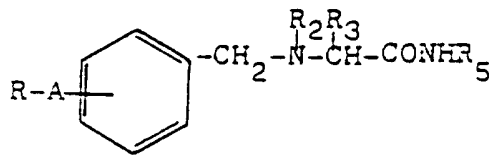
Os compostos da presente invenção e as suas classes escolhidas de fórmulas gerais Ia e Ib, definidas antes, actuam sobre o sistema nervoso central (CNS) e podem ser utilizados em terapêutica, por exemplo, como agentes anti-epilépticos, no tratamento da doença de Parkinson e como agentes neuroprotectores nos processos degenerativos associados a doenças patológicas ou a doenças do envelhecimento normal, tais como a esquiemia cerebral e podem ainda utilizar-se como agentes anti-depressivos, hipnóticos e anti-espasmóticos.

A actividade dos compostos da presente invenção sobre o sistema nervoso central avaliou-se com base em métodos farmacológicos, como, por exemplo, a acção antagónica sobre as convulsões ou a letalidade induzidas por injeção endovenosa de bicuculina no murganho (Antiepileptic Drug, D. M. Woodbury et. al. eds., New York, Raven Press, 2ª ed., 1982), ou antagonizando as convulsões induzidas no murganho por injeção subcutânea de ácido 3-mercaptopropiónico [W. Löscher, Biochem. Pharmacol., 28 (1979) 1397-1407].

De acordo com os Quadros 1 e 2 seguintes, as doses que protegem 50% dos murganhos, isto é a DE₅₀, da letalidade e das convulsões tónicas induzidas pela bicuculina e o ácido 3-mercaptopropanóico, respectivamente, são apresentadas para um grupo representativo de compostos da presente invenção.

Quadro 1 - Antagonismo da letalidade induzida pela bicuculina, em murganhos.

Os fármacos foram administrados por via oral 1 hora antes da injeção com bicuculina (0,6 mg/kg por via endovenosa)



Código interno (FCE)	R-A-	R ₂	R ₃	R ₅	*	DE ₅₀ mg/kg, p.o.
25989	<u>m</u> -clorobenziloxi	H	H	H		190
26312	<u>m</u> -clorobenziloxi	H	CH ₃	H	R	50
26358	benziloxi	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	16
26359	<u>m</u> -clorobenziloxi	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	29
26502	<u>o</u> -clorobenziloxi	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	27
26550	benziloxi	H	CH ₃	H	S	15
26649	<u>o</u> -fluorobenziloxi	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	12
26650	<u>m</u> -fluorobenziloxi	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	25
26700	<u>o</u> -clorobenziloxi	H	CH ₃	H	S	17
26723	benzilo	H	CH ₃	H	S	16
26743	<u>m</u> -fluorobenziloxi	H	CH ₃	H	S	29

26749	benzilamino	H	CH ₃	H	S	9
26762	benzilo	CH ₃	CH ₃	H	S	54
Valproato						401

* configuração absoluta

Quadro 2 - Antagonismo sobre as convulsões induzidas pelo ácido 3-mercaptopropiônico (MPA) em murganhos; os fármacos foram administrados por via oral 1 hora antes da administração de MPA (60 mg/kg por via subcutânea).

Código interno	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)
FCE 25989	28
FCE 26312	10
FCE 26358	43
FCE 26359	29
FCE 26502	16
FCE 26550	13
Valproato	302

Os resultados de DE₅₀ indicados nos Quadros 1 e 2 demonstram que os compostos de acordo com a presente invenção são muito activos como agentes anti-epilépticos. De facto, foram determi-

nados para o valproato valores de DE_{50} muito superiores aos que se determinaram para os compostos da presente invenção; o valproato é um fármaco anti-epiléptico muito conhecido e muito utilizado.

Os códigos FCE internos referidos nos Quadros 1 e 2, identificam os compostos seguintes (indicam-se entre parenteses rectos os códigos FCE):

- [25989] 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida;
- [26550] (S) - 2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida;
- [26502] (S) - 2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- [26700] (S) - 2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
- [26650] (S) - 2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- [26749] (S) - 2-(4-benzilaminobenzil)-aminopropionamida;
- [26743] (S) - 2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
- [26649] (S) - 2-[4-2-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- [26762] (S) - 2-[N-(4-benzilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;
- [26359] (S) - 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
- [26358] (S) - 2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

[26312] (R) - 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;
e

[26723] (S) - 2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida.

Os compostos da presente invenção são também inibidores potentes da monoamina-oxidase (MAO). Por exemplo, determinou-se para o composto FCE, 25989, utilizando-se mitocôndrias de fígado de rato como fonte de MAO e 2-feniletilamina como substrato, um valor de CI_{50} de $2 \times 10^{-7} M$ sobre a MAO do tipo B.

Demonstrou-se que a actividade da MAO-B cerebral aumenta com o envelhecimento, assim como nas doenças degenerativas [para uma revisão consultar M. Strolin Benedetti e P. Dostert, Biochem. Pharmacol. 38 (1988) 555-561].

Os compostos da presente invenção também se mostraram capazes de aumentar os níveis de serotonina (5-HT) e do seu metabolito principal, o ácido 5-hidroxi-indol-3-acético (5-HIAA) em várias regiões cerebrais. Por exemplo, verificou-se que a administração de 200 mg/kg p.o. do composto FCE 25989 a murganhos, resultou no aumento de 48% da 5-HT e de 37% do 5-HIAA no cortex frontal.

