

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.10.15	(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridade(s): 2003.10.17 FR 0312143	174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2006.07.19	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.06.06 043/2007	GIHAD DARGAZANLI	FR
	GENEVIÈVE ESTENNE-BOUHTOU	FR
	FLORENCE MEDAIKO	FR
	NATHALIE RAKOTOARISOA	FR
	(74) Mandatário:	
	PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA	
	RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

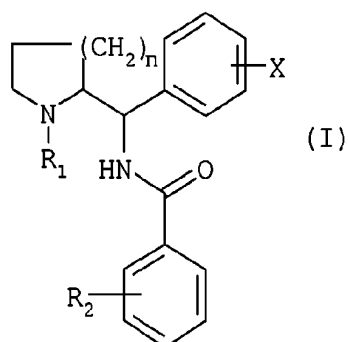
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE N - [FINIL (PIRROLIDIN - 2 - IL) METIL] BENZAMIDA E N - [(AZEPAN - 2 - IL) FENILMETIL] BENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÉUTICA**

(57) Resumo:

RESUMO

“DERIVADOS DE N-[FENIL(PIRROLIDIN-2-IL)METIL]BENZAMIDA E N-[(AZEPAN-2-IL) FENILMETIL]BENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA”

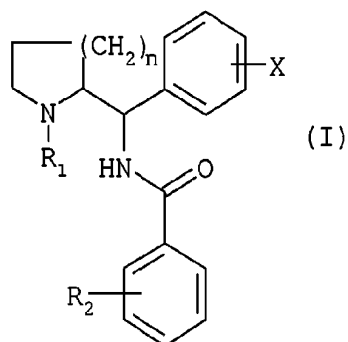
Compostos de fórmula geral (I), na qual n representa o número 1 ou 3, R₁ representa H, um grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilalquilo, alcenilo, ou alcinilo, X representa H ou um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo e alcoxilo, R₂ representa H ou um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, fenilo, ciano, acetilo, benzoílo, S-alquilos, alquil-sulfonilo, carboxilo e alcóxicarbonilo, ou um grupo de fórmula NR₃R₄, SO₂NR₃R₄ ou CONR₃R₄, nas quais R₃ e R₄ representam, cada um, H ou um grupo alquilo ou cicloalquilo, ou formam, com o átomo de azoto, um ciclo pirrolidina, piperidina ou morfolina. Aplicação em terapêutica.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE N-[FENIL(PIRROLIDIN-2-IL)METIL]BENZAMIDA E N-[(AZEPAN-2-IL) FENILMETIL]BENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

A presente invenção tem por objecto compostos que respondem à fórmula geral (I)



na qual

n representa o número 1 ou 3,

R₁ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C₁-C₇) linear ou ramificado, eventualmente substituído com um ou vários átomos de flúor, ou um grupo cicloalquilo (C₃-C₇), ou um grupo cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₃), um grupo fenilalquilo (C₁-C₃), eventualmente substituído por um ou dois grupos metoxilo, um grupo alcenilo (C₂-C₄) ou um grupo alcinilo (C₂-C₄),

X representa um átomo de hidrogénio ou um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆) e alcoxilo(C₁-C₆), lineares ou ramificados,

R₂ representa um átomo de hidrogénio um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), lineares ou ramificados, cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, ciano, acetilo, benzoílo, Salquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilo, carboxilo e alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, um grupo de fórmula geral NR₃R₄, SO₂NR₃R₄ ou CONR₃R₄, nas quais R₃ e R₄ representam cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₆) linear ou ramificado ou cicloalquilo(C₃-C₇), ou formam, com o átomo de azoto que os contém, um ciclo pirrolidina, piperidina ou morfolina.

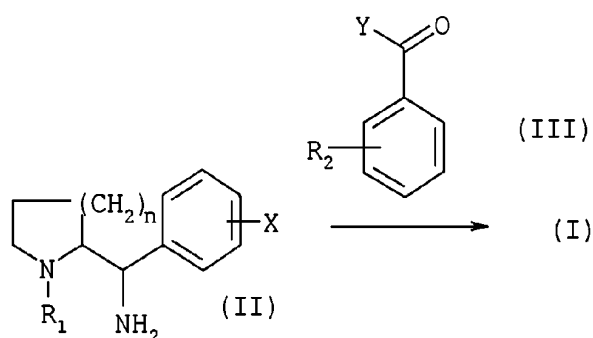
Os compostos de fórmula geral (I) podem existir sob a forma dos racematos treó (1R,2R; 1S,2S) ou eritro (1S,2R; 1R,2S) ou sob a forma de enantiómeros; podem existir na forma de bases livres ou de sais de adição de ácidos.

Compostos de estruturas análogas à dos compostos da invenção estão descritos na patente US-5254569 como analgésicos, diuréticos, anticonvulsivos, anestésicos, sedativos, cerebroprotectores, por um mecanismo de acção nos receptores opiáceos.

Os compostos da invenção apresentam uma actividade, em particular, como inibidores específicos dos transportadores da glicina glyt1 e/ou glyt2.

Os compostos de fórmula geral (I), na qual R_1 é diferente de um átomo de hidrogénio, podem ser preparados por um processo ilustrado pelo esquema 1 a seguir.

Esquema 1



Realiza-se um acoplamento de uma diamina de fórmula geral (II), de configuração relativa treó ou eritro ou em mistura, na qual R_1 e X são tais como definidos acima (com R_1 diferente de um átomo de hidrogénio) com um ácido activado ou um cloreto de ácido de fórmula geral (III), na qual Y representa um grupo nucleóforo, tal como um átomo de halogéneo e R_2 é tal como definido acima, utilizando os métodos conhecidos pelo perito na técnica.

Pode obter-se os compostos de fórmula geral (I) eritro ou treó puros de acordo com todos os métodos conhecidos pelo perito na técnica, por exemplo, por separação por cromatografia líquida de elevada performance.

