

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 027

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC RORER S.A, francesa, com sede em
20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, França.

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da ureia e de
composições farmacêuticas"

INVENTORES: Jean-Dominique Bourzat, Marc Capet, Claude Cotrel,
Claude Guyon, Franco Manfre e Gérard Roussel.

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

França, em 13 de Março de 1990 sob o nº 90 03187

PATENTE Nº 97 027

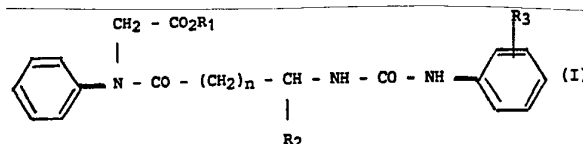
"Processo de preparação de derivados
da ureia e de composições farmacêu-
ticas"

para que

RHÔNE-POULENC RORER S.A., pretende
obter privilégio de invenção em Por-
tugal.

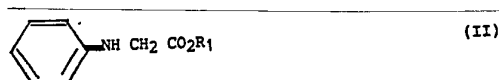
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de
compostos de fórmula:

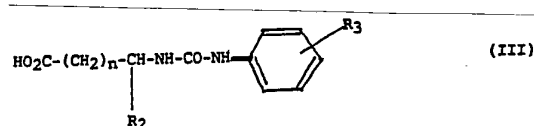


na qual R_1 representa um radical alquilo, R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical hidroxí, alcoxi ou amino, R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo, alcoxi ou alquiltio, n é igual a 0 ou 1, o qual compreende:

A - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical alcoxi, fazer reagir uma amina de fórmula:



na qual R tem os mesmos significados que na fórmula (I), com um ácido de fórmula:



na qual n e R_3 têm os mesmos significados que na fórmula (I) e R_2 tem os mesmos significados que anteriormente, ou com um derivado reactivo deste ácido e, depois, isolar o produto,

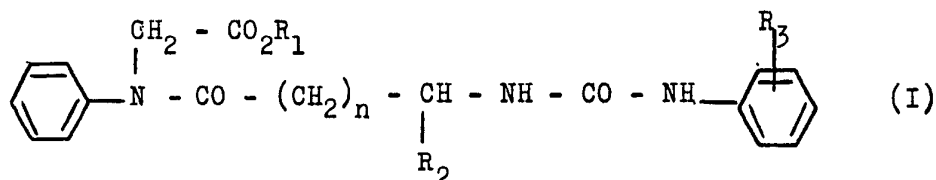
B - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa uma cadeia $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical hidroxí, hidrolisar os compostos de fórmula (I) correspondentes, para os quais R_4 representa um radical alcoxi e, depois, isolar o produto,

C - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa uma cadeia $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical amino, fazer reagir amoníaco com um composto de fórmula (I) correspondente, para o qual R_4 representa um radical alcoxi e, depois, isolar o produto.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a compostos de fórmula:



à sua preparação e aos medicamentos que os contêm.

Na fórmula (I):

- R_1 representa um radical alquilo,
- R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical hidroxí, alcoxi ou amino,
- R_3 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alquilo, alcoxi ou alquiltio,
- n é igual a 0 ou a 1.

Nas definições anteriores e naquelas que serão citadas abaixo, os radicais alquilo e alcoxi contêm, salvo menção em contrário, 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada.

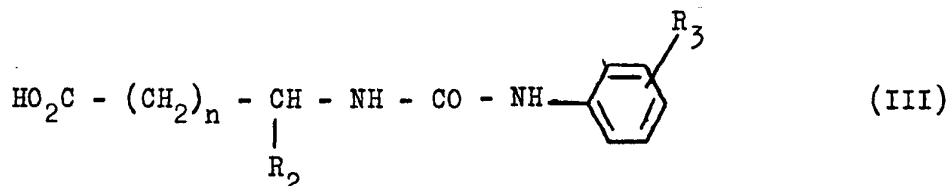
Na fórmula (I), os átomos de halogéneo são, de preferência, átomos de cloro, de bromo ou de flúor.