A administração de L-triptofan, o bioprecursor natural da 5-HT e do 5-HIAA mostrou-se eficaz para o tratamento de alterações da afectividade e da insónia de ligeira a moderada [para uma revisão ver B. Boman, Aust. New Zealand j. Psychiatry 22 (1988) 83-97].

A toxicidade dos compostos da presente invenção é desprezável; portanto, podem ser utilizados com segurança em terapêutica. A toxicidade avaliou-se do seguinte modo: murganhos privados de alimentos durante 9 horas foram tratados por via oral com uma administração única de doses crescentes, em seguida acondicionados e alimentados normalmente. Avaliou-se a toxicidade aguda de orientação (DL₅₀) no sétimo dia após o tratamento.

Os compostos da presente invenção podem administrar-se sob diversas formas posológicas, por exemplo, por via oral, sob a forma de comprimidos, cápsulas, drageias ou comprimidos revestidos com açúcar ou com película, soluções líquidas; por via rectal, sob a forma de supositórios; por via parenteral, por exemplo sob a forma de uma injeção intramuscular, endovenosa ou perfusão.

O regime terapêutico para os diferentes síndromas clínicos pode adaptar-se ao tipo de patologia, tendo em consideração, como habitualmente, também a via de administração, a forma farmacêutica do composto administrado, a idade, peso e doença do doente em causa.

Em geral, utiliza-se a via oral para todas as situações que exijam estes compostos. A via endovenosa é a preferida para situações de emergência.

Para essas finalidades, os compostos da presente invenção

podem administrar-se por via oral em doses compreendidas por exemplo, entre cerca de 50 e cerca de 1500 mg/dia. Evidentemente, que esta posologia pode ser ajustada para proporcionar uma resposta terapêutica óptima.

A natureza das composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção em associação com veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico ou diluentes, dependerá, evidentemente, da via de administração que se pretenda.

As composições podem ser preparadas de um modo convencional e com componentes habituais. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados sob a forma de soluções ou de suspensões aquosas ou oleosas, sob a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas de gelatina, xaropes, gotas ou supositórios.

Deste modo, para a administração por via oral, as composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção apresentam-se, de preferência, sob a forma de comprimidos, pílulas ou cápsulas de gelatina que contêm, juntamente com a substância activa, diluentes, como a lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose; agentes lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou estearato de cálcio e/ou polietilenoglicóis; ou podem ainda conter agentes ligantes, como, por exemplo, amidos, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose, gomo arábica, tragacanta, polivinilpirroli-

dona; agentes de desagregação, como, por exemplo, amidos, ácido algínico, alginatos, glicolato de amido e sódio; misturas efervescentes; agentes de coloração; agentes apaladantes; agentes humidificantes, como, por exemplo, a lecitina, os polisorbatos e os laurilsulfatos; e em geral, substâncias não tóxicas e inactivas sob o ponto de vista farmacológico, utilizadas correntemente nas composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas referidas podem preparar-se mediante métodos conhecidos, por exemplo, por mistura, granulação, compressão, revestimento com açúcar ou processos de revestimento por película.

As dispersões líquidas para a administração oral podem apresentar-se, por exemplo, sob a forma de xaropes, emulsões e suspensões.

Os xaropes podem conter como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

As suspensões e as emulsões podem conter como veículo, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntamente com o componente activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, água, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo, propilenoglicóis,

esterilizados e, se apropriado, uma quantidade adequada de cloridrato de lidocaína.

As soluções para injeção endovenosa ou para perfusão podem conter como veículo, por exemplo, água esterilizada ou, de preferência, podem apresentar-se sob a forma de soluções aquosas isotônicas de cloreto de sódio, estéreis.

Os supositórios podem conter, conjuntamente com o componente activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, um éster de ácido gordo de polioxietilenosorbitano, como agente tensioactivo, ou lecitina.

Os exemplos que se seguem ilustram mas não limitam a presente invenção.

EXEMPLO 1

Suspenderam-se 22,4 g (0,203 mole) de cloridrato de glicinamida em 1000 ml de metanol anidro e adicionaram-se 10,2 g (0,162 mole) de cianoboro-hidreto de sódio, com agitação e sob atmosfera de azoto. Após solubilização da mistura, adicionaram-se 50 g (0,203 mole) de 3-clorobenziloxibenzaldeído de uma só vez. Agitou-se a mistura reaccional durante 8 horas à temperatura ambiente e manteve-se, em seguida, em repouso durante 16 horas.

Filtrou-se a solução e evaporou-se, retomou-se com água e extraíu-se três vezes com cloreto de metileno. Após secagem e evaporação, submeteu-se o resíduo impuro a cromatografia sobre gel de sílica (eluente: clorofórmio/metanol/NH₄OH concentrado a 97/3/0,3) para se obter 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida que mediante reação com uma quantidade estequiométrica de cloreto de hidrogênio gasoso em etanol se transformou no correspondente cloridrato (32,1 g, rendimento de 46,3%, ponto de fusão: 225°-230°C).