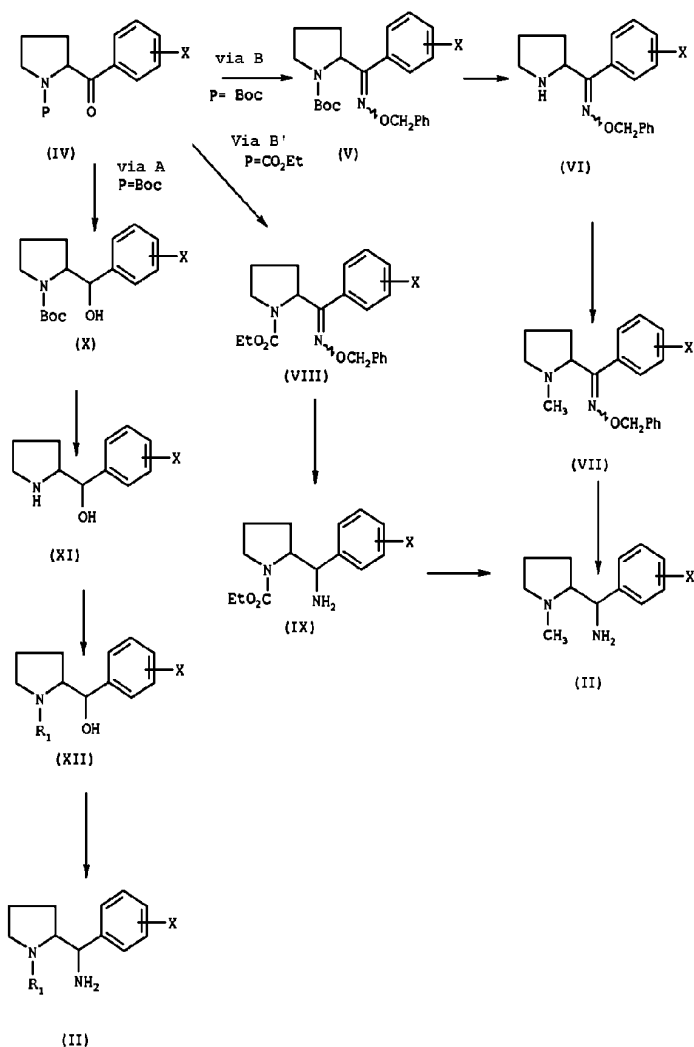
Para $n = 1$, com R_1 diferente do átomo de hidrogénio e X tal como definidos acima, a diamina de fórmula geral (II), de

configuração relativa treo ou eritro ou em mistura, pode ser preparada pelo processo ilustrado pelo esquema 2, via A.

Pode reduzir-se a cetona IV, em que P representa Boc, a álcool (X) eritro/treo, cuja razão depende da natureza do hidreto utilizado, de acordo com um método descrito em *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 412-413. Em seguida, o grupo protector é eliminado de acordo com um método clássico, numa mistura de diclorometano e de ácido trifluoroacético. Obtém-se, assim, o amino-álcool (XI) no qual se procede, em seguida, a uma N-alquilação com um derivado halogenado de fórmula R_1Z e de uma base do tipo carbonato de potássio para dar o amino-álcool funcionalizado de fórmula geral (XII).

Por fim, nas condições clássicas de Mitsunobu, de acordo com um método descrito em *Bull. Soc. Chim. Belg.* (106), 1997, 77-84, na presença de ácido hidrazóico e de trifenilfosfina, obtém-se a diamina de fórmula geral (II).

Esquema 2



Para $n = 1$ com $R_1 = \text{CH}_3$ e X tal como definido acima, também se pode obter a diamina de fórmula geral (II), de configuração relativa treó ou eritro ou em mistura, de acordo com as vias B e B' do esquema 2 e de acordo com o esquema 3.

De acordo com a via B, faz-se reagir a cetona (IV), na qual X é tal como definido acima, com o cloridrato da benzil-hidroxilamina ao refluxo em piridina para dar uma mistura

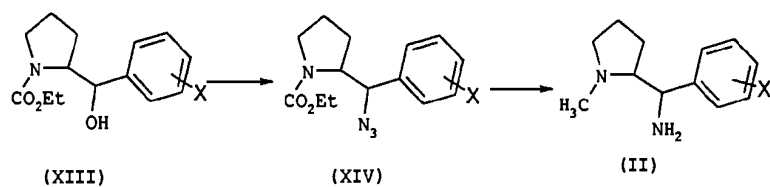
de oxima (V) que se desprotege com o ácido trifluoroacético para se obter a amina livre (VI).

A metilação da pirrolidina realiza-se, de um modo clássico, ao refluxo em formaldeído e ácido fórmico, para gerar o composto (VII). Por fim, a hidrogenação desse composto, catalizada pelo paládio em carvão, num solvente alcoólico na presença de ácido clorídrico aquoso, conduz à diamina de fórmula geral (II).

De acordo com a via B', pode fazer-se reagir a cetona de fórmula geral (IV), em que P representa CO₂Et e X é tal como definido acima, com o cloridrato da benzil-hidroxilamina ao refluxo em etanol para dar uma mistura de oximas (VIII), nas quais se procede a uma hidrogenação, catalizada pelo paládio em carvão, num solvente alcoólico na presença de ácido clorídrico aquoso para dar o carbamato (IX). A redução do carbamato de fórmula geral (IX) pelo hidreto duplo de alumínio e de lítio ao refluxo num solvente, tal como o éter, conduz à diamina de fórmula geral (II).