Os racémicos e enantiómeros dos compostos de fórmula (I) fazem parte do invento.

Os compostos de fórmula (I), para os quais R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual, m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical alcoxi, podem ser obtidos por reacção de uma amina de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que na fórmula (I), com um ácido de fórmula:



na qual n e R_3 têm os mesmos significados que na fórmula (I) e R_2 tem os mesmos significados que anteriormente, ou com um derivado reactivo desse ácido.

Quando se utiliza o ácido, opera-se em presença de um agente de condensação peptídica tal como uma carbodiimida (por exemplo a diciclo-hexilcarbodiimida) ou o N,N' -diimidazolocarbonilo num solvente inerte tal como um éter (por exemplo THF, dioxano), uma amida (por exemplo DMF) ou um solvente clorado (por exemplo cloroto de metileno, 1,2-dicloroetano, clorofórmio) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Quando se utiliza um derivado reactivo do ácido, é possível fazer reagir o anidrido, um anidrido misto, um halogeneto de ácido ou um éster (que pode ser escolhido de entre os ésteres, activados ou não, do ácido).

Trabalha-se, então, quer em meio orgânico, eventualmente em presença de um aceitador de ácido tal como uma base orgânica azotada (por exemplo uma tri-alquilamina, uma piridina, o 1,8 diaza-[5.4.0]-biciclo-7-undeceno ou o 1,5-diaza-[4.3.0]-biciclo-5-nono), num solvente tal como o citado acima, ou uma mistura destes solventes, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional, quer em meio hidroorgânico bifásico em presença de uma base alcalina ou alcalino-terrosa (soda, potassa) ou de um carbonato ou bicarbonato de um metal alcalino ou alcalino-terroso a uma temperatura compreendida entre 0 e 40°C .

As aminas de fórmula (II) podem ser obtidas por reacção de anilina com um derivado de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que na fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogéneo (de preferência cloro ou bromo).

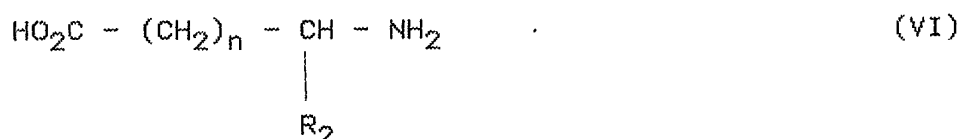
Esta reacção efectua-se de preferência no seio de um solvente inerte tal como acetonitrilo, a dimetilformamida, o tetra-hidrofurano, à temperatura de ebulição do solvente.

Os derivados de fórmula (IV) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação dos processos descritos no Beilstein 2213 e 2197.

Os ácidos de fórmula (III) podem ser preparados por reacção de um fenil-isocianato de fórmula:



na qual R_3 tem os mesmos significados que na fórmula (I), com um derivado de fórmula:



na qual n tem os mesmos significados que na fórmula (I) e R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$ na qual m é igual a 0, a 1 ou a 2 e R_4 representa um radical alcoxi.

Esta reacção efectua-se geralmente no seio de um solvente inerte, tal como o tetra-hidrofurano, a dimetilformamida, um solvente clorado (clorofórmio, 1,2-dicloroetano por exemplo), um solvente aromático (benzeno, tolueno por exemplo), a uma temperatura compreendida entre 10°C e a temperatura de ebulição do sol-

vente.

Os isocianatos de fórmula (V) podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do processo descrito por R. RICHTER e col., The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives, S. PATAI, part 2, Wiley New York (1977).

Os derivados de fórmula (VI) para os quais R_2 representa uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual R_4 representa um radical alcoxi podem ser obtidos por aplicação ou adaptação do processo descrito por D. COLEMAN, J. Chem. Soc., 2294 (1951).