De um modo análogo, podem obter-se os compostos seguintes partindo-se dos aldeídos e cetonas correspondentes e da α-aminoamida apropriada e, se apropriado, um ácido adequado :

- Cloridrato de (4-benziloxibenzil)-aminoacetamida; p.f. 250°C;
- Cloridrato de [4-(3-clorobenziloxi)-α'-metil-benzil]-aminoacetamida; p.f. 199,5°-202°C;
- (R)- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-propionamida; p.f. 110°-110,5°C;
- (S)-2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-propionamida; p.f. 111°-113°C;
- Cloridrato de 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilacetamida; p.f. 226°-228°C;
- Cloridrato de (S)-2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilpropionamida; p.f. 176,5°-178,5°C;

(S)-2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 128°-130°C;

(S)-2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida; p.f. 198,5°C;

(S)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-N-metilpropionamida; p.f. 189°-191,5°C;

(S)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 102°-104°C;

Cloridrato de (R)-2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-propionamida; p.f. 198,5°-200°C;

(R)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 100°-103°C;

(S)-2-[4-(3-metoxibenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 83°-87°C;

(S)-2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 131°-134°C;

(S)-2-[4-(4-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 139°-141°C;

Cloridrato de 1-[(4-benziloxibenzil)-amino]-ciclopentano-1-N-metilcarboxamida; p.f. 218°-221°C;

Cloridrato de 2-(4-benziloxibenzil)-amino-N-metilacetamida; p.f. 238°-242°C;

Cloridrato de 1-[4-benziloxibenzil)-amino]-ciclopropano-1-N-metilcarboxamida; p.f. 194^o-200^oC (decomposição);

Cloridrato de 1-[(4-benziloxibenzil)-amino]-ciclopentano-1-carboxamida; p.f. 229^o-234^oC;

(S)-2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida; p.f. 229^o-232^oC;

Cloridrato de (S)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-metil-N-metilbutanamida; p.f. 160^o-163^oC;

Cloridrato de (R)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-metil-N-metilbutanamida; p.f. 161^o-165^oC;

(R)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-fenil-N-metilpropionamida; p.f. 222,5^o-227,5^oC;

Metano-sulfonato de 1-[(4-benziloxibenzil)-amino]-ciclopropano-1-carboxamida; p.f. 219^o-228^oC (decomposição);

Cloridrato de (R)-2-(4-benziloxibenzil)aminopropionamida; p.f. 228^o-231^oC;

Cloridrato de (2R,3S)-2-(4-benziloxibenzil)amino-3-hidroxi-N-metilbutanamida; p.f. 187,5^o-191^oC;

Cloridrato de (2S,3R)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilbutanamida; p.f. 187^o-191^oC;

Cloridrato de (S)-2-(4-benziloxibenzil)amino-4-metil-N-metilpentanamida; p.f. 141^o-144^oC;

(S)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-propionamida; p.f. 128,5^o-130^oC.

(R)-2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-propionamida;
p.f. 117°-122°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-metilbenzil)-oxibenzil]-amino-3-
-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 170°-172°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-metilbenzil)-oxibenzil]-amino-3-
-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 80°-82°C (água 0,57%);

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-trifluorometilbenzil)-oxibenzil]
amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 120,5°-124°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-trifluorometilbenzil)-oxibenzil]
amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 60°-70°C (água 1,39%);

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-
-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 137°-140°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-
-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 135°-138°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-
propionamida; p.f. 219°-220°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]amino-N-
-metilpropionamida; p.f. 80°-90°C (água 1,21%);

Metano-sulfonato de (R)-2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]amino-N-
-metilpropinamida; p.f. 130°-134°C;

Metano-sulfonato de (R)-2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]amino-
propionamida; p.f. 218°-221°C;

Metano-sulfonato de (R)-2-(4-benziloxibenzil)amino-N-metilpropionamida; p.f. 134,5^o-138,5^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-feniloxibenzil)aminopropionamida; p.f. 210^o-213^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-feniloxibenzil)amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 112^o-116^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benzilbenzil)aminopropionamida; p.f. 182^o-185^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-feniletíl)benzil]aminopropionamida; p.f. 235^o-238^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benzilbenzil)amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 126^o-128^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-feniletíloxibenzil)aminopropionamida; p.f. 178^o-181^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benziltiobenzil)aminopropionamida; p.f. 250^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benziltiobenzil)amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 151^o-155^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-feniletílbencil)amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 143^o-146^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-2-feniletíl)oxibenzil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 108^o-110^oC;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-feniloximetilbenzil)aminopropionamida;
p.f. 212°-217°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-
propionamida; p.f. 237°-241°C;

(S)-2-[4-(3-fluorobenzil)oxibenzil]aminopropionamida;
p.f. 208°-212°C;

Metano-sulfonato de (S)-(+)-2-(4-feniloximetilbenzil)amino-3-
-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 125°-128°C;

Dicloridrato de (S)-2-(4-benzilaminobenzil)amino-3-hidroxi-N-
-metilpropionamida; p.f. 193°-195°C;

Dicloridrato de (S)-2-(4-benzilaminobenzil)aminopropionamida;
p.f. 173°C;

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benziloxifenetil)aminopropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)oxifenetil]amino-
propionamida;

Metano-sulfonato de 2-[4-(3-clorobenziloxi)- α -metil-benzil]amino-
propionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-fenilpropil)oxibenzil]amino-
propionamida;

Metano-sulfonato de 2-[(4-benzil)- α -metil-benzil]aminopropionamida;

Metano-sulfonato de (R)-2-(4-benziloxibenzil)aminobutanamida;

- Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benziloxibenzil)aminobutanamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-(2-benziloxibenzil)aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-(3-benziloxibenzil)aminopropionamida;
- Dicloridrato de (S)-2-(4-ciclohexilmetilaminobenzil)aminopropionamida;
- Dicloridrato de (S)-2-(4-ciclopropilmetilaminobenzil)aminopropionamida;
- Dicloridrato de (S)-2-(4-fenilaminometilbenzil)aminopropionamida;
- Dicloridrato de (S)-2-(4-benzilaminometilbenzil)aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-furfuril)oxibenzil]aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-furfuril)oxibenzil]aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-piridil)metiloxibenzil]aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-piridil)metiloxibenzil]aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(4-piridil)metiloxibenzil]aminopropionamida;
- Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-tenil)oxibenzil]aminopropionamida;
- e