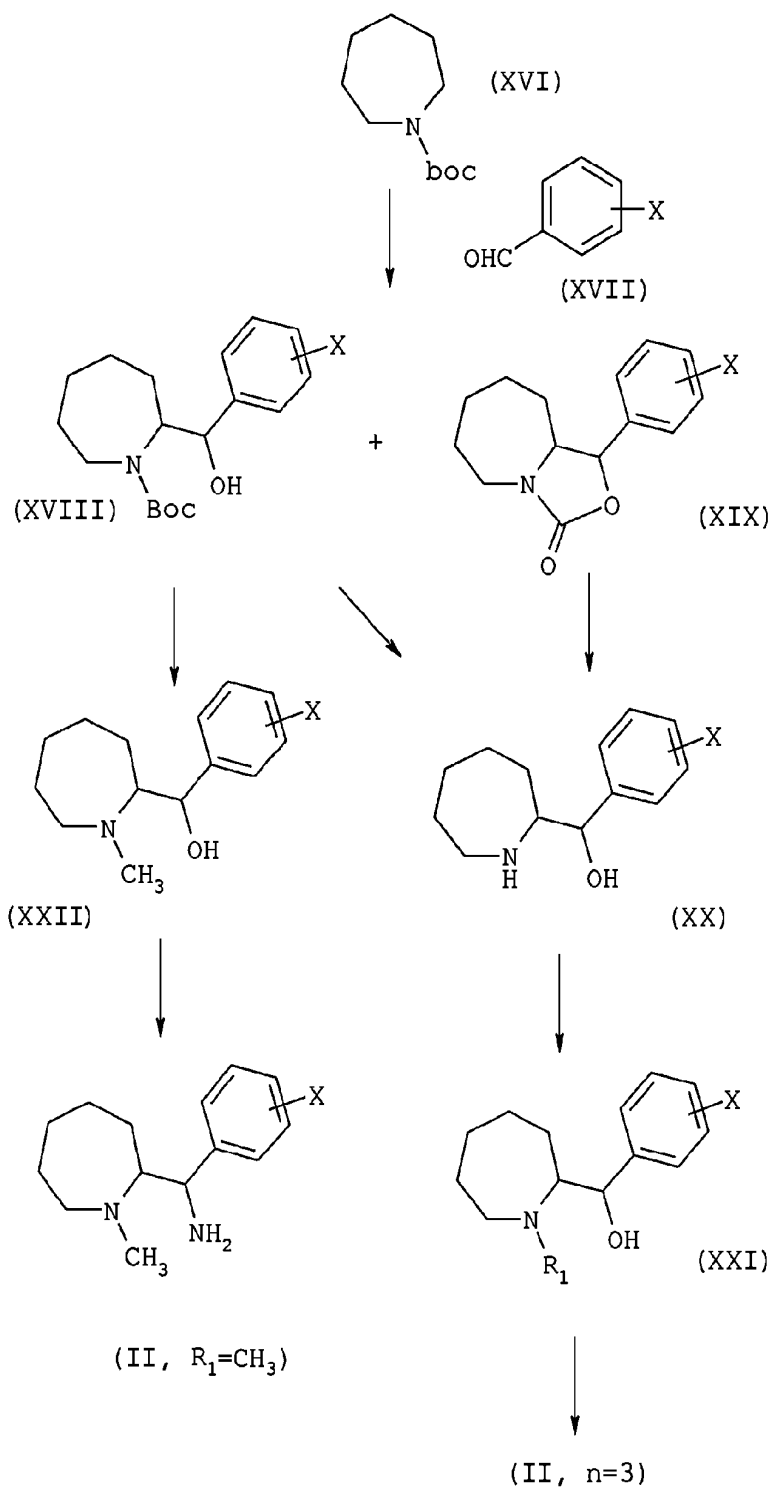
De acordo com o esquema 3, o amino-álcool (XIII) é transformado em azida (XIV) nas condições clássicas de Mitsunobu, de acordo com um método descrito em *J. Org. Chem.*, **(64)**, 1999, 6106-6111. A redução do carbamato azida (XIV) pelo hidreto duplo de alumínio e de lítio, ao refluxo num solvente, tal como o tetra-hidrofurano, conduz a uma mistura de diaminas de fórmula geral (II).

Esquema 3



A diamina de fórmula geral (II), de configuração relativa treó ou eritro, na qual R₁ é diferente de um átomo de hidrogénio e n = 3, pode ser preparada por um processo ilustrado pelo esquema 4 a seguir.

Esquema 4



Realiza-se a alfa-litiação do azepano de fórmula geral (XVI), na qual Boc representa um grupo 1,1-dimetiletóxicarbonilo, com *sec*-butil-lítio na presença de TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina) num solvente etéreo, tal como o éter dietílico, a -78 °C, para fazer reagir a litioamina formada *in situ* com o benzaldeído de fórmula geral (XVII) de acordo com um método descrito em *J. Org. Chem.*, **(58)**, 5, 1993, 1109-1117.

Obtém-se, assim, uma mistura de álcool de fórmula geral (XVIII), de configuração eritro, e de carbamato cíclico de fórmula geral (XIX) de configuração *treo*. Em seguida, o carbamato de fórmula geral (XVIII), de configuração eritro, pode ser reduzido a *N*-metilaminoálcool eritro de fórmula geral (XXII) por acção de um hidreto misto, tal como o hidreto duplo de alumínio e de lítio, num solvente etéreo, tal como o tetra-hidrofurano, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

Em seguida, transforma-se o álcool eritro de fórmula geral (XXII) no intermediário eritro de fórmula geral (II), em que R₁ representa um grupo metilo, em dois passos: em primeiro, transforma-se a função álcool em grupo nucleófuco, por exemplo, um grupo metanossulfonato, por acção do cloreto de mesilo, num solvente clorado, tal como o diclorometano, e na presença de uma base, tal como a trietilamina, entre 0 °C e a temperatura ambiente, depois, faz-se reagir o grupo nucleófuco com amoníaco liquefeito a -50 °C, num álcool, tal como o etanol, num meio fechado, tal como um autoclave, entre -50 °C e a temperatura ambiente.

Também se pode, igualmente desproteger o carbamato de fórmula geral (XVIII), de configuração eritro, com uma base forte, tal como a potassa aquosa, num álcool, tal como o metanol, para obter o aminoálcool correspondente de fórmula geral (XX). Nas mesmas condições de hidrólise, o carbamato cíclico treó de fórmula geral (XIX) conduz ao aminoálcool treó de fórmula geral (XX).

Em seguida, procede-se a uma *N*-alquilação por meio de um derivado halogenado de fórmula R_1Z , na qual R_1 é tal como definido acima, mas diferente de um átomo de hidrogénio, e *Z* representa um átomo de halogéneo, na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio, num solvente polar, tal como a *N,N*-dimetilformamida, entre a temperatura ambiente e 100 °C, para conduzir ao derivado alquilado de fórmula geral (XXI). Em seguida, trata-se este último como descrito para o álcool de fórmula geral (XXII).

Os compostos de fórmula geral (I), na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio, podem ser preparados a partir de um composto de geral (I), na qual R_1 representa um grupo fenilmetilo eventualmente substituído e a desproteger o azoto do ciclo piperidina, por exemplo, por um agente oxidante ou por um ácido de Lewis, tal como o tribrometo de boro, ou por hidrogenólise ou um grupo alcenilo, de um modo preferido, alilo, seguido de uma desprotecção por um complexo do Pd^0 para obter um composto de fórmula geral (I), na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio.

Além disso, os compostos quirais de fórmula geral (I) também podem ser obtidos ou por separação dos compostos racémicos por cromatografia líquida de elevada performance (HPLC) em coluna quiral, ou a partir da amina quiral obtida ou

por desdobramento da amina racêmica de fórmula geral (II) por utilização de um ácido quiral, tal como o ácido tartárico, o ácido canforsulfônico, o ácido dibenzoiltartárico, a N-acetil-leucina, pela recristalização fracionada e preferida de um sal diastereoisomérico, num solvente de tipo álcool, ou por síntese quiral de acordo com a via B' ou A a partir da cetona de fórmula geral (IV) quiral do esquema 2, ou ainda, a partir do álcool quiral de fórmula geral (XIII) do esquema 3.

