

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.885

REQUERENTE: JOUVEINAL S.A., francesa, com sede em
Tour Maine-Montparnasse, 33, Avenue du
Maine, 75755 Paris Cedex 15, França,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de N-cicloalquil-
alquilaminas e de composições farmacêuticas
que as contêm"

INVENTORES: Gilbert Aubard, Jean-Louis Junien,
Alain Calvet, Xavier Pascaud,
Jean-Claude Defaux, François Roman,
Claude-Jean Gouret, James Hudspeth,
Agnès Grouhel, Henri Jacobelli, Yuan Lin,

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

U.S.A., 26.02.1990, sob o Nº 07/484,403,
França, 28.02.1990, sob o Nº 90 02494,

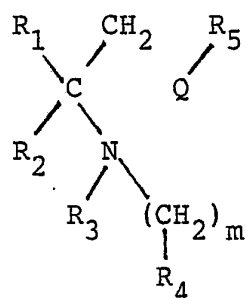
4

JOUVEINAL S. A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-CICLOALQUILALQUILAMINAS
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novas N-cicloalquilalquilaminas , à sua utilização como medicamentos e aos seus intermédios de síntese.

Estas aminas correspondem à fórmula geral



I

na qual:

R_1 representa um radical furilo ou tienilo ou representa um radical com a condição de Q representar um grupo ciclopropano-1,2-diilo $(-\text{CH}-\text{CH}-)$,



R_2 representa um grupo alquilo inferior,



R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior,

m representa o número 1 ou 2,

R_4 representa um radical cicloalquilo de fórmula geral $-CH(CH_2)_n$ na qual n representa um número inteiro de 2 a 5,

R_5 representa um radical fenilo podendo ser mono-, di- ou tri-substituído por átomos de halogênio ou por radicais alquilo ou alcoxi inferiores iguais ou diferentes, ou representa, ainda, um radical tienilo,

Q representa um grupo etileno-1,2-diilo ($-CH=CH-$) ou ciclo-propano-1,2-diilo ($-CH-CH-$).



Nesta descrição:

- por radical alquilo inferior, entende-se os radicais de cadeia linear ou ramificada comportando 1 a 5 átomos de carbono,

- por halogênio, entende-se um átomo de bromo, flúor e de cloro como preferido,

- por alcoxi inferior, radicais comportando até 3 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada e eventualmente

substituídos por átomos de halogéneo como o flúor, sendo contudo os radicais metoxi os preferidos.

Além disso, os isômeros ópticos e/ou geométricos consecutivos aos centros de dissimetria das cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I fazem parte integrante da presente invenção. Diz igualmente respeito aos sais de adição das aminas de fórmula geral I com ácidos inorgânicos ou orgânicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico assim como aos seus eventuais produtos de solvatação.

Como ácidos frequentemente utilizados para a preparação dos sais de adição cita-se de modo não limitativo os ácidos acético, benzeno-sulfônico, canfo-sulfônico, cítrico, etano-sulfônico, fumárico, bromídrico, clorídrico, láctico, maleico, málico, metano-sulfônico, mícico, nítrico, pamônico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico.

Estudados no animal, as cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I de acordo com a presente invenção e os seus sais demonstram ser fracamente tóxicos e revelam simultaneamente:

- uma actividade psicotrópica demonstrada pela sua aptidão para inibir as crises convulsivas provocadas pela picrotoxina,

- uma actividade inibidora do efeito ulcerogénico da cisteamina ao nível gastro-duodenal, propriedade atribuída à afinidade particular dos compostos para os receptores sigma presen-



tes nestes órgãos.

Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção, sob a forma de medicamentos justificam uma utilidade inegável e nestas indicações prefere-se que uma pelo menos das seguintes condições seja satisfeita:

- o símbolo R_1 representa um radical tienilo,
- o símbolo R_2 representa um radical alquilo inferior com portando 1 a 3 átomos de carbono e particularmente um radical etilo,
- o símbolo R_3 representa um radical metilo,
- o símbolo m representa o número 1,
- o símbolo R_4 representa um radical cicloalquilo de fórmula geral $CH(CH_2)_n$ na qual n representa o número 2,
- o símbolo R_5 representa um radical fenilo,
- o símbolo Q representa um grupo etileno-1,2-diilo ($-CH=$
 $=CH-$) ou um grupo ciclopropano-1,2-diilo ($-CH-CH-$).

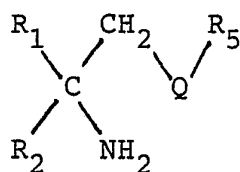


A presente invenção diz igualmente respeito a um proceso para a preparação das aminas de fórmula geral I que consiste como se mostra no esquema reaccional 1:

- para preparar um composto II de fórmula geral I e na qual o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio e os símbo

los R_1 , R_2 , m , R_4 , R_5 e Q têm os significados definidos antes.

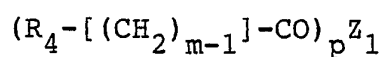
i) em se submeter a uma acilação uma amina de fórmula geral



V

na qual R_1 , R_2 , R_5 e Q têm os significados definidos antes,

com um reagente de fórmula geral



VI

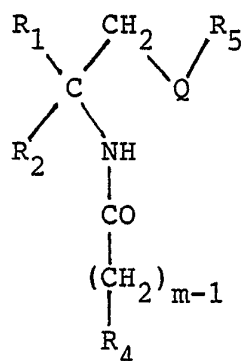
na qual

R_4 e m têm os significados definidos antes,

p representa o número 1 ou 2

Z_1 representa um radical hidroxil (-OH) ou um átomo de halogênio como o cloro ou o bromo quando p representa o número 1 e representa um átomo de oxigênio quando p representa o número 2,

para se obter uma carboxamida intermediária de fórmula geral



IV

na qual R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Q e m têm os significados definidos antes,

que se reduz com um hidreto metálico (H_m) de fórmula geral



na qual

M_1 representa um átomo de metal alcalino como o lítio ou o sódio e em que o índice (t) representa o número 0 ou 1,

M_2 representa um elemento do grupo III da tabela periódica dos elementos e de preferência o boro ou o alumínio,

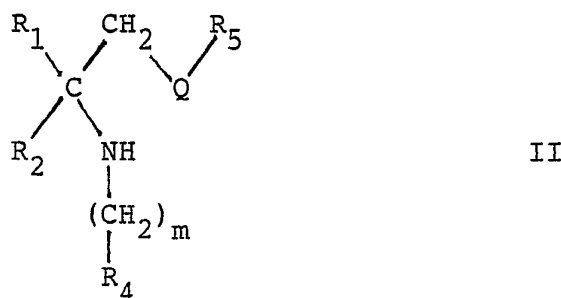
(r) indica o índice representativo do número de átomos

de hidrogênio do hidreto e representa o número 1, 2, 3 ou 4,

R_x representa um grupo carbonitrilo, alquilo, alcoxi inferior em que o índice representativo (s) representa o número 0, 1, 2 ou 3,

Os índices representados anteriormente para estes hidretos têm a relação: $(r)+(s)-(t)=3$ e nestes prefere-se, para reduzir os compostos de fórmula geral IV, os hidretos de fórmula geral (Hm.2) na qual o símbolo M_2 representa o alumínio ou ainda o boro quando (r) representa o número 3 e (s) e (t) representam o número 0,

para se obter uma cicloalquilalquilamina (II.) de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogênio

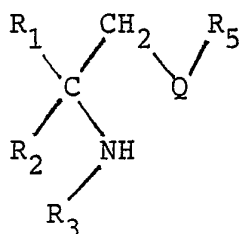


- ii) em se submeter a uma alquilação uma amina de fórmula geral V com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $R_4-(CH_2)_m-Z_2$ na qual R_4 e m têm os significados definidos antes e Z_2 representa um átomo de halogênio tal como o cloro, o bromo ou o iodo,

- e para preparar uma cicloalquilalquilamina (III) de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um radical alquilo inferior e os símbolos R_1 , R_2 , m , R_4 , R_5 e Q têm os significados definidos antes,

i) em se proceder a uma alquilação redutora de um composto de fórmula geral II de acordo com a presente invenção que consiste em fazer reagir com um aldeído de fórmula geral R_6 -CHO na qual R_6 representa um homólogo carbonado imediatamente inferior ao radical representado pelo símbolo R_3 a introduzir ($R_3=CH_2-R_6$) e com um agente redutor como um hidreto metálico ou organo-metálico (Hm.3) de fórmula geral (Hm) definida anteriormente e na qual o símbolo M_2 representa, mais particularmente, o boro, e de um modo preferido o símbolo R_x representa um grupo carbonitrilo,

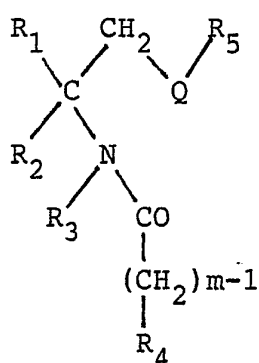
ii) ou em se submeter a uma acilação uma amina de fórmula geral



VII

na qual R_1 , R_2 , R_3 , R_5 e Q têm os significados definidos antes,

com um halogeneto de acilo de fórmula geral $R_4-[(CH_2)_{m-1}]-COZ_4$ na qual R_4 e m têm os significados definidos antes e Z_4 representa um átomo de halogênio e mais particularmente o cloro ou o bromo, para se obter uma N-carboxamida intermediária de fórmula geral

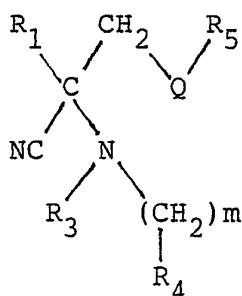


VIII

na qual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m$ e Q têm os significados definidos antes

que se reduz com um hidreto metálico de fórmula geral (Hm.2) de finida anteriormente, para se obter uma cicloalquilalquilamina de fórmula geral III de acordo com a presente invenção,