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-tenil)oxibenzil]aminopropionamida;

EXEMPLO 2

Dissolveram-se 0,8 g (0,00298 mole) de (S)-(+)-2-(4-benzil-benzil)-aminopropionamida em 45 ml de acetonitrilo, sob atmosfera de azoto. Adicionaram-se a esta mistura 2,98 ml (0,0149 mole) de formaldeído a 37% e 0,27 g (0,00432 mole) de cianoboro-hidreto de sódio, à temperatura ambiente. Após 40 minutos, adicionou-se, gota a gota, ácido acético glacial até se obter uma solução neutra. Evaporou-se a mistura até à secura e adicionaram-se 40 ml de hidróxido de potássio 2N; após extracção com acetato de etilo, lavagem com hidróxido de potássio N/2 e, em seguida, água e solução saturada de cloreto de sódio, secou-se a solução com sulfato de sódio, e depois filtrou-se e evaporou-se para se obter um óleo impuro que se submeteu a cromatografia sobre gel de sílica, utilizando como eluente clorofórmio/metanol/NH₄OH concentrado a 200/3/0,2 para se obter 0,58 g (rendimento de 69%) de um óleo incolor. Dissolveu-se o produto em metanol e fez-se reagir com uma quantidade equimolecular de ácido oxálico, para se obter, sob a forma de cristais, o oxalato de (S)-2-[N-(4-benzil-benzil)-N-metil]-aminopropionamida com o ponto de fusão de 58°-64°C.

Podem-se obter de um modo análogo, a partir das aminas secundárias correspondentes, como compostos iniciais, os compostos seguintes :

(R)-2-[N-(4-benziloxibenzil)-N-metil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 73°-77°C;

(S)-2-[N-(4-feniloximetilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;

(S)-2-[N-(4-benziletilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;

(S)-2-[N-(4-benzilbenzil)-N-metil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

(S)-2-[N-(4-benziltiobenzil)-N-metil]aminopropionamida;

(S)-2-[N-(4-benzilaminobenzil)-N-metil]aminopropionamida;

(RMN; δ (CDCl3): 1,05 (d, 3H, Me); 2,02 (s, 3H, N-Me); 3,55 (q, 1H, CH-CONH2); 4,20 (s, 2H, ArCH2NMe); 4,28 (s, 2H, ArCH2NHAr); 6,55-7,30 (m, 11H, arom.+CONH2);

Metano-sulfonato de (S)-2-[N-(4-(2-clorobenzil)oxibenzil)-N-metil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[N-(4-(3-fluorobenzil)oxibenzil)-N-metil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[N-(4-(2-fluorobenzil)oxibenzil)-N-metil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[N-(4-(3-fluorobenzil)oxibenzil)-N-metil]aminopropionamida; e

Metano-sulfonato de (S)-2-[N-(4-(2-clorobenzil)oxibenzil)-N-metil]aminopropionamida;

EXEMPLO 3

Adicionaram-se 33,5 g (0,149 mole) de N-benzilideno-tiramina a uma mistura de 4,45 g (0,193 mole) de sódio em 400 ml de etanol anidro. Após arrefecimento até uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 28,8 g (0,193 mole) de cloreto de 3-clorobenzilo em 150 ml de etanol anidro. Após agitação durante uma hora à temperatura ambiente manteve-se sob refluxo durante 6 horas. Filtrou-se a mistura quente e concentrou-se a solução até à secura. Retomou-se o resíduo com ácido clorídrico a 10% (170 ml) e aqueceu-se durante 1 hora a uma temperatura compreendida entre 70°C e 75°C. Filtrou-se o precipitado sólido branco e lavou-se com n-hexano e recristalizou-se em etanol, obtendo-se 31 g de cloridrato de 4-(3-clorobenzil)-oxi-fenetilamina de ponto de fusão 195°-200°C (com decomposição).

Suspenderam-se 31 g (0,104 mole) de cloridrato de 4-(3-clorobenzil)-oxifenetilamina em 450 ml de etanol anidro. Juntou-se a esta mistura 9,7 g (0,104 mole) de cloroacetamida e 28,8 g (0,208 mole) de carbonato de potássio anidro. Após aquecimento sob refluxo, agitação contínua durante 40 horas, filtrou-se a mistura quente, em seguida evaporou-se até à secura e cromatografou-se o resíduo impuro sobre gel de sílica, utilizando como eluente clorofórmio/metanol/NH₄OH concentrado a 97/3/0,3. Obtiveram-se 20,2 g do composto livre (rendimento de 60,7%) que se

tratou com cloreto de hidrogênio gasoso em etanol, para se obter com um rendimento quantitativo o correspondente cloridrato de [4-(3-clorobenzil)-oxi-fenetil]-aminoacetamida, de ponto de fusão 248°-251°C.