A cetona de fórmula geral (IV) racêmica pode ser preparada de acordo com um método descrito em *Tetrahedron Lett.*, **(38)** (5), 1997, 783-786; *Tetrahedron*, **(59)**, 2003, 1083-1094. Em série quiral, a cetona de fórmula geral (IV) ou os álcoois quirais de fórmulas gerais (X) ou (XIII), podem ser preparados de acordo com um método descrito no pedido internacional W003004468 e em *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1987, 1465-1471. A per-hidroazepina de fórmula geral (XVI) pode ser preparada de acordo com um método descrito em *J. Org. Chem.*, **(58)**, 5, 1993, 1109-1117.

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação de alguns compostos da invenção. As microanálises elementares e os espectros de I.R. e R.M.N. e a HPLC em coluna quiral confirmam as estruturas e as purezas enantioméricas dos compostos obtidos.

Os números indicados entre parênteses nos títulos dos exemplos correspondem aos da 1ª coluna da tabela apresentada a seguir.

Nos nomes dos compostos, o traço "-" faz parte da palavra, e o traço "—" serve apenas para cortar no fim da linha; deve

suprimir-se na ausência de corte, e não deve ser substituído nem por um traço normal nem por um espaço.

Exemplo 1 (Composto N° 1).

Cloridrato de treo-2-cloro-*N*-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

1.1. 2-[[(benziloxi)imino] (fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Introduz-se, num balão de 1000 mL munido de agitação magnética, 8,8 g (31,36 mmol) de 2-benzoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo e 5,6 g (35,15 mmol) de cloridrato de benzil-hidroxilamina, em solução em 100 mL de etanol absoluto e 35 mL de solução aquosa de carbonato de sódio a 1 M, e aquece-se ao refluxo durante 16 h.

Após evaporação à *secura* do meio reaccional, sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com água e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obtém-se, assim, 8 g de produto sob a forma de óleo.

1.2. O-benziloxima de fenil(pirrolidin-2-il)metanona

Introduz-se, num balão de 500 mL munido de agitação magnética, 8 g (20 mmol) de 2-[[(benziloxi)imino] (fenil)-metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, em solução em 400 mL de uma mistura de ácido trifluoroacético a 30% em diclorometano, e agita-se 4 h à temperatura ambiente. Após evaporação à *secura* do meio reaccional sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com amoníaco e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obtém-se 4 g de produto.

1.3 O-benziloxima de (1-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanona. Introduz-se, num balão de 50 mL munido de agitação magnética, 1,2 g (4,28 mmol) de O-benziloxima de fenil(pirrolidin-2-il)metanona em 4 mL de uma mistura (1/1) de ácido fórmico e de formaldeído aquoso a 37% e aquece-se ao refluxo durante 16 h.

Após evaporação à *secura* do meio reaccional sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com amoníaco e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obtém-se 1,05 g de produto.

1.4 [(1-Metilpirrolidin-2-il)fenil)metil]amina.

Coloca-se, num balão de Parr sob atmosfera de azoto, 1,05 g (3,56 mmol) de *O*-benziloxima de (1-metilpirrolidin-2-il)(fenil)-metanona em solução numa mistura de 20 mL de etanol e de 10 mL de ácido clorídrico a 1 N, na presença de uma ponta de espátula de paládio em carvão a 10%. Colocam-se os reagentes sob atmosfera de hidrogénio e agita-se durante 8 h.

Após filtração do catalisador e evaporação do filtrado sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com amoníaco e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obtém-se assim 0,54 g de produto sob a forma de um óleo que se utiliza em bruto no passo seguinte.

1.5 Cloridrato de treo-2-cloro-*N*-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

Coloca-se, num balão de 100 mL, sob atmosfera de azoto, 0,54 g (2,84 mmol) de [(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)metil]amina e 0,41 g de carbonato de potássio em solução em 7 mL de diclorometano a 0 °C. Adiciona-se uma solução de 0,72 g (2,97 mmol) de cloreto de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzóico em solução em 3 mL de diclorometano e deixa-se 16 h à temperatura ambiente.

Dilui-se a mistura reaccional com água e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol. Isola-se, assim, 110 mg de treo-2-cloro-*N*-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida.

Dissolve-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adiciona-se 6 mL de uma solução a 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentra-se a mistura sob pressão reduzida para reduzir o volume do solvente. Após trituração, isola-se finalmente 0,10 g de cloridrato sob a forma de um sólido.

Ponto de fusão: 96-110 °C.

Exemplo 2 (Composto N° 2).

Cloridrato de treo-4-amino-3,5-dicloro-*N*-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmetil]benzamida 1:1.

Introduz-se, num balão de 100 mL munido de agitação magnética, 0,975 g (4,73 mmol) de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzóico, 0,639 g (4,73 mmol) de hidroxibenzotriazol, 0,906 g (4,73 mmol) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida em solução em 50 mL de diclorometano. Deixa-se 30 min à temperatura ambiente e adiciona-se 0,9 g (4,73 mmol) de [(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)metil]amina em

solução em 20 mL de diclorometano e deixa-se à temperatura ambiente durante a noite.

Após hidrólise com água e diluição com diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obtém-se 0,19 g de produto oleoso.

Dissolve-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adiciona-se 20 mL de uma solução a 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentra-se a mistura, sob pressão reduzida, para reduzir o volume do solvente. Após trituração, isola-se finalmente 0,19 g de cloridrato sob a forma de um sólido.

Ponto de fusão: 155-162 °C.

Exemplo 3 (Composto N° 3).

Treo-*N*-[(1-alilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-2-cloro-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

3.1. Eritro-2-[hidroxi(fenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Coloca-se, num balão de três tubuladuras de 250 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de azoto, 3 g (10,89 mmol)

de 2-benzoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo em solução em 110 mL de tetra-hidrofurano a -70 °C. Adiciona-se, gota a gota, 29 mL (43,58 mmol) de uma solução de hidreto de diisobutilalumínio a 1,5 M em tolueno. Deixa-se 2 horas a -70 °C e deixa-se subir novamente a -20 °C. Submete-se então, cuidadosamente, a hidrólise com 50 mL de metanol. Após evaporação da mistura reaccional sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com ácido clorídrico a 1 N e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obtém-se 2,8 g de uma mistura contendo maioritariamente o diastereoisómero eritro-2-[hidroxi(fenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo que se utiliza em bruto no passo seguinte.