Os compostos de fórmula (I) para os quais R_2 representa uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual R_4 representa um radical hidroxí podem ser preparados por hidrólise do composto correspondente de fórmula (I) para o qual R_4 representa um radical alcoxi.

Esta hidrólise efectua-se geralmente por meio de uma base tal como a soda ou a potassa, num solvente inerte tal como a água, um álcool ou uma mistura destes solventes, a uma temperatura próxima de 20°C, seguida da reacção com um ácido para libertar o produto sob forma ácida.

Os compostos de fórmula (I) para os quais R_2 representa uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$, na qual R_4 representa um radical amino, podem ser obtidos por reacção de amoníaco com o composto correspondente, para o qual R_4 representa um radical alcoxi.

Esta reacção efectua-se geralmente no seio de um álcool tal como o metanol, o etanol, a uma temperatura próxima de 25°C.

Os enantiómeros dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidos por desdobramento dos racémicos, por exemplo por cromatografia em coluna quiral segundo W.H. PIRCKLE e col., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou por síntese a partir de precursores quirais.

Os compostos de fórmula (I) podem ser purificados pelos pro-

cessos conhecidos habituais, por exemplo, por cristalização, cromatografia, extracção...

Os compostos de fórmula (I), para os quais R_4 representa um radical hidroxí podem ser transformados em sais metálicos ou em sais de adição com bases azotadas, de acordo com os processos conhecidos per se. Estes sais podem ser obtidos por reacção de uma base metálica (por exemplo, alcalina ou alcalino-terrosa), do amoníaco ou de uma amina com um composto de fórmula (I), num solvente tal como um álcool, um éter ou água ou por reacção de permuta com um sal de um ácido orgânico. O sal formado é separado pelos processos habituais.

Estes sais fazem também, parte do invento.

Como exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser citados os sais com metais alcalinos (sódio, potássio, lítio) ou com metais alcalino-terrosos (cálcio, magnésio), o sal de amónio, os sais de bases azotadas (etanolamina, trimetilamina, metilamina, benzilamina, N-benzil-B-fenetilamina, colina, arginina, leucina, lisina, N-metilglucamina).

Os compostos de fórmula (I) apresentam propriedades farmacológicas interessantes. Estes compostos possuem uma forte afinidade para os receptores da colecistoquinina (CCK) e da gastrina e são, portanto, úteis no tratamento e prevenção de desordens ligadas à CCK e à gastrina ao nível do sistema nervoso e do aparelho gastrointestinal.

É assim que estes compostos podem ser utilizados para o tratamento ou a prevenção de psicoses, de perturbações ansiosas, da doença de Parkinson, da disquinésia tardia, do síndrome do cólon irritável, da pancreatite aguda, das úlceras, de desordens da motilidade intestinal, de certos tumores do esófago inferior, do cólon e do intestino e como regulador do apetite.

Estes compostos têm igualmente um efeito de potenciação sobre a actividade analgésica dos medicamentos narcóticos e não



narcóticos..

A afinidade dos compostos de fórmula (I) para os receptores da CCK foi determinada segundo uma técnica inspirada na de A. SAITO e col., J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981) ao nível do córtex cerebral e ao nível do pâncreas.

Nestes testes, o CI_{50} dos compostos de fórmula (I) é geralmente igual ou inferior a 1000 nM.

Além disso, é conhecido que os produtos que reconhecem os receptores centrais da CCK têm uma especificidade similar para os receptores da gastrina no tracto gastrintestinal (BOCK e col., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989), REYFELD e col., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD e col., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)).

Os compostos de fórmula (I) apresentam fraca toxicidade. O seu DL_{50} é geralmente superior a 40 mg/kg por via subcutânea, em ratinhos.

Os compostos preferidos são aqueles para os quais R_1 representa um radical terc-butilo.