De uma forma análoga-podem-se obter, a partir das amins primárias correspondentes, como compostos iniciais, os compostos seguintes :

Cloridrato de [4-(3-clorobenziloxi)- α -metil-benzil]-aminoacetamida; p.f. 199,5°-202°C;

2-[(4-benzilfeniletil]aminoacetamida; e

2-[2-(4-benzilamino)-feniletil]aminoacetamida;

EXEMPLO 4

Diluíram-se 7,07 g (0,066 mole) de cloridrato do éster etílico de glicina em 200 ml de metanol anidro e adicionaram-se 3,32 g (0,053 mole) de cianoboro-hidreto de sódio, com agitação sob atmosfera de azoto. A esta solução, adicionaram-se 15 g (0,0608 mole) de 3-clorobenziloxibenzaldeído, de uma só vez. Manteve-se a agitação durante 18 horas à temperatura ambiente, evaporou-se a mistura até à secura e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica usando-se como eluente uma mistura de ciclohexano/acetato de etilo a 60/40.

Obtiveram-se 6,8 g do éster etílico do ácido [4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-acético, (com o ponto de fusão 114°-115°C, sob a forma de cloridrato).

Aqueceram-se 3 g (0,0090 mole) de éster anterior, sob a forma de base livre em 70 ml de dimetilamina à temperatura de 60°C durante 7 horas. Deixou-se a solução repousar durante uma noite à temperatura ambiente e, em seguida, evaporou-se e submeteu-se o resíduo a purificação sobre gel de sílica usando como eluente uma mistura de clorofórmio/metanol/NH₄OH a 30%, na proporção de 95/5(0,5, para se obter 0,7 g (rendimento de 23%) do cloridrato de [4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N,N-dimetilacetamida (ponto de fusão 120°-125°C).

De um modo análogo, partindo-se dos ésteres etílicos correspondentes, como compostos iniciais, podem obter-se os compostos seguintes :

2-(4-benziloxibenzil)-amino-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N,N-dimetilpropionamida;

2-(4-benzilbenzil)-amino-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-benzilaminobenzil)-amino-N,N-dimetilacetamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)oxibenzil]amino-3-hidroxi-N,N-dimetilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenzil)oxibenzil]amino-3-hidroxi-N,N-dimetilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenzil)oxibenzil]amino-3-hidroxi-N,N-dimetilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenzil)oxibenzil]amino-N,N-dimetilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)oxibenzil]amino-N,N-dimetilpropionamida;

Metano-sulfonato de (S)-2-[4-(2-clorobenzil)oxibenzil]amino-3-hidroxi-N,N-dimetilpropionamida; e

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benziloxibenzil)amino-N,N-dimetilpropionamida.

EXEMPLO 5

Dissolveram-se 8 g (0,026 mole) de [4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]aminoacetamida em 100 ml de metanol e adicionaram-se a esta solução 3,6 g (0,026 mole) de carbonato de potássio anidro. Sob agitação adicionaram-se, gota a gota, 3 ml (0,050 mole) de iodeto de metilo, nesta mistura, à temperatura ambiente e em seguida evaporou-se até à secura. Submeteu-se o resíduo impuro a cromatografia sobre gel de sílica, utilizando-se como eluente clorofórmio/metanol a 95/5.

Obtiveram-se 4,25 g (rendimento de 51,3%) de 2-[N-(4-3-clorobenzil)-oxibenzil)-N-metil]-aminoacetamida, ponto de fusão 108°-111°C.

De um modo análogo, podem-se obter os compostos seguintes que, se for apropriado, se podem transformar em sais utilizando um agente ácido apropriado :

(S)-2-[N-(4-benziloxibenzil)-N-metil]-amino-N-metilpropionamida; p.f. 80°-82,5°C;

(S)-2-[N-(4-(3-clorobenzil)oxibenzil)-N-metil]amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida, fumarato; p.f. 87,5°-95°C (decomposição);

(S)-2-[N-(4-benziloxibenzil)-N-metil]-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida; p.f. 75°-78°C;

Oxalato de (S)-2-[N-(4-(3-clorobenzil)oxibenzil)-N-metil]amino-N-metilpropionamida; p.f. 75°-85°C (1,54% água);

(S)-N-[(4-benziloxibenzil)-N-metil]aminopropionamida; p.f. 102°-104°C; e

(S)-2-[N-(4-(3-clorobenzil)-oxibenzil)-N-metil]aminopropionamida; p.f. 81°-84°C.

EXEMPLO 6

Podem preparar-se comprimidos, cada um com o peso de 300 mg

e contendo 100 mg de ingrediente activo, do seguinte modo :

Composição (para 5000 comprimidos)

Cloridrato de [4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino- acetamida	500 g
Lactose	710 g
Amido de milho	237,5 g
Pó de talco	37,5 g
Estearato de magnésio	15 g

Misturaram-se o cloridrato de 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida, a lactose e metade do amido de milho. Em seguida, fez-se passar a mistura através de um peneiro com uma malha de 0,5 mm. Suspenderam-se 18 g do amido de milho em 180 ml de água morna.

Utilizou-se a pasta resultante para granular o pó. Secaram-se os grânulos e fizeram-se passar através de um peneiro com uma malha de 1,4 mm e juntou-se, em seguida, a quantidade restante do amido, o talco e o estearato de magnésio que se juntaram, misturaram cuidadosamente e obtiveram-se os comprimidos.