3.2. Trifluoroacetato de eritro-fenil(pirrolidin-2-il)metanol.

Coloca-se, num balão de 250 mL munido de agitação magnética, 5 g (21,99 mmol) de eritro-2-[hidroxi(fenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo em solução numa mistura de 75 mL de diclorometano e de 30 mL de ácido trifluoroacético e agita-se a mistura. Deixa-se à temperatura ambiente durante 2 h.

Evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida.

Obtém-se, assim, 5 g de uma mistura contendo o trifluoroacetato do eritro-fenil(pirrolidin-2-il)metanol que se utiliza em bruto no passo seguinte.

3.3. Eritro-(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol.

Coloca-se, num balão de 250 mL munido de agitação magnética, 5 g (17,16 mmol) de trifluoroacetato de eritrofenil(pirrolidin-2-il)metanol, 5,9 g (43 mmol) de carbonato de potássio e 1,8 mL (20,6 mmol) de brometo de alilo em solução em 50 mL de acetonitrilo e agita-se à temperatura ambiente durante 16 h.

Após evaporação à secura do meio reaccional sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com amoníaco e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obtém-se, assim, 1,1 g de uma mistura contendo eritro-(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol.

3.4. Eritro-[(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metil]amina. Introduz-se, num balão de três tubuladuras de 100 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de azoto, 1,1 g (5,06 mmol) de eritro-1-(alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol e 1,6 g (6,07 mmol) de trifenilfosfina em solução em 15 mL de tetra-hidrofurano. Adiciona-se 6 mL de uma solução de ácido hidrazóico a 1 M em benzeno (6 mmol). Adiciona-se, gota a gota, a esta solução, uma solução de 1,09 mL (0,56 mmol) de diisopropilcarbodiimida em 10 mL de tetra-hidrofurano. Aquece-se a 40 °C durante 16 h, em seguida, adiciona-se 1,3 g (5,06 mmol) de trifenilfosfina, agita-se durante 30 min e adiciona-se 0,6 mL de água e continua-se a agitação durante 6 h.

Submete-se a hidrólise com ácido clorídrico a 1 N e dilui-se com clorofórmio. Basifica-se a fase aquosa com amoníaco e extrai-se várias vezes com clorofórmio. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida. Obtém-se 1 g de um óleo alaranjado contendo treo-[(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metil]amina que se utiliza em bruto no passo seguinte.

3.5 Treo-*N*-[(1-alilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-2-cloro-3-trifluorometilbenzamida

De acordo com o processo descrito no exemplo 1.5, partindo de 1 g (4,62 mmol) de treo[(1-alilpirrolidin-2-il)fenil)metil]amina, 1,13 g (4,62 mmol) de cloreto de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzóico e 0,64 g (4,62 mmol) de carbonato de potássio, obtém-se 20 mg de um óleo que cristaliza.

Ponto de fusão: 117-123 °C.

Exemplo 4 (Composto N° 4).

Cloridrato de 3-(aminossulfonil)-4-cloro-*N*-[(*S*)-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1.

4.1. 2-[(Benziloxi)imino]fenilmetilpirrolidina-1-carboxilato de etilo.

Introduz-se, num balão de 100 mL munido de agitação magnética, 1,36 g (5,5 mmol) de 2-benzoilpirrolidina-1-

carboxilato de etilo em solução de 30 mL de etanol e adiciona-se 1,75 g (10,96 mmol) de cloridrato de benzil-hidroxilamina e aquece-se a mistura ao refluxo durante 12 h. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, toma-se novamente o resíduo em acetato de etilo e lava-se a fase orgânica com uma solução saturada em cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Obtém-se 1,95 g de um óleo amarelo que se purifica por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obtém-se 1,56 g de produto.

4.2 (S)-2-[(S)-amino(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo e [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo.

Introduz-se, num balão de Parr de 250 mL, 1,56 g (4,43 mmol) de [(benziloxi)imino]fenilmetilpirrolidina-1-carboxilato de etilo em 40 mL de etanol e 8 mL de ácido clorídrico a 1 N, adiciona-se 0,15 g de paládio em carvão a 10% e coloca-se a mistura sob atmosfera de hidrogénio durante 7 h.

Após filtração do catalisador e evaporação do filtrado sob pressão reduzida, dilui-se o resíduo com amoníaco e diclorometano, separa-se a fase aquosa e extrai-se com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obtém-se 1 g de uma mistura que compreende os (S)-2-[(S)amino(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo e o [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo, que se utiliza em bruto no passo seguinte.

4.3 [(S)-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)]fenil)-metil]amina.

Introduz-se, num balão de 100 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de azoto, 1 g (4 mmol) da mistura que compreende o (S)-2-[(S)-amino(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo e o [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo, em solução em 20 mL de éter anidro a 0 °C. Adiciona-se 0,8 g (21 mmol) de hidreto duplo de alumínio e de lítio em porções e aquece-se ao refluxo durante 5 h.

Após arrefecimento, trata-se sucessivamente com 0,8 mL de água, 0,8 mL de solução aquosa de carbonato de sódio a 15% e 2,4 mL de água.

Após filtração sobre Celite®, concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo obtido (0,7 g) por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano, metanol e amoníaco.

Obtém-se 0,12 g de produto sob a forma de um óleo amarelo.

4.4 Cloridrato de 3-(aminossulfonil)-4-cloro-N-[(S)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1.

De acordo com o processo descrito no exemplo 2, partindo de 0,12 g (0,63 mmol) de [(S)-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)]fenil)metil]amina, 0,12 g (0,63 mmol) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,085 g (0,63 mmol) de hidroxibenzotriazol e 0,14 g (0,63 mmol) de ácido 4-cloro-3-

sulfonilbenzóico, obtém-se, após tratamento e purificação por cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano e de metanol, 0,12 g de 3-(aminossulfonil)-4-cloro-*N*-[(*S*)-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida.

Dissolve-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adiciona-se 20 mL de uma solução a 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentra-se a mistura, sob pressão reduzida, para reduzir o volume do solvente. Após trituração, isola-se finalmente 0,09 g de cloridrato sob a forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 165-170 °C.