De um interesse particular são os compostos seguintes:

- 2-{3-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-fenil-N-fenilpropionamido}-acetato de terc-butilo (RS).
- 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinamato de metilo (RS).
- ácido 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinâmico (RS).
- 2-[3-(3-metilfenil)-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinamida (RS).
- 4-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-glutaramato de metilo (RS).
- ácido 4-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-glutarâmico (RS).



Os exemplos seguintes ilustram o invento sem o limitarem.

Exemplo 1

Aquece-se ao refluxo uma suspensão de 4,1 g de anilino-acetato de terc-butilo e de 5,97 g de ácido 3-[3-(metilfenil)-ureído]-3-fenil-propiónico (RS) em 50 cm³ de 1,2-dicloroetano anidro. Adiciona-se, então, 1,45 cm³ de cloreto de tionilo mantendo-se o refluxo até ao fim da libertação gasosa. Verte-se, então, a mistura reaccional em 30 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, depois adicionam-se 50 cm³ de cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada com 50 cm³ de água, é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 40°C. Após duas recristalizações sucessivas, primeiro numa mistura de óxido de dietilo e de óxido de diisopropilo (50-50 em volume) e, depois, em óxido de dietilo, obtêm-se 5,4 g de 2-{3-[3-(3-metilfenil)-ureído]-3-fenil-N-fenil-propionamido}-acetato de terc-butilo (RS).

O ácido 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-fenil-propiónico (RS) pode ser preparado da forma seguinte: a uma suspensão de 6,6 g de ácido 3-amino-3-fenil-propiónico (RS) e de 3,36 g de hidrogenocarbonato de sódio em 100 cm³ de água, adicionam-se, num minuto, 5,14 cm³ de isocianato de 3-metilfenilo. Agita-se a mistura durante 20 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois, extracta-se com 3 vezes 75 cm³ de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com 2 vezes 50 cm³ de água, os extractos aquosos são reunidos e acidificados, até pH 1, com uma solução aquosa de ácido clorídrico 4N. O precipitado é filtrado, lavado com água e seco, sob pressão reduzida (0,07 kPa), a 40°C. Obtêm-se assim 8,7 g de ácido 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-fenil-propiónico (RS), que funde a 164°C.

Exemplo 2

Adicionam-se 3,2 g de cloreto de tionilo a uma suspensão de 7,5 g de ácido 2-[3-(3-metilfenil)-3-metoxycarbonil-propiónico

(RS) e de 5,55 g de N-fenil-glicinato de terc-butilo em 500 cm³ de 1,2-dicloroetano ao refluxo. O meio reaccional é ainda agitado, durante 15 minutos, ao refluxo, depois arrefecido a 50°C e vertido em 200 cm³ de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10%. A fase orgânica é decantada, lavada com 150 cm³ de água, seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada, sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo oleoso é purificado por cromatografia em 120 g de sílica (0,063-0,200 mm) contidos numa coluna de 2,4 cm de diâmetro [eluente: cloreto de metileno-metanol (99,5-0,5 em volume)] recolhendo fracções de 40 cm³. As fracções 20 a 56 são reunidas e concentradas até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 50°C. Após cristalização em óxido de dietilo, obtêm-se 2,6 g de 3-[3-(3-metilfenil)ureído-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinamato de metilo (RS) que funde a 149°C.

O ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-metoxycarbonilpropiónico (RS) pode ser preparado da seguinte forma: adicionam-se 13,3 g de isocianato de 3-metilfenilo, em 30 minutos, a 17°C, a uma solução de 16,1 g de ácido 2-amino-3-metoxycarbonilpropiónico (RS) e de 8,4 g de bicarbonato de sódio em 160 cm³ de água. O meio reaccional é ainda agitado durante 16 horas e depois os insolúveis são filtrados. O filtrado é levado a pH 1 com ácido clorídrico 4N e extractado com 3 vezes 15 cm³ de acetato de etilo. Os extractos são reunidos, lavados com duas vezes 15 cm³ de água, secos sobre sulfato de magnésio, depois levados até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 70°C. Após cristalização em éter de petróleo, obtêm-se 24 g de ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-metoxycarbonil-propiónico (RS).