EXEMPLO 7

Podem preparar-se comprimidos, cada um com o peso de 300 mg e contendo 100 mg do componente activo, do seguinte modo :

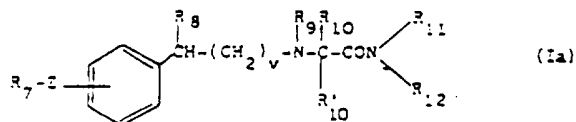
Composição (para 500 comprimidos)

Metano-sulfonato de (S)-2-(4-benzilbenzil)-amino-propionamida	500 g
Lactose	710 g
Amido de milho	237,5 g
Pó de talco	37,5 g
Estearato de magnésio	15 g

Misturaram-se o metano-sulfonato de (S)-2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida, a lactose e metade do amido de milho. Em seguida fez-se passar a mistura por um peneiro de 0,05 mm de malha. Suspenderam-se 18 g de amido de milho em água morna e a pasta resultante utilizou-se para granular o pó. Secaram-se os grânulos, fizeram-se passar através de um peneiro de 1,4 mm de malha e, em seguida, adicionou-se a quantidade restante de amido, o talco e o estearato de magnésio, misturou-se cuidadosamente e obtiveram-se os comprimidos.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

R₇ representa um grupo alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, furilo, tienilo, piridilo ou fenilo comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s), independentemente, de entre um átomo de halogênio ou um grupo alquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆ ou trifluorometilo;
- Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que r representa um número inteiro de 1 a 4, um dos símbolos s e t representa zero e o outro representa zero ou um número inteiro de 1 a 4 e Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral $-NR_{13}-$ na qual R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;
- v representa zero ou o número inteiro 1;
- R₈ e R₉ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄;
- R₁₀ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₄ comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre grupos hidroxí ou fenílicos comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogêneo ou grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou trifluorometilo;
- R'₁₀ representa um átomo de hidrogênio; ou R₁₀ e R'₁₀ formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono adjacente, um núcleo cicloalquilo C₃₋₆; e
- R₁₁ e R₁₂ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁₋₆, com

as condições de

(a) Z representar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s e t representam ambos zero e Y tem os significados definidos antes, quando R_7 representa um grupo alquilo C_{1-8} ; e

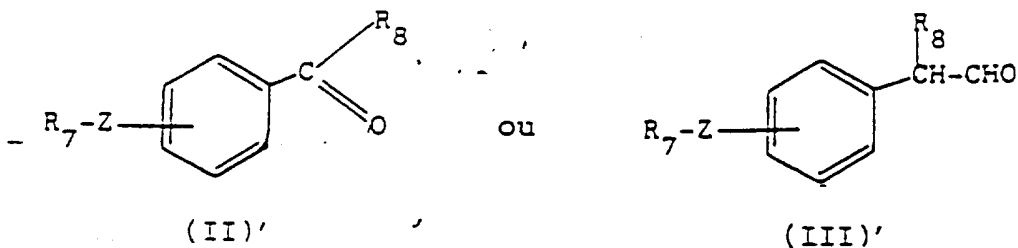
(b) R_8 representar um grupo alquilo C_{1-4} quando R_7 representa um grupo alquilo C_{1-8} e, simultaneamente, Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s e t representam ambos zero e Y representa um átomo de oxigênio, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , R'_{10} representa um átomo de hidrogênio ou R_{10} e R'_{10} formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono adjacente, um núcleo cicloalquilo C_{3-6} e v, R_9 , R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes; e

(c) pelo menos um dos símbolos R_{11} e R_{12} não representar um átomo de hidrogênio quando Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s, t e Y têm os significados definidos antes, e, simultaneamente, R_7 representa um grupo furilo, tienilo, piridilo ou fenilo comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio ou grupos alquilo

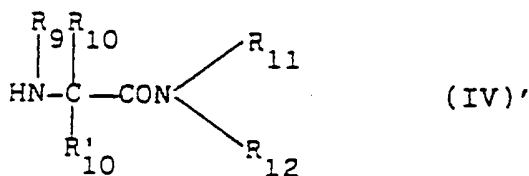
C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou trifluorometilo, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , R'_{10} representa um átomo de hidrogênio e v , R_8 e R_9 têm os significados definidos antes, e (d) R_{10} não representar um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} insubstituído quando R_7 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, 1 a 4 substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio ou grupos alquilo C_{1-6} e, simultaneamente, Z representa um grupo de fórmula geral $-CH(R_{14})-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$, em que R_{14} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} , Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e s e t representam ambos zero, R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, v representa zero e R_{10} , R'_{10} , R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes,

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto:

- (a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral (II)' ou (III)', respectivamente



em que R_7 , R_8 e Z têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



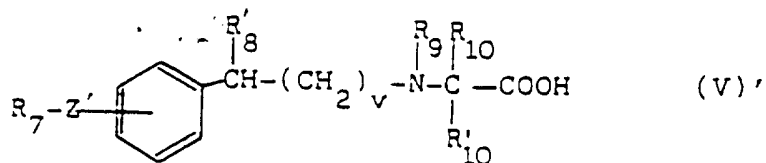
na qual

R_9 , R_{10} e R'_{10} têm os significados definidos antes, e R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes mas não representam ambos um grupo alquilo C_{1-6}

para se obter um composto de fórmula geral Ia na qual v representa zero ou o número inteiro 1, respectivamente, e R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes mas não representam ambos um grupo alquilo C_{1-6} ;

ou

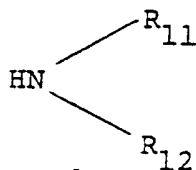
(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_7 , Z , R_8 , R_9 , R_{10} , R'_{10} e v têm os significados definidos antes,

ou um seu éster alquílico, com uma amina de fórmula geral

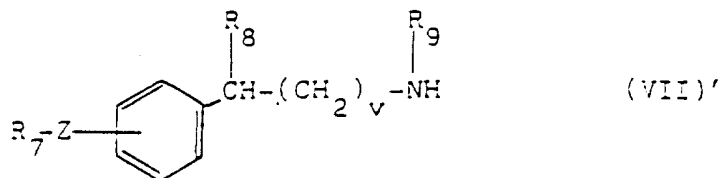


na qual

R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes;