Exemplo 5 (Composto N° 5)

Cloridrato de eritro-4-amino-3-cloro-*N*-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida
1:1

5.1 Eritro-[azido(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo.

Coloca-se, num balão de 500 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de argon, 2,9 g (11,6 mmol) de treo-[hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo em solução em 150 mL de tetra-hidrofurano a 0 °C. Adiciona-se 4,57 g (17,4 mmol) de trifenilfosfina e 35 mmol de uma solução de ácido hidrazóico em tolueno. Adiciona-se, gota a gota, 2,74 mL (17,4 mmol) de azidodicarboxilato de etilo e deixa-se sob agitação durante 24 h. Adiciona-se solução aquosa de

carbonato de sódio a 1 N e toma-se novamente a mistura em acetato de etilo. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Obtém-se 10 g de um resíduo que se purifica por cromatografia em sílica gel com um gradiente de ciclo-hexano e de acetato de etilo. Obtém-se, assim, 1,17 g de eritro-[azido(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo.

5.2 Eritro-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metil]amina. Coloca-se, num balão de três tubuladuras de 100 mL munido de agitação magnética, sob árgon, 0,8 g (21,32 mmol) de hidreto duplo de lítio e de alumínio em 25 mL de tetra-hidrofurano e adiciona-se uma solução de 1,17 g (4,26 mmol) de eritro [azido(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo em 10 mL de tetra-hidrofurano e aquece-se a mistura a 70 °C durante 2 h.

Após arrefecimento, trata-se sucessivamente com 0,8 mL de água, 0,8 mL de solução aquosa de carbonato de sódio a 15% e 2,4 mL de água.

Após filtração sobre Celite®, evapora-se o filtrado sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo por cromatografia em sílica gel com uma mistura de diclorometano, de metanol e de amoníaco. Obtém-se, assim, 0,16 g de eritro-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metil]amina e 0,15 g de [metilfenil(pirrolidinil-2-il)metil]amina.

5.3 Cloridrato de eritro-4-amino-3-cloro-N-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida 1:1.

De acordo com o processo descrito no exemplo 2, partindo de 0,073 g (0,38 mmol) de eritro (1-metilpirrolidin-2-il)]fenil)metil]amina, 0,074 g (0,38 mmol) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,052 g (0,38 mmol) de hidroxibenzotriazol e 0,092 g (0,63 mmol) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzóico, obtém-se, após tratamento e purificação por cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano e de metanol, 0,089 g de eritro-4-amino-3-cloro-N-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida.

Dissolve-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adiciona-se 20 mL de uma solução a 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentra-se a mistura, sob pressão reduzida, para reduzir o volume do solvente. Após trituração, isola-se finalmente 0,07 g de cloridrato sob a forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 130-140 °C.

Exemplo 6 (Composto N° 6).

Cloridrato de 3-(aminossulfonil)-4-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1.

Utilizando o método de síntese do exemplo 5, partindo do amino-álcool treó quiral (2S)-2-[2-(S)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de etilo, obtém-se

0,12 g de cloridrato de 3-(aminossulfonil)-4-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1.

Ponto de fusão: 190-192 °C.

Exemplo 7 (Composto N° 7).

Cloridrato de eritro-2-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilazepan-2-il](fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida 1:1

7.1 2-[Hidroxi(fenil)metil]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Coloca-se, num balão de três tubuladuras de 250 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de argon, 5 g (25,09 mmol) de azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo e 3,8 mL (25,09 mmol) de tetrametilenodiamina, em solução em 30 mL de éter anidro, a -75 °C. Adiciona-se, gota a gota, 21 mL (27,60 mmol) de *sec*-butil-lítio a 1,3 M em ciclo-hexano. Deixa-se a temperatura subir novamente até -50 °C em 3 h (solução A).

Coloca-se, num balão de 250 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de argon, 3,8 mL (37,63 mmol) de benzaldeído em 10 mL de éter anidro (solução B).

Arrefece-se as 2 soluções, a -75 °C, e introduz-se a solução A na solução B controlando a temperatura. No final da adição, deixa-se subir novamente até à temperatura ambiente e deixa-se sob agitação uma noite.

Após hidrólise com uma solução saturada DE cloreto de amônio, separa-se a fase aquosa e extrai-se com acetato de etilo. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purifica-se o resíduo (10 g) por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obtém-se, assim, 2 g de 2-[hidroxi(fenil)metil]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo.

7.2 (1-Metilazepan-2-il)fenil)metanol.

Coloca-se em suspensão em 10 mL de tetra-hidrofurano, num balão de 100 mL de duas tubuladuras, sob atmosfera de azoto, munido de agitação magnética e de um condensador, 1,2 g (32,74 mmol) de hidreto duplo de lítio e de alumínio. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 2 g (6,55 mmol) de 2-[hidroxi(fenil)metil]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo em 10 mL de tetra-hidrofurano e aquece-se ao refluxo durante 5 h.

Após arrefecimento, adiciona-se 5,5 mL de uma solução a 0,1 M de tartarato duplo de potássio e de sódio e agita-se uma noite à temperatura ambiente.

Após filtração do insolúvel, sob pressão reduzida e enxaguamento com tetra-hidrofurano, concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se 1,36 g de um óleo que se purifica por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano, de metanol e de amoníaco.

Obtém-se 0,95 g de (1-metilazepan-2-il)fenil)metanol.

7.3 [(1-Metilazepan-2-il)fenil)metil]amina.

Coloca-se, num balão de 100 mL, sob atmosfera de azoto, munido de agitação magnética, 0,95 g (4,33 mmol) de (1-metilazepan-2-il)fenil)metanol, 0,6 mL (4,33 mmol) de trietilamina em solução em 20 mL de diclorometano a 0 °C. Adiciona-se 0,34 mL de cloreto de mesilo e agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 3 h.

Após evaporação dos solventes sob pressão reduzida, toma-se novamente o resíduo em 20 mL de etanol e adiciona-se a uma solução de amoníaco liquefeito num autoclave arrefecido a -50 °C. Fecha-se o autoclave e deixa-se sob agitação, à temperatura ambiente, durante 48 h.

Dilui-se a mistura reaccional com água e diclorometano. Extrai-se a fase aquosa 3 vezes com diclorometano. Após lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obtém-se 1,7 g de [(1-metilazepan-2-il)fenil)metil]amina sob a forma de óleo que se utiliza em bruto no passo seguinte.

7.4 Cloridrato de eritro-2-cloro-N-(1-metilazepan-2-il)(fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida 1:1.

De acordo com o processo descrito no exemplo 2, partindo de 1,7 g (7,79 mmol) de [(1-metilazepan-2-il)fenil)-metil]amina, 1,49 g (7,79 mmol) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-

3-etilcarbodiimida, 1,05 g (7,79 mmol) de hidroxibenzotriazol e 1,74 g (7,79 mmol) de ácido 2-cloro-3-trifluorobenzóico, obtém-se, após tratamento e purificação por cromatografia em sílica gel, 0,8 g de eritro-2-cloro-*N*-(1-metilazepan-2-il)(fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida.