iii) ou , em se fazer reagir com um intermediário amino-nitrilo de fórmula geral



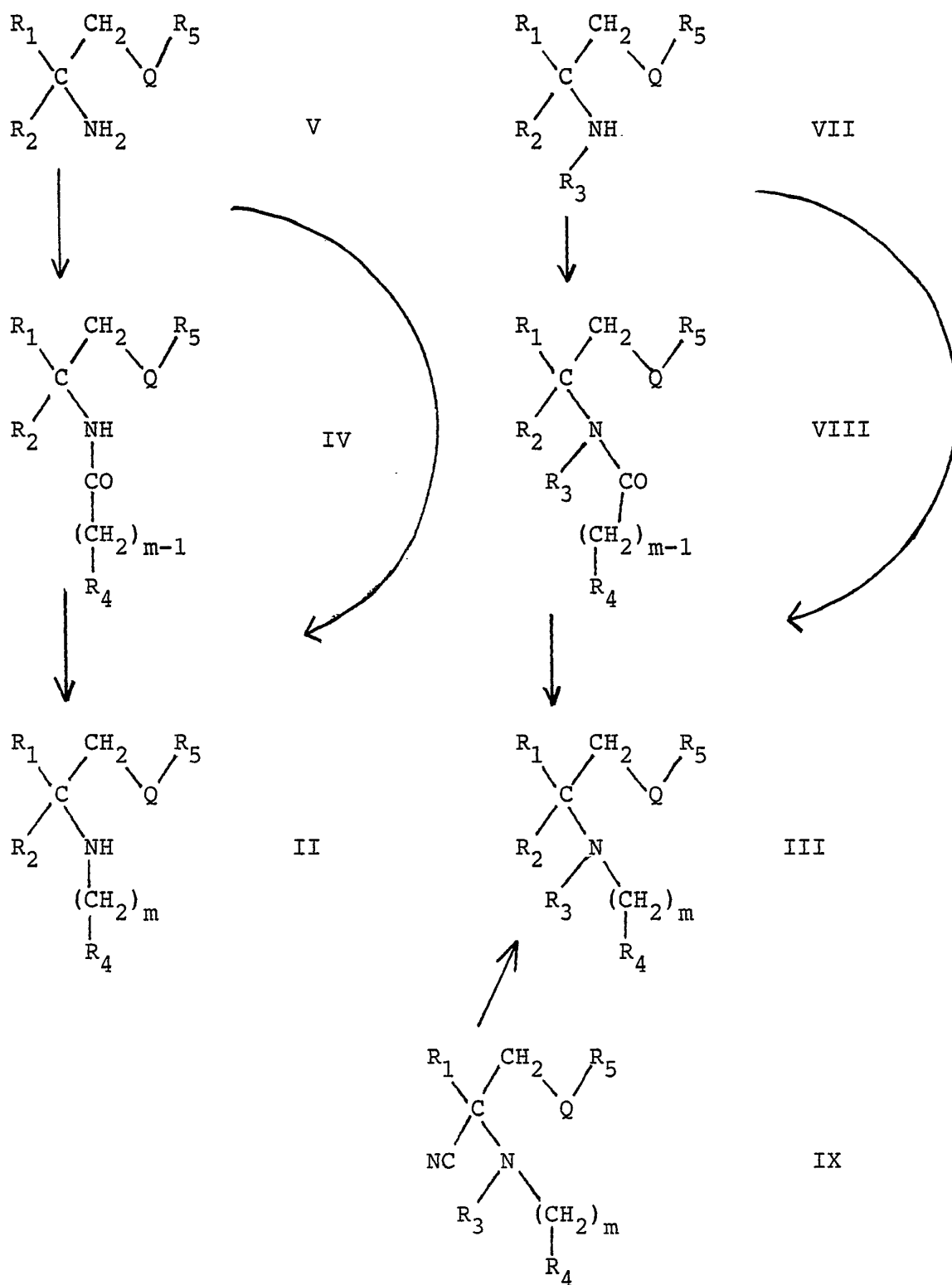
IX

na qual R_1 , R_3 , m , R_4 , R_5 e Q têm os significados defi
nidos antes,

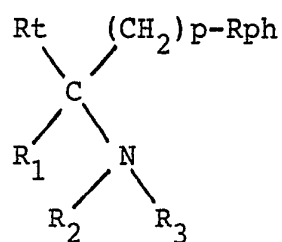
um reagente organomagnésiano de fórmula geral R_2MgZ_3 na qual R_2 representa um radical alquilo inferior e Z_3 representa um átomo de halogênio como o cloro, o bromo ou o iodo, para se obter uma cicloalquilalquilamina de fórmula geral III.

iiii) ou ainda em se submeter a uma alquilação uma amina de fórmula geral VII definida anteriormente, com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $R_4-(CH_2)_m-Z_2$ na qual R_4 e m têm os significados definidos antes e Z_2 representa um átomo de halogênio tal como o cloro, o bromo ou o iodo.

ESQUEMA 1



O pedido de patente de invenção europeia nº 0298 703
descreve derivados do tiofeno de fórmula geral



na qual, no sentido mais lato,

Rt representa um radical tienilo

R₁, R₂ e R₃ representam , cada um, um radical alquilo inferior,

Rph representa um radical fenilo eventualmente substituído,

p representa o número 1, 2 ou 3,

e na qual, para os compostos preferidos,

R₁ representa um radical etilo,

R₂ e R₃ representam, cada um, um radical metilo,

RpH representa um radical fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo,

3,4,5-trimetoxifenilo ou 4-clorofenilo,

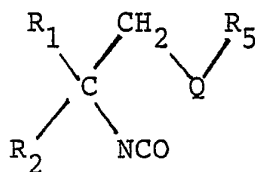
p representa o número 1 ou 3.

Os compostos são apresentados como sendo pouco tóxicos e tendo um efeito regulador da mobilidade do tracto gastro-intestinal caracterizado por um efeito estimulante sobre um tracto de actividade diminuída e, inversamente, por um efeito inibidor sobre um tracto hiperactivo.

Diferentes pela sua estrutura química, particularmente pela natureza da cadeia carbonada que liga os dois sítios aromáticos que são denominados Rt e Rph na fórmula anterior e pela natureza dos substituintes da função aminada, os compostos de acordo com o pedido de patente de invenção europeia diferem das cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I da presente invenção pelas suas propriedades. Essencialmente não se faz referência da actividade do tipo psicotrópico para os compostos do pedido de patente de invenção europeia nº 0 298 703, enquanto a actividade farmacológica das aminas de fórmula geral I permite encarar, entre outras, a sua aplicação no tratamento das afecções neuro-psíquicas. Não é igualmente feita qualquer menção à actividade dos compostos desta técnica anterior para actuar sobre as lesões ulcerosas do tracto gastro-intestinal.

Como se referiu anteriormente os compostos intermediários que permitem a preparação dos compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção são essencialmente os derivados de fórmulas gerais V, VII e IX.

O processo para a preparação dos compostos de fórmula geral V consiste em se submeter a uma alquilação um composto de fórmula geral R_1-CH_2-W na qual R_1 tem o significado definido antes e W representa um radical carbonitrilo (-CN) ou carboxilo (-COOH) com um halogeneto de alquilo de fórmula geral R_2Z_6 na qual R_2 tem o significado definido antes e Z_6 representa um átomo de halogênio, para se obter, para $W=-COOH$ um ácido de fórmula geral XV $R_1(R_2)-CH-COOH$ e, para $W=-CN$, se obter um nitrilo de fórmula geral XVI $R_1-(R_2)-CH-CN$ que se hidrolisa para se obter um ácido de fórmula geral XV, em se submeter depois o ácido de fórmula geral XV a uma alquilação com um reagente de fórmula geral XIII $Z_5-CH_2-Q-R_5$, na qual Z_5 representa um átomo de halogênio ou um radical alquilsulfoniloxi e R_5 e Q têm os significados definidos antes, para se obter os ácidos de fórmula geral XIV $R_1(R_2)C(COOH)CH_2-Q-R_5$ em se preparar, depois, de acordo com o esquema reaccional 2, os isocianatos de fórmula geral X mediante uma reacção de Curtius a partir destes ácidos



X

na qual R_1 , R_2 , R_5 e Q têm os significados definidos antes,

e, finalmente, em se hidrolisar a sua função isocianato em condições idênticas às descritas adiante para os compostos de fórmula geral X' para se obter os compostos aminas primárias de fórmula geral V.

É igualmente possível, para se obter estes últimos, utilizar um processo adaptado ao descrito no pedido de patente de invenção europeia nº 0 298 703 já citado que consiste, tal como mostra o esquema reaccional 2, em se fazer reagir uma cetona de fórmula geral R_1-CO-R_2 com formamida e ácido fórmico para preparar a formamida N-substituída de fórmula geral $R_1(R_2)CH-NH-CHO$ que se desidrata com oxicloreto de fósforo para se obter um isonitrilo correspondente de fórmula geral $R_1(R_2)CH-NC$ que se submete a uma alquilação com um reagente de fórmula geral XIII para se obter o intermediário isonitrilo de fórmula geral X'

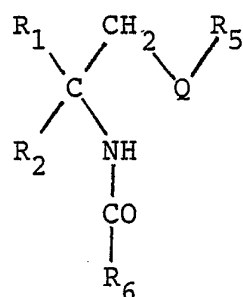


que se submete a uma hidrólise com um ácido forte inorgânico como o ácido clorídrico que é o preferido e isto no seio de um dissolvente aquoso contendo uma cetona de baixo peso molecular como a acetona em quantidade suficiente para se obter um meio reaccional homogêneo, para se obter uma amina primária de fórmula geral V.

Para preparar os intermediários de fórmula geral VII, quando o símbolo R_3 representa um radical metilo, o processo consiste em se reduzir com um hidreto metálico ou orgânico-metálico (Hm.1) de fórmula geral Hm já definida e na qual o símbolo M_2 representa de preferência o alumínio, a função isocianato de um

intermediário de fórmula geral X ou a função isonitrilo de um intermediário de fórmula geral X' e, quando o símbolo R_3 representa um radical alquilo inferior, quer em se fazer reagir com um composto de fórmula geral V já descrita um halogeneto de alquilo de fórmula geral Z_5R_3 na qual Z_5 representa um átomo de cloro, bromo ou iodo,

quer em se submeter um intermediário de fórmula geral V a uma acilação com um halogeneto de acilo de fórmula geral R_6COZ_6 na qual R_6 representa um homólogo inferior de um átomo de carbono em R_3 ($R_3=CH_2-R_6$) para se obter um intermediário de fórmula geral



e em se reduzir depois com um hidreto metálico de fórmula geral Hm.2 tal como descrito antes.

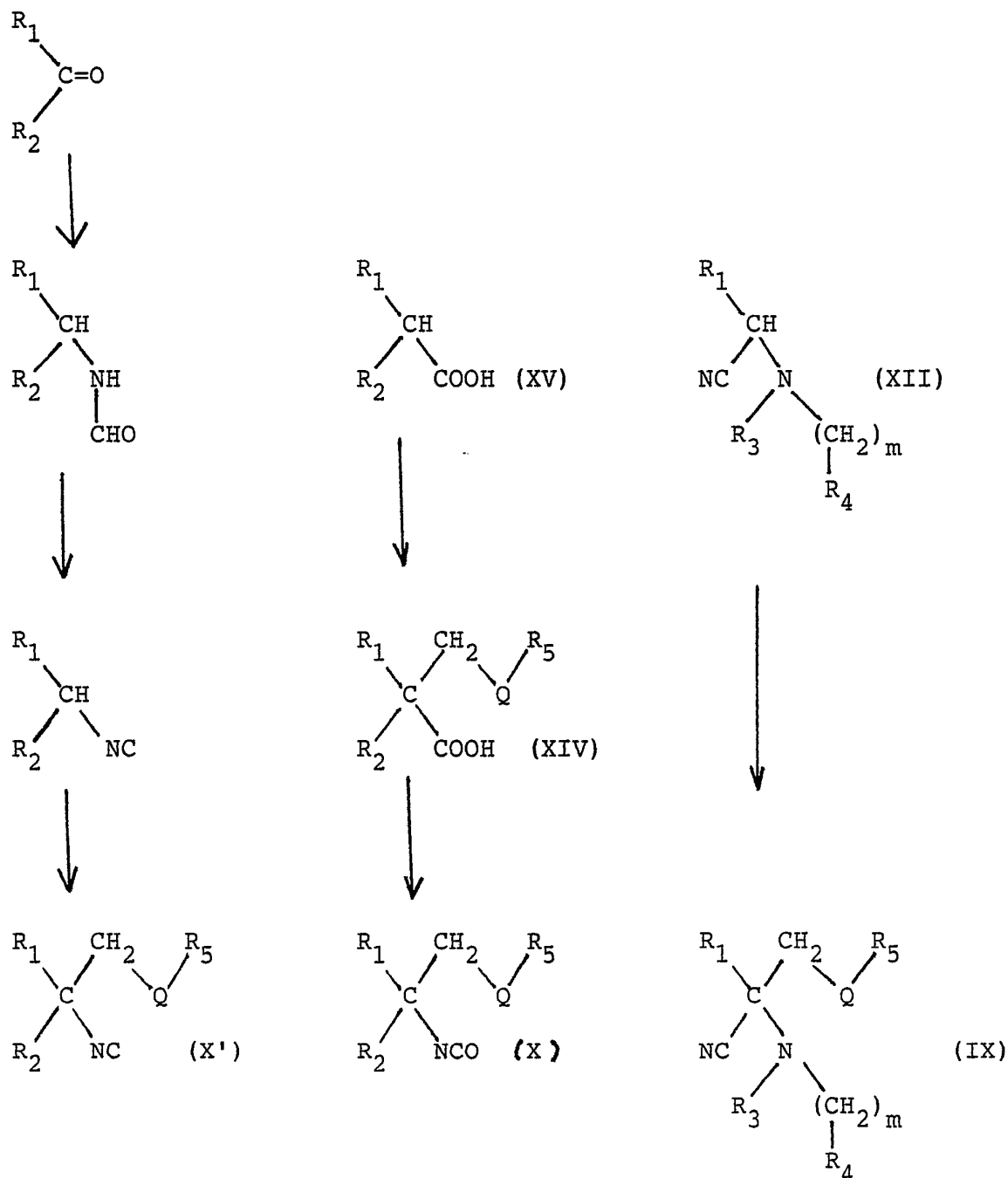
O processo para a preparação dos amino-nitrilos de fórmula geral IX consiste em preparar um amino-nitrilo de fórmula geral XII: $R_1(NC)CH-N(R_3)(CH_2)_m-R_4$ a partir de um aldeído de fórmula geral R_1-CHO , de uma amina secundária de fórmula geral $HN(R_3)(CH_2)_m-R_4$ e de um cianeto de metal alcalino de acordo com a reacção de Strecker e de acordo com uma técnica inspirada na

descrita por S. F. Dyke e colab., "Tetrahedron" 1975, 31, p. 1219, em se submeter, depois, o derivado de fórmula geral XII a uma alquilação com um reagente de fórmula geral XIII $Z_5-CH_2-Q-R_5$ na qual R_5 tem o significado definido antes e Z_5 representa um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um radical alquilsulfoniloxi.