O ácido 2-amino-3-metoxycarbonil-propiónico (RS) pode ser preparado segundo o processo descrito por D. COLEMAN, J. Chem. Soc., 2294 (1951).

Exemplo 3

Adicionam-se 7,5 cm³ de soda normal a uma solução de 3,5 g de 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fe-

nil-succinamato de metilo (RS) em 120 cm³ de metanol. O meio reaccional é agitado durante 24 horas, a uma temperatura próxima de 20°C e depois evapora-se o metanol, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 60°C. O resíduo é diluído com 210 cm³ de soda 0,005 N. A fase aquosa é lavada com duas vezes 70 cm³ de acetato de etilo, levada a pH ácido com ácido clorídrico 4N e extractada com três vezes 80 cm³ de acetato de etilo. Os extractos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio e levados até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 70°C. Após cristalização em óxido de dietilo, obtêm-se 1,6 g de ácido 3-[3-(3-metilfenil)-ureído]-N-terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinâmico (RS) que funde a 198°C.

Exemplo 4

Numa solução de 4,7 g de 3-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinamato de metilo (RS) em 150 cm³ de metanol, faz-se passar uma corrente de amoníaco durante 11 horas a uma temperatura próxima de 25°C. A solução é, em seguida, desgaseificada por uma corrente de azoto e concentrada sob vácuo (2,7 kPa), a 60°C. O resíduo é cristalizado em óxido de dietilo e o sólido extractado com 40 cm³ de diclorometano. A solução assim obtida é purificada por cromatografia em 25 g de sílica (0,063-0,200 mm) contidos numa coluna de 1,6 cm de diâmetro [eluente: 1100 cm³ de cloreto de metileno e depois cloreto de metileno-metanol (98,5-1,5 em volume)], recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 80 a 127 são reunidas e concentradas até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 60°C. Após cristalização em éter de petróleo, obtêm-se 1,1 g de 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-succinamida (RS), que funde a 192°C.

Exemplo 5

Opera-se de uma forma análoga àquela descrita no exemplo 2, mas a partir de 1,47 g de ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-4-metoxicarbonil-butírico (RS), de 1,04 g de N-fenil-glicinato de terc-butilo e de 0,60 g de cloreto de tionilo. O produto obtido

é purificado por cromatografia em 50 g de sílica (0,063-0,200 mm) contidos numa coluna de 1,8 cm de diâmetro [eluente: 225 cm³ de cloreto de metileno e depois cloreto de metileno-metanol (99-1 em volume)], recolhendo fracções de 15 cm³. As fracções 36 a 40 são reunidas e concentradas até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 50°C. Após cristalização em óxido de dietilo e depois recristalização numa mistura de hexano e etanol (85-15 em volume), obtêm-se 1,9 g de 4-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-glutaramato de metilo (RS), que funde a 139°C.

O ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-4-metoxycarbonil-butírico (RS) pode ser preparado de uma maneira análoga àquela descrita no exemplo 2 para a preparação do ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-3-metoxycarbonil-propiónico (RS), mas a partir de 16,1 g de ácido 2-amino-4-metoxycarbonil-butírico (RS) e de 13,3 g de isocianato de 3-metilfenilo. Obtêm-se, assim, 23,5 g de ácido 2-[3-(3-metilfenil)ureído]-4-metoxycarbonil-butírico (RS), que funde a 127°C.