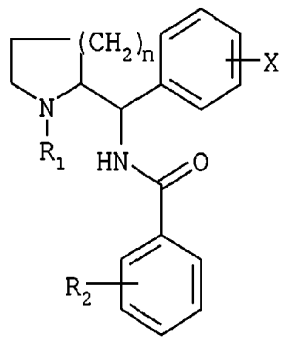
Dissolve-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adiciona-se 20 mL de uma solução a 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentra-se a mistura, sob pressão reduzida, para reduzir o volume do solvente. Após trituração, isola-se finalmente 0,48 g de cloridrato sob a forma de um sólido.

Ponto de fusão: 124-126 °C.

A tabela 1 a seguir ilustra as estruturas químicas e os pontos de fusão de alguns compostos da invenção. Na coluna "Sal", - significa um composto na forma de base, HCl significa um cloridrato e tfa significa um trifluoroacetato.

O composto 7 existe sob a forma de mistura de eritro (7,5) e de treo (2,5).

Tabela 1

							
N°	estereoquímica	R ₁	n	X	R ₂	Sal	F (°C)
1	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	CH ₃	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	96-110
2	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	CH ₃	1	H	2,6-Cl ₂ , 4-NH ₂	HCl	155-162
3	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	alilo	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	-	117-123
4	treo (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	165-170
5	eritro (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ; 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	CH ₃	1	H	3-Cl, 4-NH ₂ , 5-CF ₃	HCl	130-140
6	eritro (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	190-192
7	eritro (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ; 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	CH ₃	3	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	124-126

Os compostos da invenção foram submetidos a uma série de ensaios farmacológicos que evidenciaram o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Estudo do transporte da glicina nas células SK-N-MC que exprimem o transportador humano *glyt1* nativo.

A captura de [¹⁴C]glicina é estudada nas células SK-N-MC (células neuro-epiteliais humanas) que exprimem o transportador humano *glyt1* nativo pela determinação da radioactividade incorporada na presença, ou ausência, do composto a ensaiar. As células são cultivadas em monocamada durante 48 h em placas

pré-tratadas com fibronectina a 0,02%. No dia da experiência, o meio de cultura é eliminado e as células são lavadas com um tampão Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfónico) a pH 7,4. Após 10 min de pré-incubação a 37 °C na presença ou de tampão (lote de controlo), ou de composto a ensaiar, a diferentes concentrações, ou de 10 mM de glicina (determinação da captura não específica), 10 µM de [¹⁴C]glicina (actividade específica 112 mCi/mmol) são, em seguida, adicionados. A incubação é prolongada durante 10 min a 37 °C e a reacção é parada por 2 lavagens com um tampão Krebs-HEPES a pH 7,4. A radioactividade incorporada pelas células é então estimada após adição de 100 µL de líquido de cintilação e agitação durante 1 h. A contagem é realizada num contador Microbeta Tri-luxTM. A eficácia do composto é determinada pela CI₅₀, concentração do composto que diminui em 50% a captura específica de glicina, definida pela diferença de radioactividade incorporada pelo lote de controlo e o lote que recebeu a glicina a 10 mM.

Os compostos da invenção, neste ensaio, têm uma CI₅₀ na ordem de 0,01 a 10 µM.

Estudo do transporte da glicina no homogenato de medula espinal de murganho.

A captura de [¹⁴C]glicina pelo transportador glyt2 é estudada no homogenato de medula espinal de murganho pela determinação de radioactividade incorporada na presença, ou ausência, de composto a estudar.

Após eutanásia dos animais (murganhos machos OF1 Iffa Crédo pesando 20 a 25 g no dia da experiência), a medula espinal de cada animal é rapidamente retirada, pesada e conservada em gelo. As amostras são homogeneizadas num tampão Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfónico], pH 7,4, à razão de 25 mL/g de tecido. São pré-incubados 50 µL de homogenato durante 10 min a 25 °C na presença de tampão Krebs-HEPES, pH 7,4, e de composto a estudar em diferentes concentrações, ou de 10 mM de glicina para determinar a captura não específica. Em seguida, a [¹⁴C]glicina (actividade específica = 112 mCi/mmol) é adicionada durante 10 min, a 25 °C, à concentração final de 10 µM. A reacção é parada por filtração sob vácuo e a radioactividade é estimada por cintilação sólida por contagem num contador Microbeta Tri-lux™. A eficácia do composto é determinada pela concentração CI₅₀ capaz de diminuir em 50% a captura específica de glicina, definida pela diferença de radioactividade incorporada pelo lote de controlo e o lote que recebeu a glicina a 10 mM.

Os compostos da invenção neste ensaio têm uma CI₅₀ na ordem de 0,1 a 10 µM.

Os resultados dos ensaios realizados nos compostos da invenção mostram que eles são inibidores do transportador da glicina glyt1 presentes no cérebro e glyt2 presentes na medula.

Esses resultados sugerem que os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento dos distúrbios comportamentais associados à demência, psicoses, em particular, da esquizofrenia (forma deficitária e forma produtiva) e dos sintomas extrapiramidais agudos ou crónicos induzidos pelos neurolépticos, para o tratamento das várias formas de ansiedade,

dos ataques de pânico, das fobias, dos distúrbios obsessivos compulsivos, para o tratamento das diferentes formas de depressão, incluindo a depressão psicótica, para o tratamento dos distúrbios relacionados com o abuso ou privação de álcool, dos distúrbios do comportamento sexual, dos distúrbios alimentares e para o tratamento da enxaqueca.

Além disso, os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento das contracturas musculares dolorosas em reumatologia e em patologia raquidiana aguda, para o tratamento das contracturas espasmódicas de origem medular ou cerebral, para o tratamento sintomático das dores agudas e sub-agudas de intensidade ligeira a moderada, para o tratamento das dores intensas e/ou crónicas, das dores neurogénicas e algias rebeldes, para o tratamento da doença de Parkinson e dos sintomas parkinsonianos de origem neurodegenerativa ou induzidos por neurolépticos, para o tratamento das epilepsias generalizadas primárias e secundárias, parciais de sintomatologia simples ou complexa, das formas mistas e outros síndromes epilépticos como complemento de um outro tratamento anti-epiléptico, ou em monoterapia, para o tratamento das apneias do sono e para a neuroprotecção.

Em conformidade, a presente invenção também tem por objecto composições farmacêuticas contendo uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção, na forma de base ou de sal ou de solvato farmacêuticamente aceitável, e à mistura, se necessário, com excipientes convenientes.

Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma farmacêutica e o modo de administração desejado.

Assim, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser para a administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, intra-ocular.

As formas unitárias de administração podem ser, por exemplo, comprimidos, cápsulas, granulados, pós, soluções ou suspensões orais ou injectáveis, adesivos transdérmicos ("patch"), supositórios. Para a administração tópica, pode considerar-se pomadas, loções e colírios.

As referidas formas unitárias são doseadas para permitir uma administração diária de 0,01 a 20 mg de princípio activo por g de peso corporal, de acordo com a forma galénica.

Para preparar comprimidos, adiciona-se ao princípio activo, micronizado ou não, um veículo farmacêutico que pode ser constituído por diluentes como, por exemplo, a lactose, a celulose microcristalina, o amido, e adjuvantes de formulação como ligantes, (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, etc), agentes fluidificantes como a sílica, lubrificantes como o estearato de magnésio, o ácido esteárico, o tribeenato de glicerol, o estearilfumarato de sódio. Também podem ser adicionados agentes molhantes ou tensoactivos, tais como o laurilsulfato de sódio.

As técnicas de realização podem ser a compressão directa, a granulação seca, a granulação húmida ou a fusão a quente.

Os comprimidos podem ser simples, na forma de drageias, por exemplo, com sacarose, ou revestidos com vários polímeros ou outras matérias apropriadas. Podem ser concebidos para permitir

uma libertação rápida, retardada ou prolongada do princípio activo com o auxílio de matrizes de polímeros ou de polímeros específicos utilizados no revestimento.

Para preparar cápsulas, mistura-se o princípio activo com veículos farmacêuticos secos (mistura simples, granulação seca ou húmida, ou fusão a quente), líquidos ou semi-sólidos.

As cápsulas podem ser duras ou macias, com película ou sem, de modo a ter uma actividade rápida, prolongada ou retardada (por exemplo, para uma forma entérica).

Uma composição sob a forma de xarope ou de elixir, ou para a administração sob a forma de gotas, pode conter o princípio activo em conjunto com um edulcorante, de um modo preferido, não calórico, metilparabeno ou propilparabeno como antiséptico, um agente de sapidez e um corante.

Os pós e granulados dispersíveis em água podem conter o princípio activo à mistura com agentes de dispersão ou agentes molhantes, ou agentes de dispersão como a polivinilpirrolidona, bem como com edulcorantes e agentes melhoradores de sabor.

Para a administração rectal, recorre-se a supositórios preparados com ligantes que fundem à temperatura rectal, por exemplo, manteiga de cacau ou polietilenoglicóis.

Para uma administração parentérica, utilizam-se suspensões aquosas, soluções salinas isotónicas ou soluções esterilizadas injectáveis contendo agentes de dispersão e/ou molhantes farmacologicamente compatíveis, por exemplo, o propilenoglicol ou o butilenoglicol.

O princípio activo também pode ser formulado sob a forma de microcápsulas, eventualmente com um ou vários suportes ou aditivos, ou com uma matriz de polímero ou com uma ciclodextrina (adesivos transdérmicos, formas de libertação prolongada).

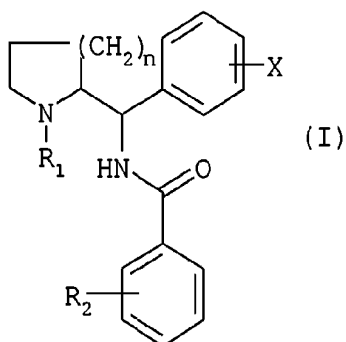
As composições tópicas de acordo com a invenção compreendem um meio compatível com a pele. Podem apresentar-se, nomeadamente, sob a forma de soluções aquosas, alcoólicas ou hidro-alcoólicas, de géis, de emulsões água-em-óleo ou óleo-em-água tendo o aspecto de um creme ou de um gel, de micro-emulsões, de aerossóis ou ainda sob a forma de dispersões vesiculares contendo lípidos iónicos e/ou não iónicos. Essas formas galénicas são preparadas de acordo com os métodos correntes dos domínios considerados.

Por fim, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter, além de um composto de fórmula geral (I), outros princípios activos que podem ser úteis no tratamento dos distúrbios e doenças indicados acima.

Lisboa, 12 de Julho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que responde à fórmula geral (I)



na qual

n representa o número 1 ou 3,

R₁ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C₁-C₇) linear ou ramificado, eventualmente substituído com um ou vários átomos de flúor, um grupo cicloalquilo(C₃-C₇), ou um grupo cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₃), ou um grupo fenilalquilo(C₁-C₃), eventualmente substituído por um ou dois grupos metoxilo, um grupo alcenilo(C₂-C₄) ou um grupo alcinilo(C₂-C₄),

X representa um átomo de hidrogénio, ou um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆) e alcoxilo(C₁-C₆), lineares ou ramificados,

R_2 representa um átomo de hidrogénio, ou um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os grupos trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), lineares ou ramificados, cicloalquilo(C_3-C_7), fenilo, ciano, acetilo, benzoílo, Salquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilo, carboxilo e alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, ou um grupo de fórmula geral NR_3R_4 , $SO_2NR_3R_4$ ou $CONR_3R_4$, nas quais R_3 e R_4 representam cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_6) linear ou ramificado ou cicloalquilo(C_3-C_7), ou formam, com o átomo de azoto que os contém, um ciclo pirrolidina, piperidina ou morfolina,

na forma de base ou de sal de adição de ácido.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração relativa treo ($1S,2S$; $1R,2R$).
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração ($1S,2S$).
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração ($1R,2R$).
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração relativa eritro ($1S,2R$; $1R,2S$).
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração ($1R,2S$).

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de configuração (1*S*,2*R*).
8. Medicamento caracterizado por consistir num composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.
9. Composição farmacêutica caracterizada por conter um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, associado a um excipiente.
10. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento dos distúrbios comportamentais associados à demência, psicoses, diversas formas de ansiedade, ataques de pânico, fobias, distúrbios obsessivos compulsivos, diferentes formas de depressão, distúrbios relacionados com o abuso ou a privação de álcool, distúrbios do comportamento sexual, distúrbios alimentares e da enxaqueca.
11. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento das contracturas, da dor, da doença de Parkinson e dos sintomas parkinsonianos, das epilepsias, das formas mistas e outros síndromes epilépticos em complemento de um outro tratamento anti-epiléptico, ou em monoterapia, das apneias do sono, e para a neuroprotecção.

Lisboa, 12 de Julho de 2007