Esta alquilação realiza-se preparando inicialmente o anião do amino-nitrilo de fórmula geral XII mediante reacção, no seio de um dissolvente inerte como o THF, com uma base organo-metálica forte apropriada. A N,N-diisopropil-amida de lítio é a preferida (LDA). Prepara-se "insitu" a partir de quantidades equimoleculares de N,N-diisopropil-amina e de butil-lítio.

Depois da reacção do composto de fórmula geral XII durante 1 a 2 horas entre 20 e 100°C adiciona-se o anião reagente de fórmula geral XIII e deixa-se o meio reaccional durante 1 a 2 horas à temperatura ambiente de cerca de 20°C para se obter o intermediário de fórmula geral IX que se purifica.

Esquema 2



O processo para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção de fórmulas gerais II, III e I é desenvolvido de modo mais explícito na descrição que se segue:

a) quando o processo consiste em se submeter a uma acilação um composto de fórmula geral V com um reagente de fórmula geral VI $[R_4-[(CH_2)_{m-1}]-CO]_p Z_1$ para se obter um intermediário N-carboxamida de fórmula geral IV que se reduz em seguida.

Quando o reagente de fórmula geral VI é um halogeneto de ácido ($p = 1$, $Z_1 = \text{halogênio}$) a reacção preferida efectua-se em meio monofásico em tolueno ou mais favoravelmente em diclorometano e consiste em se adicionar a uma solução contendo uma mole do derivado a acilar entre 1,0 e 1,5 mole de uma base do tipo amina, que é geralmente a trietilamina, e em se adicionar, depois o reagente de fórmula geral VI em quantidade equimolecular em relação à trietilamina. Mantém-se em seguida a solução durante 3 a 48 horas a uma temperatura compreendida entre 15 e 30°C de modo a obter-se a reacção tão completa quanto possível.

E, quando o reagente de acilação de fórmula geral VI for um anidrido de ácido ($p = 2$; $Z_1 = \text{oxigênio}$), a reacção, quando o ponto de ebulição do anidrido for inferior a 140°C, pode efectuar-se sem dissolvente, mediante reacção do composto de fórmula geral V em um largo excesso e à temperatura de refluxo do reagente de fórmula geral VI. O método preferido consiste contudo em se efectuar a reacção utilizando como dissolvente a piridina e fazendo reagir para uma mole de composto a acilar, entre 1 e 5 moles de anidrido. Correntemente, a utilização de

1,2 a 1,8 moles de anidrido a refluxo da piridina durante 1 a 3 horas conduz a resultados convenientes.

O método de acilação preferido do composto de fórmula geral V quando o reagente de fórmula geral VI é um ácido carboxílico ($p = 1$; $m = 1$ ou 2 ; $Z_1 = OH$) consiste em se preparar, "insitu", um anidrido que pode ser misto, a partir deste ácido carboxílico, e em se acilar depois o intermediário de fórmula geral V com este anidrido.

Favoravelmente, a reacção efectua-se no seio de dissolventes apolares anidros da classe dos éteres óxidos. O tetra-hidrofurano é preferido e forma-se inicialmente o anidrido misto a uma temperatura compreendida entre -40 e $0^{\circ}C$ adicionando, para uma mole de ácido de fórmula geral VI, entre 1,0 e 1,5 moles de amina terciária como a N-metilmorfolina e depois entre 0,9 e 1,2 moles de cloroformato de isobutilo.

Adiciona-se em seguida uma mole de intermediário de fórmula geral V a acilar e deixa-se a reacção desenvolver-se durante 1 a 48 horas a uma temperatura compreendida entre 0 e $60^{\circ}C$.

Habitualmente, o resultado da reacção é satisfatório a uma temperatura compreendida entre 10 e $25^{\circ}C$ após um período compreendido entre 10 e 20 horas.

Métodos alternativos podem utilizar outros agentes de desidratação enumerados por exemplo em "Advanced Organic Che-

mistry", J. March. Ed. Wiley 1985, p. 349. Assim, a reacção realiza-se tendo como agente de desidratação, em meio anidro, a diciclo-hexilcarbodiimida e, mais particularmente, com ácido fórmico, utilizando o N-N'-carbonil-diimidazol.

A redução dos intermediários N-carboxamidas realiza-se com hidretos metálicos ou organo-metálicos de fórmula geral (Hm.2) anteriormente definidos, de modo apropriado para a redução específica da função carboxamida.

Para este efeito, utiliza-se favoravelmente o hidreto de lítio e alumínio ou o hidreto de alumínio que é o preferido. As reacções efectuam-se no seio de dissolventes inertes aos reagentes utilizados tais como éteres como por exemplo o éter dietílico, o 1,2-dimetoxi-etano ou o tetra-hidrofurano (THF) que é o preferido.

Igualmente de um modo preferido, utiliza-se como agente redutor, o hidreto de alumínio que se pode preparar "in situ" a partir de halogenetos de alumínio e de hidretos metálicos de acordo, por exemplo, com o processo descrito em "Reduction with Complex metalhydrides"-N. G. Gaylord., 1956, Ed. Interscience-p. 6 a 8 e 51 a 53.

Vantajosamente, a reacção de redução em THF de uma mole de intermediário de fórmula geral IV ou de fórmula geral VIII consiste, em um primeiro tempo, em se preparar "in situ" o hidreto de alumínio mediante reacção de 0,75 a 2 moles de cloreto de alumínio com 2,25 a 6 moles de hidreto de lítio e de alumínio, sendo est

reagentes utilizados em uma relação molecular próxima de 1 para 3, em se introduzir depois a uma temperatura compreendida entre -10° e $+30^{\circ}\text{C}$ o intermediário N-carboxamida, em se deixar a reação de redução desenvolver-se durante 1 a 24 horas à mesma temperatura, em se decompor depois o complexo reduzido obtido e em se isolar os compostos de acordo com a presente invenção de fórmula geral II ou III.

Mais vulgarmente, as reduções efectuam-se a uma temperatura compreendida entre 10 e 20°C durante 2 a 6 horas.

Tam como anteriormente descrito para a utilização do reagente de fórmula geral VI quando este é um halogeneto de ácido, a reacção aplica-se igualmente à acilação dos intermediários de fórmula geral VII para os reagentes de fórmula geral $\text{R}_4\text{--}[(\text{CH}_2)_m\text{--}1]\text{--CO--Z}_4$ na qual Z_4 representa um átomo de cloro ou de bromo, para se preparar as carboxamidas intermediárias de fórmula geral VIII que, mediante redução tal como indicado, permitem a obtenção das cicloalquilalquilaminas de fórmula geral III de acordo com a presente invenção.

b) - quando o processo consiste em se submeter a uma N-alquilação um intermediário de fórmula geral V ou VII com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $\text{R}_4\text{--}(\text{CH}_2)_m\text{--Z}_2$ já descrito e na qual Z_2 representa um átomo de cloro, bromo ou iodo a reacção realiza-se no seio de dissolventes inertes aos reagentes, como por exemplo o tolueno e o acetonitrilo, e mediante reacção de uma mole de intermediário de fórmula geral V ou VII com 0,5 a 1,5 mole.

De uma maneira preferida, utiliza-se entre 0,80 e 1,20 moles de derivado em que o halogéneo é o bromo ou o iodo e adiciona-se, eventualmente, uma base, orgânica ou inorgânica, para favorecer a reacção que consiste em se aquecer o meio reaccional a uma temperatura compreendida entre 20 e 110°C e durante 2 a 5 horas, sendo os compostos em seguida isolados e purificados de acordo com os métodos habituais, particularmente mediante cromatografias.

C) - quando o processo consiste em se praticar N-alquilação redutora para se obter um composto de acordo com a presente invenção de fórmula geral III a partir de um composto de fórmula geral II e de um aldeído de fórmula geral R_6 -CHO pode realizar-se mediante diferentes técnicas em que o essencial é apresentado em "Advanced Organic Chemistry" J. March - 3ª Ed. - Wiley 1985 - p. 798-800.

Para os diversos reagentes carbonilados utilizados, excepto o formaldeído, a reacção pode, com vantagem, efectuar-se no seio de um dissolvente aprotéico anidro como um álcool inferior tal como o metanol ou etanol, mediante reacção de uma mole do composto de fórmula geral II com 1,5 a 10 moles de composto carbonilado na presença de um catalizador ácido anidro como o ácido acético ou o ácido p-tolueno-sulfónico.

A reacção realiza-se assim durante um período compreendido entre 30 minutos e 8 horas a uma temperatura de meio reaccional compreendida entre 20°C e a do refluxo do dissolvente. Depois, a uma temperatura próxima de 20°C, adiciona-se um hidreto

reductor de fórmula geral Hm.3 anteriormente definida, dando-se preferência ao boro-hidreto de sódio ou ao cianoboro-hidreto de sódio à razão de 0,5 a 2,5 moles por mole de composto de fórmula geral II utilizado.

Particularmente, quando o processo consiste em uma alquilação de um composto de fórmula geral II com formaldeído para se obter um composto de acordo com a presente invenção de fórmula geral III na qual o símbolo R_3 representa um radical metilo, utiliza-se, com vantagem, o método descrito em "J. Med. Chem." 1982, 25, 4, p. 446-451, que consiste em se fazer reagir em acetonitrilo, o formaldeído em solução aquosa na presença de cianoboro-hidreto de sódio.

d) - quando o processo para preparar um composto de acordo com a presente invenção de fórmula geral III consiste em se fazer reagir um amino-nitrilo de fórmula geral IX com um reagente organomagnésiano de fórmula geral R_2MgZ_3 , a substituição da função carbonitrilo pelo radical representado pelo símbolo R_2 realiza-se de acordo com um método inspirado no descrito por N. J. Léonard e Colab., "J. Am. Chem. Soc.", 1956, 78, p. 1986 e 1957, 79, p. 5279. Efectua-se no seio de éteres como o éter dietílico, metil-t.-butil-éter, os éteres di-isopropílico ou dibritílico ou ainda o tetra-hidrofurano que é o preferido, e consiste, para uma mole de composto de fórmula geral IX, em se fazer reagir entre 1,5 e 6 moles de derivados organo-magnésiano a uma temperatura compreendida entre 5 e 50°C e durante um período compreendido entre 30 minutos e 12 horas.

O método consiste, com vantagem, em se adicionar a uma temperatura compreendida entre 10 e 20°C, 1 mole de composto de fórmula geral IX, geralmente em solução em THF, a 4 a 5 moles do composto organo-magnésiano igualmente em solução em THF. Continua-se a reacção durante 2 a 5 horas à mesma temperatura e decompõe-se depois o complexo obtido mediante adição de solução aquosa de cloreto de amónio. Após tratamento, isola-se e purifica-se o composto de acordo com a presente invenção de fórmula geral III.