Exemplo 6

Opera-se como no exemplo 3, mas a partir de 4,7 g de 4-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-glutaramato de metilo (RS) e de 9,7 cm³ de soda normal. O produto obtido é purificado por cromatografia em 60 g de sílica (0,063-0,200 mm) contidos numa coluna de 2,4 cm de diâmetro [eluente: 1000 cm³ de cloreto de metileno-metanol (99-1 em volume) e, depois, cloreto de metileno-metanol (97-3 em volume)] recolhendo fracções de 25 cm³. As fracções 42 a 105 são reunidas e concentradas até à secura, sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 60°C. Após cristalização em óxido de dietilo, obtêm-se 1,45 g de ácido 4-[3-(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-fenil-glutarâmico (RS), que funde a 191°C.

O presente invento refere-se, igualmente, a medicamentos constituídos por, pelo menos, um composto de fórmula (I) no estado puro ou sob a forma de uma composição na qual ele está asso-



ciado a qualquer outro produto farmacêuticamente compatível, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. Os medicamentos, de acordo com o invento, podem ser empregues por via oral, parenteral, rectal ou tópica.

Como composições sólidas para administração oral, podem ser usados comprimidos, pílulas, pós (cápsulas de gelatina, hóstias) ou granulados. Nestas composições, o princípio activo de acordo com o invento é misturado com um ou vários diluentes inertes, tal como amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica. Estas composições podem igualmente compreender outras substâncias além dos diluentes, por exemplo um ou vários lubrificantes, tais como o estearato de magnésio ou o talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral, podem utilizar-se soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes tais como água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou óleo de parafina. Estas composições podem compreender outras substâncias além dos diluentes, por exemplo produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições estéreis para administração parenteral podem ser de preferência soluções aquosas ou soluções não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo pode empregar-se água, propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo oleato de etilo, ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem igualmente conter adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode fazer-se de várias formas, por exemplo por filtração assepticante, incorporando na composição agentes esterilizantes, por irradiação ou aquecimento. Também podem, igualmente, ser preparadas sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas no momento da utilização num meio estéril injectável.



As composições para administração rectal são os supositórios ou cápsulas rectais que contêm, além do produto activo, excipientes tais como manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

As composições para administração tópica podem ser por exemplo cremes, pomadas, loções, colírios, colutórios, gotas nasais ou aerossóis.

Em terapêutica humana, os compostos de acordo com o invento são particularmente úteis no tratamento e prevenção de desordens ligadas à CCK e à gastrina ao nível do sistema nervoso e do aparelho gastrointestinal. Estes compostos podem, portanto, ser utilizados no tratamento e na prevenção de psicoses, de perturbações ansiosas, da doença de Parkinson, da disquinésia tardia, do síndrome do cólon irritável, da pancreatite aguda, das úlceras, de desordens da motilidade intestinal e de certos tumores do esófago inferior, do cólon e do intestino, como potenciador da actividade analgésica de medicamentos analgésicos, narcóticos e não narcóticos, e como regulador do apetite.

As doses dependem do efeito desejado, da duração do tratamento e da via de administração utilizada; elas estão geralmente compreendidas entre 0,05 g e 1 g por dia, por via oral, para um adulto, com doses unitárias de 10 mg a 500 mg de substância activa.

De uma forma geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de todos os outros factores próprios do sujeito a tratar.

Os exemplos seguintes ilustram as composições de acordo com o invento:

EXEMPLO A

Preparam-se, segundo a técnica habitual, gélulas doseadas a 50 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- 2-{3-[(3-metilfenil)ureído]-3-fenil-N-fenil-
-propionamido}acetato de terc-butilo (RS) 50 mg
- Celulose 18 mg
- Lactose 55 mg
- Sílica coloidal 1 mg
- Carboximetilamido sódico..... 10 mg
- Talco 10 mg
- Estearato de magnésio 1 mg

EXEMPLO B

Preparam-se, segundo a técnica habitual, comprimidos doseados a 50 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- 3-{3-[(3-metilfenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonil-metil)-N-fenil-succinamato de metilo (RS)..... 50 mg
 - Lactose 104 mg
 - Celulose 40 mg
 - Polividona 10 mg
 - Carboximetilamido sódico 22 mg
 - Talco 10 mg
 - Estearato de magnésio 2 mg
 - Sílica coloidal 2 mg
 - Mistura de hidroximetilcelulose, glicerina,
óxido de titânio (72-3, 5-24, 5)q.b.p. 1
- comprimido peliculado
terminado a 245 mg