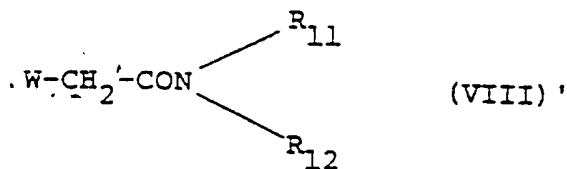
ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_7 , Z , R_8 , v e R_9 têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



na qual

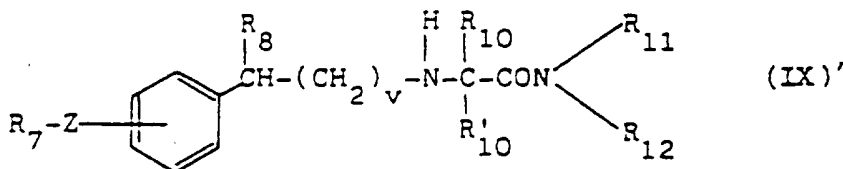
W representa um átomo de halogênio, e

R₁₁ e R₁₂ têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral Ia na qual R₁₀ e R'₁₀ representam ambos um átomo de hidrogênio;

ou

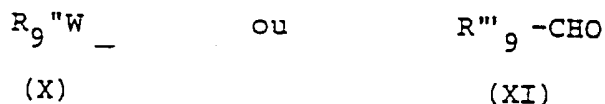
(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R₇, Z, R₈, v, R₁₀, R'₁₀, R₁₁ e R₁₂ têm os significados definidos antes,

com um composto de fórmula geral



em que

W representa um átomo de halogênio,

R₉'' representa um grupo alquilo C₁₋₄ e

R₉''' representa um átomo de hidrogênio ou um grupo

alquilo C_{1-3} ,

para se obter um composto de fórmula geral Ia na qual R_9 representa um grupo alquilo C_{1-4} ; e de se converter, eventualmente, um composto de acordo com a presente invenção num outro composto também de acordo com a presente invenção e/ou de se converter, eventualmente, um composto de acordo com a presente invenção num sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou de se converter, eventualmente, um sal num composto livre e/ou de se separar, eventualmente, uma mistura de isômeros de compostos de acordo com a presente invenção nos isômeros individuais.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral Ia na qual R_7 representa um núcleo fenílico comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) independentemente entre átomos de halogênio ou grupos alquilo C_{1-4} ou trifluorometilo; Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que r representa o número inteiro 1 ou 2, um dos símbolos s e t representa zero e o outro representa zero ou o número inteiro 1 ou 2 e Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -NH-; v representa zero ou o número inteiro 1; R_8 e R_9 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ; R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, um grupo hidroxil como substituinte; R'_{10} representa um átomo de hidrogênio; R_{11} e R_{12}

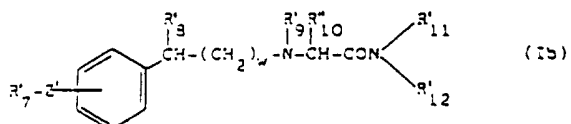
representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} , com as condições de (a) pelo menos um dos símbolos R_{11} e R_{12} não representar um átomo de hidrogênio quando Z representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ na qual s, t e Y têm os significados definidos antes e, simultaneamente, R_7 representa um núcleo fenílico definido antes, R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} insubstituído e v, R_8 e R_9 têm os significados definidos antes; e (b) R_{10} representar um grupo alquilo C_{1-4} comportando como substituinte um grupo hidroxil quando R_7 representa um núcleo fenílico comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio ou grupos alquilo C_{1-4} e Z representa, simultaneamente, um grupo de fórmula geral $-(CH)R_{14}-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que R_{14} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} , Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e s e t representam ambos zero, R_8 e R_9 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, v representa zero e R_{11} e R_{12} têm os significados definidos antes e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-

- metilpropionamida;
 - 2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-
 - metilpropionamida;
 - 2-[4-(2-fluorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-
 - metilpropionamida;
 - 2-[N-(4-benzilbenzil)-N-metil]-aminopropionamida;
 - 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-3-hidroxi-N-
 - metilpropionamida;
 - 2-(4-benziloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
 - 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilacetamida;
 - 2-(4-feniloxibenzil)-amino-3-hidroxi-N-metilpropionamida;
 - 2-[4-(2-feniletíl)-benzil]-aminopropionamida;
 - 2-[4-(2-clorobenzil)-oxibenzil]-amino-N-metilpropionamida;
 - 2-(4-benziloxibenzil)-amino-N-metilpropionamida;
- sob a forma de isómeros individuais (S) ou R ou das suas misturas, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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



na qual

R'₇ representa um núcleo fenílico comportando,

eventualmente, um átomo de halogênio como substituinte;

Z' representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-$ ou $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ em que r representa o número inteiro 1, um dos símbolos s e t representa zero e o outro representa zero ou o número inteiro 1 e Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -NH-;

R'8 representa um átomo de hidrogênio;

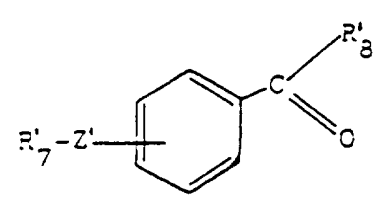
w representa zero;