Os processos que se seguem ilustram de modo não limitativo a preparação de derivados intermediários e de compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção.

Os compostos são, de acordo com as reacções efectuadas quer obtidas tal e qual em um estado de pureza satisfatório, quer purificados mediante técnicas apropriadas indicadas nos exemplos como a cristalização, a destilação sob vazio ou ainda a cromatografia em coluna. Neste último caso utiliza-se, com vantagem, a técnica dita de "chromatoflash" em um suporte de sílica (marca "Merck", produto Kieselgel 60, granulometria 230 a 400 malhas).

Por outro lado, a pureza, a identidade e as características físico-químicas dos compostos preparados são reunidas e determinadas:

- pelo seu ponto de ebulição sob o valor do vazio quando da sua destilação,

- pelo seu ponto de fusão, determinado pelo método do tu-

bo capilar e cujo valor indicado não é corrigido,

- pela cromatografia em camada fina (CCM) de sílica (placas prontas a utilizar, "merck" ref. 60F 254) cuja técnica se recorda resumidamente:

deposita-se os compostos a estudar sobre a placa à razão de cerca de 100 mcg e eluí-se depois de modo ascendente com dissolventes ou as suas misturas enumerados a seguir, sendo as proporções respectivas indicadas em volumes por volumes:

ref. S.A	- hexanos	100/acetato de etilo	10
S.B	- "	40/ "	10
S.C	- "	20/ "	10
S.D	- diclorometano	99/tretilamina	1

Após desenvolvimento, observa-se os cromatogramas sob luz ultra-violeta de 254 nm de comprimento de onda e/ou após revelação colorida mediante pulverização do reagente de Dragendorff ou do reagente com tolidina. Os R_f observados assim como as referências dos dissolventes de eluição utilizados são indicados nos exemplos.

- a análise centesimal elementar cujos resultados, de acordo com as normas admitidas não são referidos, mas são assinalados como sendo efectuados para a representação do elemento doseado,

- a espectrografia de infra-vermelhos dos compostos em pastilhas em KBr ou sob a forma de películas entre duas janelas

las de NaCl ou ainda em suspensão de Nujol (R) ou ainda em solução de CCl_4 ; as absorções mais intensas são referidas pelo valor do seu comprimento de onda em cm^{-1} .

- a ressonância magnética nuclear do protão (RMN) é estudada a 60 ou 90 MHz, sendo os compostos solubilizados em deuteroclorofórmio. O aspecto dos sinais, e o seu deslocamento químico expresso em ppm em relação aos tetrametilsilano utilizado como referência interna são indicados. Os protões ditos "permutáveis" após adição de óxido de deutério são igualmente assinaladas.

Finalmente, pode-se indicar diversos reagentes ou dissolventes sob a forma abreviada corrente, entre outros exemplos , THF para o tetra-hidrofurano.

PARTE EXPERIMENTAL - PREPARAÇÕES

A - reagentes de fórmula geral XIII: $Z_5\text{-CH}_2\text{-Q-R}_5$

A-1/ trans 1-mesiloximetil-2-fenil-ciclopropano

($R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$; $Z_5 = \text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O}$; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

A 230 ml (230 mmoles) de uma solução de borano em THF adiciona-se, gota a gota, sob atmosfera de azoto uma solução de 25,0 g de ácido trans-2-fenil-1-ciclopropano-carboxílico (154 mmoles) em 100 ml de THF. Leva-se a solução a refluxo durante 3 horas e adiciona-se depois, lentamente, 130 ml de solução de hidróxido de sódio 2N. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos e extrai-se depois com éter; desidratam-se as

fases etéreas sobre sulfato de magnésio anidro e concentra-se depois sob vazio para se obter o composto residual bruto: 20,8 g. Purifica-se o produto intermediário trans-1-hidroximetil-2-fenil-ciclopropano mediante destilação sob vazio.

Peso: 18,2 g Rdt : 80% P.E.: 90-97°C/35 Pa

Em 100 ml de diclorometano dissolve-se 9,2 g (66 mmoles) do composto anteriormente obtido e 13,8 ml (99 mmoles) de trietilamina. Sob atmosfera de azoto a -10°C adicionam-se, gota a gota, 5,6 ml (73 mmoles) de cloreto de metano-sulfonilo. Agita-se a mistura reaccional durante 15 minutos a -10°C e lava-se depois mediante extracções com água, ácido clorídrico diluído frio, depois com uma solução saturada de NaHCO₃, uma solução saturada de NaCl e seca-se depois sobre MgSO₄ a 0°C.

Elimina-se o dissolvente mediante destilação sob vazio a uma temperatura inferior a 10°C, dissolve-se o composto instável em THF anidro e utiliza-se tal e qual no seguimento das preparações.

A-2/ trans-1-bromometil-2-fenil-ciclopropano

(R₅ = C₆H₅; Z₅ = Br; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

Adicionam-se 61,0 g (0,34 mole) de N-bromo-succinimida a 300 ml de cloreto de metileno. Arrefece-se a suspensão a 0°C e sob atmosfera de azoto adicionam-se 29,4 ml (0,41 mole) de sulfureto de dimetilo; agita-se em seguida a mistura reaccional durante 30 minutos e arrefece-se depois a -25°C; adicionam-se então, gota a gota, uma solução de 33,6 g (0,23 mole) de trans-

-1-hidroximetil-2-fenil-ciclopropano.

Agita-se a mistura reaccional durante 6 horas a 0°C e depois durante 16 horas a 25°C; após diluição com 250 ml de hexanos precipita-se a mistura reaccional com 250 ml de água ge-lada. Lava-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca-se depois sobre MgSO₄. Eliminam-se os dissolventes mediante destilação sob vazio e purifica-se o resíduo mediante destilação.

Peso: 40,8 g Rdt: 85% P.E. 72°C/25 Pa.

A.3. - 1-(2-tienil)-3-cloro-1-propeno

(R₅ = 2-tienilo; Q = -CH = CH- ; Z₅ = Cl)

1º estágio: Aquece-se 104,06g de ácido malônico (1,0 mole) , 56,07 g (0,50 mole) de 2-tiofeno-carboxaldeído, 250 ml de piridina e 5 ml de piperidina em banho-maria durante 2 horas e de- pois a refluxo durante 5 minutos. Após arrefecimento, precipita-se a solução com água e trata-se com um excesso de ácido clorídrico (250 ml de solução concentrada a 37%) para precipitar o composto que se filtra e recristaliza depois em uma mistura de etanol/água para se obter o ácido 2-trienilacrílico purificado.

Peso: 42,38g Rdt: 58% P.E.: 143-144°C.

2º estágio: Aquece-se 37,34 g (0,24 mole) de ácido anterior, 30 ml (0,24 mole) de complexo BF₃-éter em 310 ml de metanol , a refluxo durante 6 horas . Precipita-se a solução arrefecida com água e extrai-se depois com diclorometano. Reunem-se as fases de extracção orgânicas, lavam-se com uma solução saturada

de NaHCO_3 e depois com uma solução saturada de NaCl e desidratam-se depois com MgSO_4 . Obtém-se o resíduo sólido de cor castanha após eliminação dos dissolventes mediante destilação e recristaliza-se em hexano para se obter o 2-tienilacrilato de metilo purificado.

Peso: 32,65 g Rdt: 81% P.F.: 46-47°C

3º estágio: a uma mistura de 5,28 g (39,6 mmole) de cloreto de alumínio e 40 ml de éter dietílico arrefecido a -10°C e sob atmosfera de azoto adiciona-se lentamente sob agitação uma suspensão de 4,51 g (118,9 mmoles) de hidreto de lítio e alumínio em 150 ml de THF.

Adiciona-se lentamente uma solução de 10,0 g (59,45 mmoles) de éter metílico anterior em 50 ml de THF a -10°C e agita-se depois a solução à mesma temperatura durante uma hora e meia. Decompõem-se os complexos da solução por adição de uma solução de ácido sulfúrico 3M e extrai-se a mistura com éter. Lavam-se as fases etéreas reunidas com uma solução saturada de NaHCO_3 e depois com uma solução saturada de NaCl e desidrata-se sobre MgSO_4 . Mediante evaporação do éter sob vazio obtêm-se 7,83 g (94%) de composto residual sob a forma de um óleo castanho. O 1-(2-tienil)-1-propenol bruto instável à temperatura ambiente conserva-se a uma temperatura inferior a 0°C.

4º estágio: em uma mistura de 39,53 g (296 mmoles) de N-clo-ro-succinimida em 180 ml de diclorometano anidro a uma temperatura de 0°C adicionam-se lentamente 21,74 ml (296 mmoles) de sulfureto de dimetilo. Arrefece-se a mistura reaccional a -10°C

e adiciona-se-lhe uma solução de 11,86 g (84,6 mmoles) do álcool anterior em 50 ml de diclorometano.

Leva-se a temperatura da solução a 0°C e mantém-se durante 2 horas. Dilui-se a mistura reaccional com 100 ml de hexanos e precipita-se depois com 200 ml de água gelada. Separa-se a fase orgânica e volta-se a extrair a fase aquosa com éter. Lavam-se as fases etéreas reunidas e desidratam-se depois. Elimina-se o éter mediante destilação sob vazio para se obter, sob a forma de um óleo castanho instável, o 1-(2-tienil)-3-cloro-1-propeno bruto que se utiliza tal e qual.

Peso: 12,06 g Rdt. 54%

A.4-1-(3-tienil)-3-cloro-1-propeno

(R₅ = 3-tienilo; Q = -CH = CH-; Z₅ = Cl)

O intermediário obtém-se a partir do 3-tiofeno-carboxal deído de acordo com o processo descrito no exemplo anterior.

- 1º estágio: ácido 3-tienilacrílico

P.F.: 146°C (etanol/água)

- 2º estágio: 3-tienilacrilato de metilo

P.F.: 49°C (hexanos)

- 3º estágio: 1-(3-tienil)-1-propeno-3-ol

óleo não purificado

- 4º estágio: 1-(3-tienil)-3-cloro-1-propeno composto sólido branco amorfo não purificado

A.5 - trans-1-clorometil-2-(2-tienil)-ciclopropano

(R₅ = 2-tienilo, Q = ciclopropano-1,2-diilo- Z₅ = Cl)

1º estágio: Em um aparelho anidro e sob atmosfera de azoto, introduzem-se 33,9 ml de álcool t-butílico desidratado e 25 ml de THF. A 0°C adicionam-se, sob agitação, 144 ml de uma solução 2,5 M de butil-lítio em hexano. Após ter voltado à temperatura ambiente mantêm-se a mistura reaccional sob agitação durante 30 minutos.

Adicionam-se, em seguida, 20,0 g de 2-tienilacrilato de metilo purificado (preparado de acordo com o processo descrito nos estádios 1 e 2 do composto A.3) em solução em 125 ml de THF.

Agita-se a mistura reaccional durante 3 horas e precipita-se depois com 600 ml de água gelada e extrai-se depois com 3 vezes 100 ml de acetato de etilo. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre MgSO₄ e elimina-se depois o acetato de etilo mediante destilação sob vazio. Obtêm-se deste modo 26,0 g de um resíduo oleoso castanho.

Purifica-se o 2-tienilacrilato de t. butilo mediante destilação sob pressão reduzida.

Peso: 21,3 g Rdt: 85% P.E.: 82-90°C /4pa

2º estágio: A uma suspensão agitada de 74,8 g de iodeto de trimetilsulfoxônio em 150 ml de DMSO anidro, adicionam-se 11,1 g de hidreto de sódio em dispersão a 80% em óleo inorgânico.

Uma vez terminada a libertação do hidrogénio (cerca de 30 minutos) adiciona-se , sem ultrapassar 30°C, uma solução de 54,6 g de éster-t-butílico preparado anteriormente em 600 ml de DMSO. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois a 55-60°C durante uma hora e meia.

Arrefece-se então a solução a 25°C e precipita-se depois com 1000 ml de água. Extrai-se a mistura reaccional 4 vezes com 1000 ml de éter, lavam-se as fases étereas reunidas com uma solução saturada de NaCl e secam-se depois sobre MgSO₄.