EXEMPLO C

Prepara-se uma solução injectável contendo 10 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- Ácido 3-{3-[(3-metil-fenil)ureído]-N-(terc-butoxicarbonil-metil)-N-fenil-succinâmico (RS) 10 mg
- Ácido benzóico 80 mg
- Álcool benzílico 0,06 cm³
- Benzoato de sódio 80 mg

72 141
ST 90 022

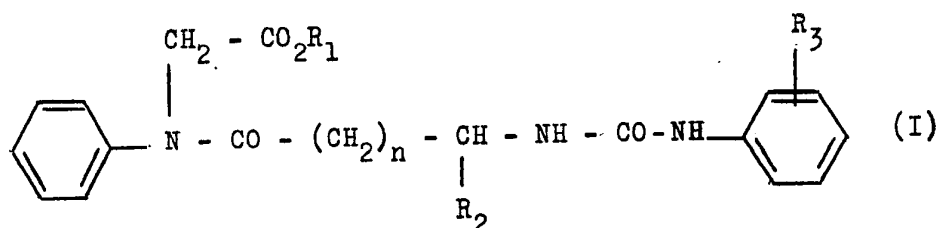


-16-

- Etanol a 95%	0,4 cm ³
- Hidróxido de sódio	24 mg
- Propilenoglicol	1,6 cm ³
- Águaq.b.p.	4 cm ³

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de compostos de fórmula:



na qual:

- R_1 representa um radical alquilo,
- R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical hidroxí, alcoxi ou amino,
- R_3 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alquilo, alcoxi ou alquiltio,
- n é igual a 0 ou 1,

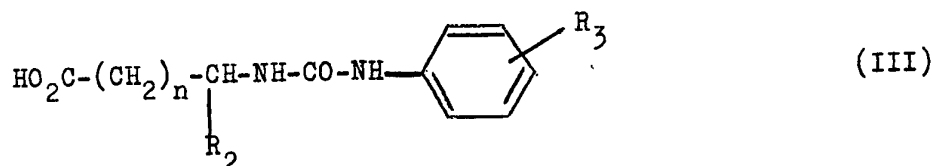
estando entendido que os radicais alquilo e alcoxi e as porções alquilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, bem como dos seus racémicos e enantiómeros e seus sais caracterizado por:

A - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa um radical fenilo ou uma cadeia $-(CH_2)_m-CO-R_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical alcóxi, se fazer reagir uma amina de fórmula:



na qual R_1 tem os mesmos significados que na fórmula (I), com um ácido de fórmula:

(segue fórmula)



na qual n e R_3 têm os mesmos significados que na fórmula (I) e R_2 tem os mesmos significados que anteriormente, ou com um derivado reactivo deste ácido e, depois, se isolar o produto,

B - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa uma cadeia $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical hidroxí, se hidrolisarem os compostos de fórmula (I) correspondentes, para os quais R_4 representa um radical alcoxi e, depois, se isolar o produto,

C - para a preparação dos compostos para os quais R_2 representa uma cadeia $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$ na qual m é igual a 0, 1 ou 2 e R_4 representa um radical amino, se fazer reagir amoníaco com um composto de fórmula (I) correspondente, para o qual R_4 representa um radical alcoxi e, depois, se isolar o produto.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos nos quais R_1 representa um radical terc-butilo.

3a. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por se prepararem compostos nos quais os átomos de halogéneo são átomos de cloro, bromo ou flúor.

4a. Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizada por se associar um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, com veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 13. MAR. 1991

Por RHÔNE-POULENC RORER S.A.

- O AGENTE OFICIAL -