R'9 e R'10 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo; e

R'11 e R'12 representam, cada um, um átomo de hidrogênio,

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

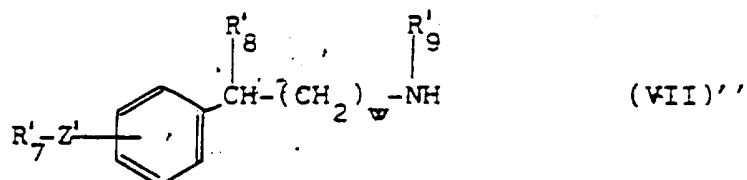
(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(II)''

em que

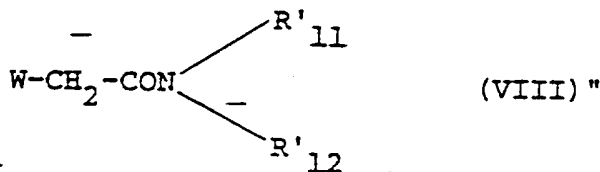
R'7, R'8 e Z' têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



na qual

R'₇, Z', R'₈, w e R'₉ têm os significados definidos antes,

com um composto de fórmula geral



na qual

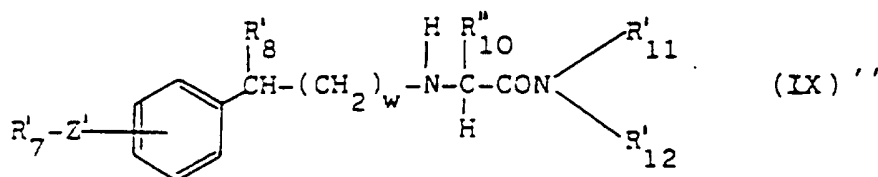
W representa um átomo de halogênio, e

R'₁₁ e R'₁₂ têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral Ib na qual R''₁₀ representa um átomo de hidrogênio;

ou

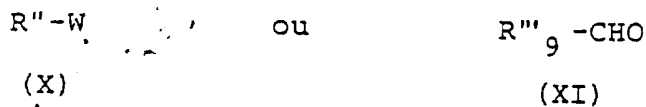
(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R'₇, Z', R'₈, w, R''₁₀, R'₁₁ e R'₁₂ têm os significados

definidos antes,
com um composto de fórmula geral



em que

W representa um átomo de halogênio;

R''_g representa um grupo alquilo C₁₋₄; e

R'''_g representa um átomo de hidrogênio ou um
grupo alquilo C₁₋₃.

para se obter um composto de fórmula geral Ib na qual R'_g representa um grupo alquilo C₁₋₄; e de se converter, eventualmente, um composto de acordo com a presente invenção noutro composto também de acordo com a presente invenção e/ou de se converter, eventualmente, um composto de acordo com a presente invenção em um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou de se converter, eventualmente, um sal em um composto livre e/ou de se separar, eventualmente, uma mistura de isômeros de compostos de acordo com a presente invenção em isômeros individuais.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de

2-(4-benziloxibenzil)-aminopropionamida;

2-[4-clorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

2-(4-benzilaminobenzil)-aminopropionamida;

2-[4-(3-fluorobenzil)-oxibenzil]-aminopropionamida;

- 2-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-aminoacetamida;
- 2-[N-[4-(3-clorobenzil)-oxibenzil]-N-metil]-aminoacetamida;
- 2-(4-benzilbenzil)-aminopropionamida;
- 2-(4-feniloximetilbenzil)-aminopropionamida;
- 2-(4-benziltiobenzil)-aminopropionamida;

sob a forma de isómeros individuais (S) ou (R) ou das suas misturas, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do metano-sulfonato de (S)-2-[4-(3-fenilpropil)-oxibenzil]-aminopropionamida, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas que actuam sobre o sistema nervoso central, sendo apropriadas por exemplo, para o tratamento da epilepsia, da doença de Parkinson, de processos neurodegenerativos associados a envelhecimento normal ou a situações patológicas, da depressão, de convulsões, ou da insónia, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz, compreendida entre 50 e 1500 mg de um composto de fórmula geral Ia ou Ib quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 ou 4, respectivamente, ou de acordo com a reivindicação 6, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um veículo e/ou diluente aceitável em farmácia.

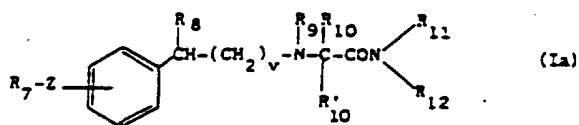
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

(Dr. Jorge Garin)

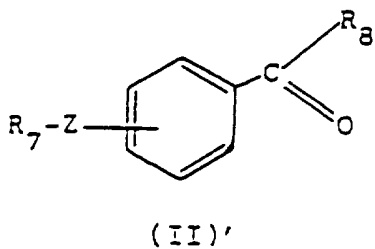
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
α-AMINOCARBOXAMIDAS N-FENILALQUIL SUBS-
TITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE
OS CONTÊM"

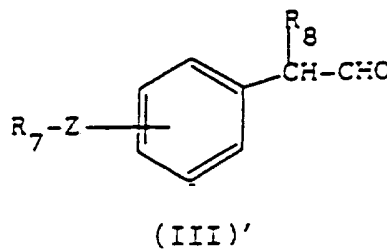
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de
fórmula geral



que consiste, por exemplo, nomeadamente, em fazer reagir um com-
posto de fórmula geral



ou



com um composto de fórmula geral