Após eliminação dos dissolventes mediante destilação sob vazio, obtêm-se 47,7 g de trans-2-(2-tienil)-1-ciclopropano-carboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo amarelo residual que se utiliza tal e qual no estágio que se segue.

3º - estágio: Em um reactor anidro, sob atmosfera de azoto, a uma suspensão de 6,9 g de hidreto de lítio e alumínio em 75 ml de THF anidro, adicionam-se gota a gota sem ultrapassar 5°C, 20,4 g de éster-t-butílico obtido no estágio anterior em solução em 75 ml de THF. Após ter retomado a temperatura ambiente, agita-se a mistura reaccional durante 2 horas, adiciona-se, depois, gota a gota e com precaução, 16 ml de água e por fim 16 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. Após uma nova adição de 48 ml de água filtra-se a suspensão, lava-se o composto insolúvel com acetato de etilo e secam-se depois as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio. Eliminam-se os dissolventes mediante destilação sob vazio. Obtêm-se o trans-1-hidroximetil-2-(2-tienil)-ciclopropano purificado mediante cromatografia em coluna de sílica do re-

síduo.

Peso: 16,4 g Rdt: 76%

4º estágio: Sob atmosfera de azoto em um reactor anidro adicionam-se a 40,0 g de diclorotrifenílfosforano 15,5 g de álcool obtido no estágio anterior em solução em 75,0 ml de trietilamina anidra.

Mantém-se a suspensão sob agitação a 25°C durante 24 horas. Precipita-se a mistura com 500 ml de água e adicionam-se 100 ml de hexano. Filtra-se a mistura reaccional, separa-se a fase aquosa e volta-se a extrair com 100 ml de hexano. Secam-se as fases orgânicas reunidas sobre MgSO_4 e eliminam-se depois os dissolventes mediante destilação sob vazio. Obtém-se o trans-1-clorometil-2-(2-tienil)-ciclopropano purificado sob a forma de um óleo incolor mediante destilação do resíduo sob vazio.

Peso: 9,7 g Rdt: 56% P.E.: 65-70°C /40Pa

A.6-trans-1-clorometil-2-(3-tienil)-ciclopropano

($R_5 = 3$ tienilo; Q = ciclopropano-1,2-diilo; $Z_5 = \text{Cl}$)

Prepara-se o composto a partir do 3-tienil-acrilato de metilo (A.4-2º estágio) de acordo com o processo descrito para a preparação do composto A.5 anterior.

- 1º estágio: 3-tienilacrilato de t-butilo

P.E.: 95-110°C/13Pa

- 2º estágio: trans-2-(3-tienil)-1-ciclopropano-carboxilato de t. butilo-óleo não purificado.

- 3º estágio: trans-1-hidroximetil-2-(3-tienil)-ciclopropano

P. E.: 88-120°C/20Pa.

- 4º estágio: trans-1-clorometil-2-(3-tienil)-ciclopropa
no

P.E.: 60-78°C/400Pa.

B - Reagentes intermediários de fórmula geral IX
Processo geral de realização

Estádio 1: preparação dos amino-nitrilos de fórmula geral XII.

Em um reactor, dissolvem-se, em 20 ml de água, 5,90 g (0,12 mole) de cianeto de sódio e 0,12 mole de um sal hidrossolúvel de uma amina de fórmula geral $R_3-NH-(CH_2)_m-R_4$.

A esta solução adiciona-se durante uma hora e a uma temperatura compreendida entre 30°C e 40°C uma solução de 0,10 mole de aldeído de fórmula geral R_1-CHO em 10 ml de metanol. Agita-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente e precipita-se depois com 75 ml de água gelada e extrai-se então com éter.

Lava-se as fases etéreas sucessivamente com água, com uma solução a 25% de bissulfito de sódio e depois ainda com água.

Evapora-se em seguida o éter e purifica-se, eventualmente, o produto bruto residual por exemplo mediante destilação.

Estádio 2: preparação do intermediário de fórmula geral IX.

Em um reactor protegido de humidade e sob atmosfera de azoto, adiciona-se, gota a gota, a 20°C 1,025 mole de n.butil-lítio (solução 10 M/hexanos), em uma solução de 1,025 mole de diisopropilamina em 1 litro de tetra-hidrofurano anidro.

Mantém-se a mistura reaccional durante 15 minutos a 20°C. A -72°C, adiciona-se 1,0 mole de amino-nitrilo de fórmula geral XII em solução em 12 ml de THF, mantém-se a agitação durante 1 hora e 30 minutos a esta temperatura e adiciona-se depois 1,025 mole do reagente de alquilação de fórmula geral XIII em solução em 500 ml de THF. Após 20 minutos a -72°C agita-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionam-se em seguida 1,5 litros de solução de NH₄Cl a 10% (p/v) e 750 ml de mistura hexanos/acetato de etilo 1:1 (v/v).

Separa-se a fase orgânica e volta-se a extrair a fase aquosa com a mistura de dissolventes. Lavam-se as fases orgânicas reunidas mediante extracção com uma solução saturada com cloreto de sódio e seca-se depois sobre MgSO₄. Elimina-se os dissolventes mediante destilação sob vazio e em banho-maria. Obtém-se deste modo o composto bruto oeoso, geralmente, em um estado de pureza satisfatório para ser utilizado tal e qual no seguimento das preparações dos compostos de acordo com a presente invenção.

B-1/1-ciano-1-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-1-(2-furil)-4-fenil-3-butenol.

(R₁ = 2-furilo; R₃ = CH₃ ; m = 1; R₄ = (CH₂)CH; R₅ = C₆H₅;
Q = -CH=CH-) de fórmula geral IX.

A preparação do intermediário de fórmula geral XII α -amino-N-ciclopropilmetil-N-metil-(2-furil)-acetonitrilo realiza-se a partir do 2-furaldeído, da N-metil-N-ciclopropilmetilamina e do cianeto de sódio.

Purifica-se o produto oleoso obtido mediante destilação sob vazio. P.E.: 82-92°C/15Pa.

De acordo com o processo geral anteriormente descrito a alquilação do composto efectua-se com brometo de cinamilo. O composto bruto oleoso obtido (Rdt: 100%) é utilizado tal e qual na reacção com o derivado organo-magnésiano.

RMN: 0,10-0,15 (m, 5H) ; 2,10-2,45 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,90 (d, 2H) ; 5,70 (t, 1H); 6,35 (d, 1H) ; 6,85 - 6,95 (m, 1H) ; 7,10 - 7,45 (m, 7H).

B-2/1-ciano-1-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-4-fenil-1-(2-tienil)-3-butenol.

(R₁ = 2-tienilo ; R₃ = CH₃ ; m=1 ; R₄ = (CH₂)₂CH ; R₅ = C₆H₅;
Q = -CH=CH-) de fórmula geral IX.

Prepara-se o intermediário de fórmula geral XII a partir do 2-tiofenocarboxaldeído, da N-metil-N-ciclopropil-metilamina e do cianeto de sódio. O derivado α -amino-N-ciclopropilmetil-N-

-metil-(2-tienil)-acetonitrilo obtido utiliza-se sem purificação.

De acordo com o processo geral a alquilação do composto efectua-se com o brometo de cinamilo. O composto oleoso castanho obtido (Rdt: 100%) utiliza-se tal e qual na reacção com o derivado organo-magnésiano.

RMN : 0,10-0,15 (m, 5H); 2,10-2,45 (m, 2H); 2,55(s, 3H); 2,90 (d, 2H); 5,80 (t, 1H); 6,35 (d, 1H) ; 6,85-6,95 (m, 1H) ; 7,10-7,40 (m, 7H).

B-3/1-ciano-1-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-4-fenil-1-(3-tienil)-3-butenol.

$R_1 = 3\text{-tienilo}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $m=1$; $R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}$; $R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$;
Q = -CH=CH-) de fórmula geral IX.

Prepara-se o composto de acordo com o processo descrito para o composto anterior B-2 a partir do 3-tiofeno-carboxaldeído.

RMN : 0,0-1,10 (m, 5H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,50 (s, 3H) ; 3,95 (q, 2H) ; 5,80 (m, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 7,00-7,50 (m, 8H).

B-4/trans-1-[2-ciano-2-(2-furil)-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-aminoetil]-2-fenil-ciclopropano.

[$R_1 = 2\text{-furilo}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $m=1$; $R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}$; $R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$;
Q = ciclopropano-1,2-diilo] de fórmula geral IX.

A preparação preliminar do intermediário de fórmula geral XII 1-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-(2-furil)-acetonitrilo realiza-se a partir do 2-furaldeído, da N-metil-N-ciclopropilmetilamina de acordo com o descrito no processo geral. A alquila-

ção efectua-se, igualmente, de acordo com o processo geral para o trans-1-bromometil-2-fenil-ciclopropano cuja preparação se descreve em B-2. O óleo castanho que se obtém utiliza-se tal e qual na reacção que se segue com o derivado organo-magnésiano.

RMN : 0,10-0,90 (m, 8H) ; 1,30-1,80 (m, 1H) ; 2,20-2,30 (m, 4H) ; 2,40 (s, 3H) ; 6,30 (m, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 7,10 (m, 5H) ; 7,40 (m, 1H).

B-5/trans-1-[2-ciano-2-(2-tienil)-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-aminoetil]-2-fenil-ciclopropano

(R_1 = 2-tienilo ; R_3 = CH_3 ; $m=1$; R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$; R_5 = C_6H_5 ; Q = ciclopropano-1,2-diilo) de fórmula geral IX.

A partir do intermediário descrito em B.2 e do derivado bromado A-2 obtém-se o composto pretendido castanho oleoso que se utiliza tal e qual sob a forma purificada.

RMN : 0,10-1,10 (m, 10H) ; 2,10-2,40 (m, 3H) ; 2,60 (s, 3H) ; 6,75-6,90 (m, 1H) ; 7,05-7,40 (m, 7H)

B-6/ trans-1-[2-ciano-2-(3-tienil)-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-aminoetil]-2-fenil-ciclopropano

(R_1 = 3-tienilo ; R_3 = CH_3 ; $m=1$; R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$; R_5 = C_6H_5 ; Q = ciclopropano-1,2-diilo) de fórmula geral IX.

A partir do intermediário de fórmula geral XII descrito em B-3 e do derivado bromado A-2 obtém-se o composto oleoso pretendido que se utiliza tal e qual sob a forma não purificada.

RMN : 0,30-1,90 (m, 9H) ; 2,20 (m, 4H) ; 2,45 (s, 3H) ;
6,80-7,50 (m, 8H)

B-7/ 1-ciano-1-(N-ciclopropilmetil)-N-metil-amino-1-(2-tienil)-
-4-(3-tienil)-3-butenol.

(R_1 = 2-tienilo ; R_3 = CH_3 ; $m=1$; R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$; R_5 = 3-tienilo;
 Q = $-\text{CH}=\text{CH}-$) de fórmula geral IX.

Prepara-se o aminonitrilo intermediário de fórmula geral XII a partir do 2-tiofenocarboxaldeído de acordo com o processo descrito para o composto B-2 e condensa-se depois com o intermediário de fórmula geral XIII de acordo com o processo geral. O composto obtido bruto (Rdt.: 100%) utiliza-se tal e qual na reação com o reagente organo-magnésiano.

B-8/ 1-ciano-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-1-(2-furil)-4-
-(2-tienil)-3-butenol.

(R_1 = 2-furilo ; R_3 = CH_3 ; $m=1$; R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$; R_5 = 2-tienilo;
 Q = $-\text{CH}=\text{CH}-$) de fórmula geral IX.

Prepara-se o composto de acordo com o processo descrito antes a partir do 2-furaldeído e do intermediário de fórmula geral XIII descrito em A-3. O composto bruto (Rdt.: 100%) utiliza-se tal e qual com o reagente organo-magnésiano.

B-9/ trans-1-[2-ciano-2-fenil-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-aminoetil]-2-(2-tienil)-ciclopropanol.

(R_1 = C_6H_5 ; R_3 = CH_3 ; $m = 1$; R_4 = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$; R_5 = 2-tienilo ;
 Q = ciclopropano-1,2-diilo-de fórmula geral IX.

Prepara-se o composto tal como descrito antes a partir do benzaldeído e do intermediário de fórmula geral XIII descrito em A.5. O composto bruto (Rdt.: 100%) utiliza-se tal e qual na reação com o reagente organo-magnésiano.

RMN : 0,30-2,60 (m, 6H) ; 2,25 (t, 2H) ; 2,50 (s, 3H) ; 6,90 (m, 3H) ; 7,37 (m, 3H) ; 7,60 (m, 2H).

B-10/ trans 1-[2-ciano-2-(3-tienil)-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-aminoetil]-2-(3-tienil)-ciclopropano

($R_1 = R_5 = 3\text{-tienilo}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $m = 1$; $R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}$; Q = ciclopropano-1,2,diilo) de fórmula geral IX.

Obtém-se a partir do tiofenocarboxaldeído e do intermediário de fórmula geral XIII descrito em A.6. O composto bruto (Rdt.: 100%) utiliza-se sem purificação.

N-CICLOALQUILALQUILAMINAS: EXEMPLOS

Processo geral de preparação:

Em um reactor protegido da humidade e sob atmosfera de azoto, introduzem-se 76,0 ml de uma solução etérea de brometo de etil-magnésio 3M (227 mmoles) .

Adicionam-se em seguida, a uma temperatura compreendida entre 20° e 30°C, 50,4 mmoles de um amino-nitrilo de fórmula geral IX, em solução em 65 ml de THF desidratado sobre peneiro molecular.

Agita-se a mistura reaccional durante 3 horas a uma temperatura de cerca de 20°C e adiciona-se depois sem ultrapassar 10°C 260 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio.

Separa-se a fase aquosa e extrai-se a fase orgânica 3 vezes com uma solução 2N de ácido clorídrico. Alcaliniza-se as fases clorídricas reunidas com uma solução concentrada de hidróxido de sódio e extrai-se depois com éter. Lava-se as fases etéreas reunidas com água e desidratam-se depois sobre Na₂SO₄. Após eliminação do éter mediante destilação, purifica-se o composto de acordo com técnicas apropriadas.

Este processo aplica-se aos intermediários de fórmula geral IX B-1 a B-10 com o brometo de etil-magnésio para se obter os compostos de acordo com a presente invenção de fórmula geral I dos exemplos 1 a 10.

Exemplo 1. 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-4-(2-furil)-1-fenil-1-hexeno

(R₁ = 2-furilo ; R₂ = C₂H₅ ; R₃ = CH₃ ; m = 1 ; R₄ = CH(CH₂)₂ ;
R₅ = C₆H₅ ; Q = -CH=CH-)

A partir do amino-nitrilo B-1

Óleo amarelo

CCF = 0,55 ; S.B

IV : 3080, 3030, 2980, 2880, 2800, 1600, 1560, 1500, 1465, 1380, 1230, 1160, 1020, 980, 810, 740, 695 cm⁻¹

RMN : 0,10-0,60 (m, 5H) ; 0,90 (t, 3H) ; 1,90 (q, 2H) ; 2,30

(d, 2H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,80-2,90 (m, 2H) ; 6,20-6,60 (m, 4H) ;

7,30-7,40 (m, 6H).

Anal. ($C_{21}H_{27}NO$) C, H, N, O.

Exemplo 2. 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-1-fenil-4-
-(2-tienil)1-hexeno

(R_1 = 2-tienilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $CH(CH_2)_2$;
 R_5 = C_6H_5 ; Q = $-CH=CH-$)

A partir do amino nitrilo B-2

Óleo amarelo P. B.: $160^\circ C/35$ Pa. CCF = 0,25 ; S.D.

IV : 3070, 3020, 2960, 2930, 2895, 1665, 1640, 1595, 1570, 1490,
1450, 1230, 1030, 970, 825, 745, 690 cm^{-1} .

RMN : 0,05-0,55 (m, 5H) ; 1,90 (m, 5H) ; 2,30 (d, 2H) ; 2,50 (s,
3H) ; 2,90 (d, 2H) ; 6,10-6,60 (m, 2H) ; 7,00-7,10 (m, 2H) ; 7,20-
-7,30 (m, 6H).

Anal. ($C_{21}H_{27}NS$) C, H, N, S.

Exemplo 3. 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-1-fenil-4-
-(3-tienil)1-hexeno

(R_1 = 3-tienilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $CH(CH_2)_2$;
 R_5 = C_6H_5 ; Q = $-CH=CH-$)

A partir do amino-nitrilo B-3

Óleo amarelo P.E.: $140^\circ C/3,5$ Pa. CCF = 0,45 ; S.A

IV : 3075, 3055, 3020, 2990, 2965, 2930, 2875, 2840, 2790, 1595,
1495, 1460, 1015, 980, 965, 845, 775, 740, 690, 665 cm^{-1} .

RMN: 0,10-0,55 (m, 4H) ; 0,70 (s, 1H) ; 0,75 (t, 3H) ; 1,85 (q,
2H) ; 2,25 (d, 2H) ; 2,40 (s, 3H) ; 6,00-6,50 (m, 2H) ; 7,00-7,40
(m, 8H).

Anal. ($C_{21}H_{27}NS$) C, H, N, S.

Exemplo 4. trans-1-[2-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-2-
-(2-furil)-butil-2-fenil-ciclopropano

(R_1 = 2-furilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $CH(CH_2)_2$;
 R_5 = C_6H_5 ; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

A partir do amino-nitrilo B-4

Óleo castanho

CCF = 0,45 ; S.B

IV : 3060, 2990, 2970, 2930, 2790, 1605, 1499, 1460, 1220, 1158,
 1015, 940, 885, 830, 800, 730, 700 cm^{-1} .

RMN: 0,40-0,95 (m, 1H) ; 1,20-1,70 (m, 2H) ; 1,95 (m, 3H) ; 2,15
 (m, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 6,05 (m, 1H) ; 6,35 (m, 1H) ; 6,85-7,35
 (m, 6H)

Anal. ($C_{22}H_{29}NO$) C, H, N, O.

Exemplo 5. trans-1-[2-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-2-
-(2-tienil)-butil]-2-fenil-ciclopropano

(R_1 = 2-tienilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $CH(CH_2)_2$;
 R_5 = C_6H_5 ; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

A partir do amino-nitrilo B-5

Óleo castanho

CCF = 0,45 ; S.A

IV : 3060, 2980, 2960, 2940, 2860, 2790, 1610, 1500, 1465, 1240,
 1020, 830, 750, 700 cm^{-1} .

RMN : 0,10 (m, 2H) ; 0,40-0,50 (m, 2H) ; 0,80-0,95 (m, 5H) ;
 1,30 (s, 1H) ; 1,50-1,90 (m, 2H) ; 2,00-2,10 (m, 4H) ; 2,30 (d, 2H) ;
 2,45 (s, 3H) ; 6,80-7,25 (m, 8H).

Anal. ($C_{22}H_{29}NS$) C, H, N, S.

Exemplo 6. trans-1-[2-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-2-
-(3-tienil)-butil-2-fenil-ciclopropano

(R_1 = 3-tienilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $CH(CH_2)_2$;
 R_5 = C_6H_5 ; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

A partir do amino-nitrilo B-6

Óleo castanho

CCF = 0,75 ; S.C

IV : 3070, 2990, 2965, 2930, 2875, 2840, 2785, 1604, 1497, 1460,
 1015, 777, 750, 693 cm^{-1}

RMN : 0,05-0,15 (m, 1H) ; 0,25-0,55 (m, 2H) ; 0,60-1,10 (m, 7H) ;
 1,30-1,75 (m, 2H) ; 1,75-2,10 (m, 4H) ; 2,15-2,35 (m, 2H) ; 2,40
 (s, 3H) ; 6,85-7,40 (m, 8H)

Anal. ($C_{22}H_{29}NS$) C, H, N, S.

Exemplo 7. 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil)amino-4-(2-tienil)-
-1-(3-tienil)-1-hexeno

(R_1 = 2-tienilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $(CH_2)CH$;
 R_5 = 3-tienilo; Q = $-CH=CH-$

A partir do amino-nitrilo B-7

Óleo amarelo P.E.: 143-151°C/5 Pa. CCF = 0,50 ; S.A

IV (película) : 3076, 3050, 2968, 2942, 2908, 2848, 2820, 2768,
 1448, 1237, 1222, 1074, 1008, 957, 852, 832, 793, 757, 687 cm^{-1} .

RMN : 0,10-0,20 (m, 2H) ; 0,30-0,70 (m, 2H) ; 0,70-1,10 (m, 1H) ;
 0,85 (t, 3H) ; 1,90 (q, 2H) ; 2,30 (d, 2H) ; 2,45 (s, 3H) ; 2,80
 (d, 2H) ; 6,10 (m, 1H) ; 6,52 (d, 1H) ; 6,80-7,50 (m, 6H)

Anal. ($C_{19}H_{25}NS_2$) C, H, N, S.

Exemplo 8. 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-4-(2-furil)-
-1-(2-tienil)-1-hexeno

(R_1 = 2-furilo ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $(CH_2)_2CH$;
 R_5 = 2-tienilo ; Q = $-CH=CH-$)

A partir do amino-nitrilo B-8

Óleo amarelo P.E.: $125-145^\circ C/10$ Pa. CCF = 0,40 ; S.A

IV (película): 3070, 2965, 2870, 2820, 2795, 1500, 1465, 1225,
 1210, 1160, 1125, 1080, 1045, 1020, 990, 960, 860, 830, 805, 737,
 695 cm^{-1} .

RMN : 0,10-0,20 (m, 2H) ; 0,20-0,60 (m, 2H) ; 0,60-1,10 (m, 4H) ;
 1,88 (q, 2H) ; 2,26 (d, 2H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,50-3,20 (m, 2H) ;
 5,80-6,20 (m, 2H) ; 6,20-6,40 (m, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 6,80-7,20
 (m, 3H) ; 7,42 (s, 1H)

Anal. $C_{19}H_{25}NOS$) C, H, N, O, S.

Exemplo 9. trans-1-[2-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-2-
-fenil-butil]-2-(2-tienil)-ciclopropano

(R_1 = C_6H_5 ; R_2 = C_2H_5 ; R_3 = CH_3 ; m = 1 ; R_4 = $(CH_2)_2CH$;
 R_5 = 2-tienilo ; Q = ciclopropano-1,2-diilo)

A partir do amino-nitrilo B-9

Óleo amarelo P.E: $135-145^\circ C/13$ Pa. CCF = 0,50 ; S. B

IV : 3062, 2962, 2786, 1596, 1490, 1442, 1018, 759, 697 cm^{-1} .

RMN : 0,30-0,60 (m, 2H) ; 0,60-1,20 (m, 8H) ; 1,60-2,20 (m, 6H) ;
 2,35 (d, 2H) ; 2,45 (s, 3H) ; 6,50-6,70 (m, 1H) ; 6,80-6,90
 (m, 1H) ; 6,90-7,10 (m, 1H) ; 7,10-7,60 (m, 5H).

Anal. ($C_{22}H_{29}NS$) C, H, N, S

Exemplo 10. trans 1-[2-(N-ciclopropilmetil-N-metil)-amino-2-
- (3-tienil)-butil]-2-(3-tienil)-ciclopropano

($R_1 = R_5 = 3\text{-tienilo}$; $R_2 = C_2H_5$; $R_3 = CH_3$; $m = 1$;

$R_4 = (CH_2)_2CH$; $Q = \text{ciclopropano-1,2-diilo}$

A partir do amino-nitrilo B-10

Óleo amarelo P.E.: $163-166^\circ\text{C}/1 \text{ Pa.}$ CCF = 0,25 ; S. A

IV (película) : 3060, 2960, 2780, 1680, 1460, 1020, 850, 780 cm^{-1} .

RMN : 0,30-0,60 (m, 2H) ; 0,60-1,10 (m, 7H) ; 1,50-2,40 (m, 9H) ;

2,37 (s, 3H) ; 6,70-6,90 (m, 2H) ; 7,00-7,40 (m, 4H).

Anal. ($C_{20}H_{27}NS_2$) C, H, N, S.

Os ensaios toxicológicos e farmacológicos realizados com os compostos dos exemplos 1 a 10 anteriores demonstram a sua fraca toxicidade assim como, no murganho, a sua capacidade para inibir as convulsões induzidas pela picrotoxina.

Esta propriedade permite encarar uma utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como psicotrópicos no tratamento das afecções neuropsíquicas.

Por outro lado, as afinidades de ligação "in vitro" para os receptores opióides mu, delta, kapa foram estudadas, do mesmo modo que para os receptores sigma.

Os resultados dos estudos efectuados demonstram para os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção uma afinidade de ligação particular para os receptores

sigma em relação com a sua actividade anti-psicótica e, mais manifestamente, quando nos compostos de fórmula geral I o símbolo R_1 representa um radical 2-tienilo e o símbolo R_5 representa um radical fenilo.

Do mesmo modo, "in Vivo", no rato, as cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I inibem a nível gastro-duodenal as úlceras provocadas pela administração da cisteamina. Esta actividade é atribuída igualmente à afinidade particular dos compostos de acordo com a presente invenção para os receptores sigma locais.

O conjunto destas propriedades, concretizado pelos estudos efectuados e os seus resultados apresentados na presente memória descritiva tornam os compostos de acordo com a presente invenção úteis para a prevenção e o tratamento das astenias e das desordens de ordem neurológica e/ou psíquica do mesmo modo que no tratamento de diversas disfunções do tracto gastro-intestinal.

Os estudos demonstrativos das propriedades dos compostos de acordo com a presente invenção e os resultados obtidos são referidos a seguir.

a) - a toxicidade dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção é pesquisada no murganho pela administração aproximada da sua DL_{50} , que é a dose letal que provoca 50% das mortes, nos animais nas condições da experiência. O estudo realiza-se em lotes de quatro murganhos "Swiss" machos com um peso de cerca de 20 g em jejum desde as vésperas da experiência.

Cada determinação efectua-se com quatro doses correspondendo respectivamente a uma administração por via oral de 100, 300, 600 e 1000 mg de composto de acordo com a presente invenção, expressas sob a forma de base, por kg de peso do animal.

Verificou-se por este estudo que os compostos de acordo com a presente invenção têm uma toxicidade aguda correspondendo a uma DL_{50} superior ou igual a 1000 mg/kg. Excepcionalmente, esta toxicidade pode ser de cerca de 600 mg/kg.

b) - As propriedades psicotrópicas dos compostos foram de terminadas pela protecção das convulsões induzidas pela picrotoxina no murganho, que foi realizada de acordo com um método derivado do descrito por Krall e colab., "Epilepsia", 1978, 19, p. 409-428.

A administração de picrotoxina provoca no animal uma crise convulsiva caracterizada por um síndrome de extensão mioclónica seguida da extensão dos membros levando à morte do animal. Certas substâncias, particularmente as que são activas sobre o complexo GABA/benzodiazepinas/Cl-iónóforo permitem proteger os animais desta crise convulsiva.

Praticamente o estudo realiza-se sobre lotes de 10 murganhos "Swiss" machos, com cerca de 20 g de peso e aos quais se administra o composto a estudar em solução aquosa quer por via intraperitoneal (i.p.) quer por via oral (p.o.).

Aplica-se em seguida uma injeção por via intraperitoneal

de uma solução de picrotoxina à razão de 245 mg/kg sob um volume de 0,2 ml por animal, seja 30 minutos depois da administração do composto por via intraperitoneal, seja 60 minutos depois da administração do composto por via oral, provocando a dose do composto assim injectada uma crise clónica que conduz à morte dos animais não tratados. Nas condições do teste, observa-se nos animais tratados a suspensão da fase tónica da extensão.

Os resultados são expresos:

- quer em percentagem de animais protegidos desta fase sob a acção de 50 mg/kg do composto a estudar administado por via intraperitoneal ou 100 mg/kg por via oral,

- QUER EM DE_{50} para cada uma destas vias, que é a dose eficaz do composto do ensaio expressa em mg/kg, que protege 50% dos animais desta fase de extensão, sendo o valor significativo dos resultados geralmente indicados do seguinte modo:

*	Resultado significativo com	$p. < 0,05$
**	" "	com $p. < 0,01$

Os resultados do estudo estão reunidos, para os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, no quadro 1, a seguir. Eles demonstram para as duas vias de administração a actividade protectora dos compostos de acordo com a presente invenção estudados.

Quadro 1 : Inibição das convulsões induzidas pela picrotoxina

Exemplo : i. p. : % prot. p. o. : % prot.		
	ou DE ₅₀	ou DE ₅₀
1	N.T.	60 % **
2	50 % *	N.T.
4	50 % *	N.T.
5	50 % *	50 % *
6	50 % *	50 % *
9	N.T.	De 50 = 90 mg
10	50 % *	DE 50 = 74 mg

N. T. Não testado

c) - o estudo "in Vitro" da afinidade dos compostos para os receptores sigma realiza-se de acordo com a técnica descrita por Largent B. L. e colab. em "J. Pharmacol. Exp. Thér." 238, 1986, p. 739-748 cujo princípio consiste em se fazer competir as afinidades respectivas do composto a estudar e a do (+)

[3H] SKF 10,047 que é o ligando radioactivo característico dos receptores sigma das membranas do cérebro de cobaia que se utiliza neste estudo.

O ensaio realiza-se mediante incubação das soluções de concentrações apropriadas dos compostos com as amostras padrão de membranas e depois mediante determinação, após filtração, da radioactividade residual da solução.

Os resultados são tratados de modo a calcular a CI_{50} do composto do estudo que é, neste caso, a concentração nanomolar da solução capaz de inibir 50% das ligações do ligando radioactivo aosreceptorês sigma das membranas utilizadas.

Os resultados são apresentados no quadro 2 que se segue, como referência; apresenta-se igualmente os resultados obtidos com a Ditolilguanidina (DTG) que é um reagente farmacológico de referência considerado como um ligando selectivo e de grande afinidade para os receptores sigma (Stephen G. Holtzman. "J. Pharm. Exp. Ther." Vol, 248, nº 3, 1989, p. 1054-1062).

Quadro 2: Afinidade da ligação dos compostos de acordo com a presente invenção aos receptores sigma

Compostos a ensaiar Exemplo	CI ₅₀ (nmol)
2	95
5	29
DTG	103

Estes resultados demonstram que os compostos ensaiados têm uma afinidade para os receptores sigma da mesma ordem de grandeza a 3 vezes superior à da DTG.

Estas afinidades, associadas às fracas toxicidades das cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I são demonstrativas do seu interesse.

A especificidade da afinidade dos compostos de acordo com a presente invenção para os receptores sigma é demonstrada pelo estudo comparado da afinidade dos compostos de acordo com a presente invenção para os receptores opiáceos mu, delta e kapa, assim

como para os receptores da feniclidina (PCP) que são receptores reconhecidos como estando implicados como mediadores no efeito de drogas psicomiméticas (Eric J. Simon - "Opiates receptor binding in Drug Research" p. 183-199 em "Receptor binding in Drug Research" - Ed. Robert A. O'Brien - Marcel Dekker - 1986 e igualmente Brian L Largent e colab. em "Eur. J. of Pharmacol." 155 (1988) p. 345-347].

O estudo "in Vitro" da afinidade dos compostos preparados nos exemplos 2 e 5 de acordo com a presente invenção para os três receptores opiáceos realiza-se de acordo com a técnica descrita por F. Roman e colab. em "J. Pharm. Pharmacol." 1987, 39, p.404-407 e o estudo da afinidade para os receptores da PCP realiza-se de acordo com a técnica descrita por Vignon J. e colab. em "Brain Res." 1983; 280, p. 194-197 e 1986: 378, p. 133-141.

Os resultados apresentados no quadro 3 são, para cada receptor estudado, expressos em CI_{50} que são as concentrações nanomolares dos compostos em solução capazes de inibir 50% das ligações do ligando radioactivo específico ligado ao receptor considerado.

Quadro 3. Afinidade dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção para os receptores sigma comparada com as suas afinidades para os receptores mu, delta, kapa e PCP.

Compostos do ensaio Exemplo	Rec.: mu	Rec.: delta	Rec.: kapa	Rec.: Sigma	Rec. PCP
2	1542	7387	1196	95	6280
5	3024	57043	9095	29	4226
DTG	3970	33200	6490	103	6750

A especificidade da afinidade sigma é manifesta para os compostos preferidos de acordo com a presente invenção.

Atribuindo arbitrariamente e por comparação o valor 1 a CI_{50} da afinidade sigma, calcula-se as CI_{50} para os receptores mu, delta, kapa e PCP para o composto do exemplo 5 cuja afinidade sigma é a mais intensa. Comparam-se estes valores com os obtidos com a DTG apresentada como composto de referência.

Compostos do ensaio	Rec. :	Rec.:	Rec.:	Rec.:	Rec.:
Exemplo	mu	delta	Kapa	Sigma	PCP
5	104	1967	314	1	145
DTG	38	322	63	1	65

Este modo de expressão demonstra que, nas condições de realização descritas , um dos compostos preferidos de acordo com a presente invenção possui uma afinidade para os receptores sigma pelo menos 100 vezes superior à determinada para os receptores mu, kapa e os da PCP e, no caso do receptor delta, uma afinidade cerca de 2000 vezes superior.

Comparado com os mesmos índices calculados para a DTG, o composto de acordo com a presente invenção preparado no exemplo 5 demonstra ser pelo menos duas vezes superior nesta selectividade de de afinidade que esta referencia.

d) - A actividade dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção sobre o tracto gastro-intestinal foi demonstrada no rato pela sua capacidade para inibir as úlceras gastro-duodenais provocadas pela administração da cisteamina.

Esta propriedade é demonstrada no rato de acordo com uma técnica descrita por Robert e colab., em "Digestion", 1974, 11, p. 199-211.

Nos ensaios, lotes de 6 ratos Wistar fêmeas com o peso médio igual a 200 g recebem uma injeção sub-cutânea de cloridrato de cisteamina à razão de 400 mg/kg. Os compostos a ensaiar são administrado por via oral ou por via sub-cutânea respectivamente 1 hora ou 30 minutos antes do agente ulcerogénico.

Dezoito horas depois, os ratos são sacrificados mediante distensão, recolhem-se o estômago e o duodeno, lavam-se com solução fisiológica e espetam-se com um alfinete em um cartão. Pesquisa-se a presença de úlceras na zona antro-piloro duodenal e calcula-se a sua superfície, expressa em mm^2 , multiplicando os dois eixos perpendiculares principais da lesão. A análise estatística dos resultados efectua-se com a ajuda do teste de Student para as superfícies ulceradas, comparativamente a um grupo de controlo que apenas recebeu o excipiente.

Os resultados apresentados no quadro 4, são expressos em DE_{50} de pontos de ulceração que são as doses eficazes expressas em mg/kg de composto que provocam uma inibição de 50% das ulcerações provocadas pela cisteamina.

Quadro 4: Actividade inibidora sobre as úlceras gastro-duodenais provocadas pela cisteamina

Composto a ensaiar Exemplo	DE ₅₀ - Pontos de ulcerações mg/kg
2	48,2
5	45,7

Estas propriedades farmacológicas, associadas à fraca toxicidade dos compostos de acordo com a presente invenção permitem encarar a sua utilização, sob a forma de medicamentos, para os tratamentos preventivos e curativos de afecções de ordem neurológica e/ou psíquica em geral, como, por exemplo, os estados depressivos, alterações da memória e/ou do comportamento, a esquizofrenia, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a demência senil.

As cicloalquilalquilaminas de fórmula geral I são igualmente apropriadas para o tratamento das disfunções do tracto gastro-intestinal em geral como por exemplo as alterações do peristaltismo, da motricidade, os fenómenos de refluxo gastro-esofágicos e gastro-duodenais assim como as ulcerações gástricas e/ou

gastro-duodenais.

De modo habitual as doses unitárias úteis estão compreen
didas entre 1 e 500 mg e mais particularmente entre 5 e 200 mg
de composto de acordo com a natureza e a gravidade da afecção a
tratar. As doses terapêuticas diárias podem ser repartidas em
várias tomas e estão compreendidas entre 0,5 e 1500 mg de compos
to por dia. De um modo geral uma posologia diária compreendida
entre 5 e 500 mg de composto por dia repartidas em duas a quatro
tomas é satisfatória.

A administração dos compostos de acordo com a presente in
venção aos pacientes a tratar realiza-se sob a forma de medicamen
tos de natureza adaptada à afecção a cuidar. De acordo com os ca
sos as preparações medicamentosas serão, como exemplos não limita
tivos, comprimidos, drageias, cápsulas, pós, soluções, suspensões,
geles ou supositórios. Estas formas farmacêuticas são preparadas
a partir dos compostos de acordo com a presente invenção sob a
forma de base ou dos seus sais e de acordo com os métodos vulgar
mente praticados nesta indústria.

Geralmente nas formas medicamentosas de natureza sólida,
o ingrediente activo representa entre 5 e 90% em peso do total
da forma terminada enquanto os excipientes aceitáveis sob o pon
to de vista farmacêutico representam 95 a 10%. Para as formas lí
quidas, ou podendo ser consideradas como tais, a quantidade de
ingrediente activo está compreendida entre 0,1 e 10% em peso da
forma terminada enquanto os excipientes aceitáveis sob o ponto de
vista farmacêutico podem representar entre 99,9 e 90% em peso des



ta forma.

A título ilustrativo e não limitativo descreve-se a fórmula e a preparação de comprimidos com o composto preparado no exemplo 5.

- Fórmula

Ingrediente activo (composto do ex. 5)	10,0	a	50,0	mg
Polivinilpirrolidona			20,0	mg
Carboximetilamido			8,0	mg
Estearato de magnésio			2,0	mg
Sílica coloidal			0,4	mg
Lactose em quantidade suficiente para			200,0	mg

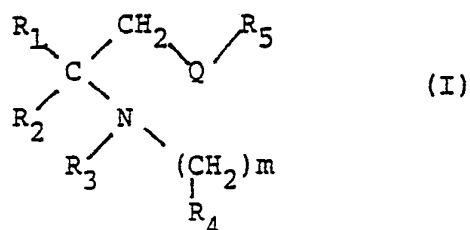
- Preparação

Mistura-se o ingrediente activo em solução hidro-alcoólica com a lactose e submete-se depois a uma granulação com a polivinilpirrolidona igualmente em solução. Seca-se os grânulos e peneiram-se sobre uma grelha com aberturas de 1 mm.

Mistura-se o carboximetilamido com a sílica coloidal e adiciona-se depois aos granulados. Mistura-se em seguida intimamente com o estearato de magnésio e comprime-se depois à razão de 200,0 mg por comprimido.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de N-cicloalquilalquilaminas de fórmula geral



na qual

R_1 representa um radical aromático tienilo ou furilo ou um radical fenilo com a condição de

Q representar um grupo ciclopropano-1,2-diilo (-CH-CH-);



R_2 representa um grupo alquilo inferior,

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

m representa o número 1 ou 2;

R_4 representa um radical cicloalquilo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$, na qual n representa um número inteiro compreendido entre 2 e 5;

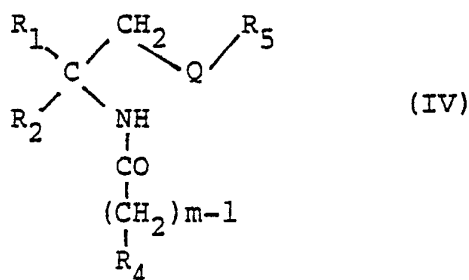
R_5 representa um radical fenilo podendo ser eventualmente mono-, di- ou trissubstituído por átomos de halogéneo ou por radicais alquilo ou alcoxi inferiores, iguais ou diferentes, ou R_5 representa um radical tienilo;

Q representa um grupo etileno-1,2-diilo ($-\text{CH}=\text{CH}-$) ou um grupo ciclopropano-1,2-diilo ($-\text{CH}-\text{CH}-$),
 CH_2

e dos seus sais de adição com ácidos, caracterizado pelo facto:

- para a preparação de um composto (II) de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio,

i) de se reduzir uma N-carboxamida intermediária de fórmula geral

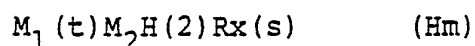


na qual

R_1, R_2, R_4, R_5, Q e m têm os significados definidos

antes,

com um hidreto metálico (Hm) de fórmula geral



na qual

M_1 representa um átomo de metal alcalino como o lítio ou o sódio e em que o índice representativo (t) representa o número 0 ou 1;

M_2 representa um elemento do grupo III da tabela periódica dos elementos e de preferência o boro ou o alumínio;

(r) representa o índice representativo do número de átomos de hidrogénio do hidreto e tem por valor 1, 2, 3 ou 4;

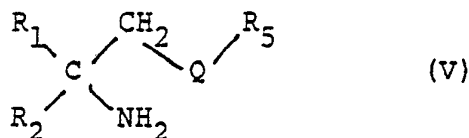
Rx representa um grupo carbonitrilo ou um radical alquilo ou alcoxi inferior cujo índice representativo (s) tem por valor 0, 1, 2 ou 3;

os índices (t) , (r) e (s) referidos antes verificam a relação: $(r)+(s)-(t)=3$,

efectuando-se esta reacção, de preferência, com um hidreto de fórmula geral (Hm.2) na qual M_2 representa um átomo de alumínio ou ainda o boro quando (r) representa o número 3 e (s) e (t) representam, cada um, o número 0,

ii) de se submeter a uma alquilação uma amina de fórmula geral

...



na qual

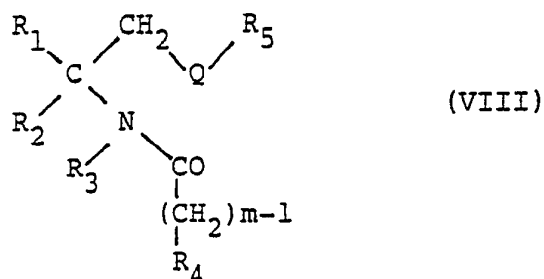
R_1 , R_2 , R_5 e Q têm os significados definidos antes, com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $R_4-(CH_2)_m-Z_2$ na qual Z_2 representa um átomo de halogênio tal como o cloro, o bromo ou o iodo,

- para a preparação de uma N-cicloalquialquilamina (III) de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um radical alquilo inferior,

i) de se submeter a uma alquilação redutora um composto (II) de acordo com a presente invenção que consiste em fazer reagir este composto (II) com um aldeído de fórmula geral R_6-CHO na qual o símbolo R_6 representa um homólogo carbonado imediatamente inferior ao radical representado pelo símbolo R_3 ($R_3=CH_2-R_6$), na presença de um agente redutor como um hidreto metálico ou organometálico (Hm.3) de fórmula geral (Hm) definida antes e na qual o símbolo M_2 representa um átomo de boro e, de um modo preferido, o símbolo R_x representa um grupo carbonitrilo, ou

ii) de se reduzir com um hidreto metálico de fórmula geral (Hm.2) definida antes, uma N-carboxamida intermediária de fórmula geral

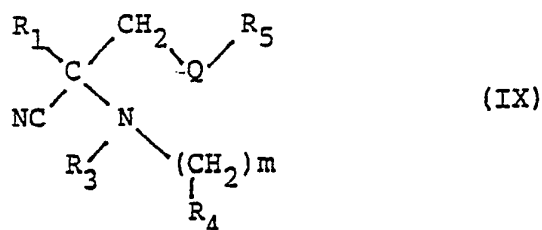
...



na qual

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q$ e m têm os significados definidos antes,

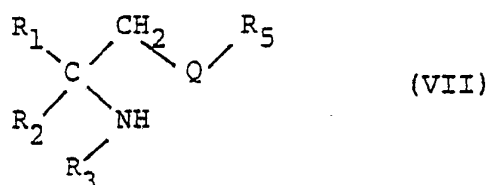
iii) ou de se fazer reagir um reagente organomagnésia no de fórmula geral $R_2M_gZ_3$, na qual Z_3 representa um átomo de halogênio como o cloro, o bromo ou o iodo, com um intermediário aminonitrilo de fórmula geral



na qual

R_1, R_3, R_4, R_5, Q e m têm os significados definidos antes,

iiii) ou ainda de se submeter a uma alquilação com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $R_4-(CH_2)_m-Z_2$ na qual Z_2 representa um átomo de cloro, de bromo ou de iodo, uma amida de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 e Q têm os significados definidos antes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_1 representa um radical tienilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_5 representa um grupo fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o símbolo R_2 representa um grupo etilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um grupo metilo, caracterizado pelo facto

de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo m representa o número 1 e o símbolo R_4 representa um radical ciclopropilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_1 representa um grupo 2-tienilo, o símbolo R_2 representa um grupo etilo, o símbolo R_3 representa um grupo metilo, o símbolo m representa o número 1, o símbolo R_4 representa um grupo ciclopropilo, o símbolo R_5 representa um grupo fenilo e o símbolo Q representa um grupo ciclopropano-1,2-diilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_1 representa um grupo 2-tienilo, o símbolo R_2 representa um grupo etilo, o símbolo R_3 representa um grupo metilo, o símbolo m representa o número 1, o símbolo R_4 representa um grupo ciclopropilo, o símbolo R_5 representa um grupo fenilo e o sím-

bolo Q representa um grupo etileno-1,2-diilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva de uma N-cicloalquilalquilamina de fórmula geral I, preparada pelo processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, como ingrediente activo, com um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

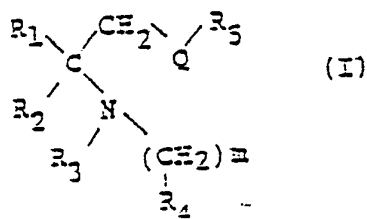
Lisboa, 26 de Fevereiro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

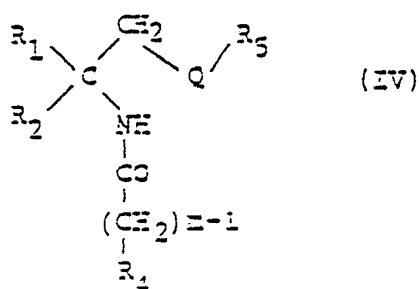
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-CICLOALQUILALQUILAMINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de N-cicloalquilalquilaminas de fórmula geral



e dos seus sais de adição com ácidos, caracterizado pelo facto de, por exemplo, para a preparação de um composto II de fórmula geral I na qual o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio,

i) se reduzir uma N-carboxamida intermediária de fórmula geral

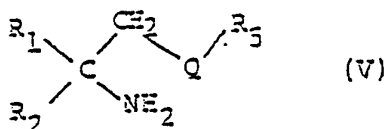


com um hidreto metálico (Hm) de fórmula geral



efectuando-se esta reacção, de preferência com um hidreto de fórmula geral (Hm.2).

ii) se submeter a uma alquilação uma amina de fórmula geral



com um halogeneto de alquilo de fórmula geral $R_4(CH_2)_m-Z_2$.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis em terapêutica como medicamentos destinados ao tratamento de afecções neurológicas e/ou psíquicas, dos disfuncionamentos do tracto gastrointestinal, assim como das ulcerações gástricas e/ou gastroduodenais.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 1991

O Agente Oficial de Propriedade Industrial

[Handwritten signature]