



(12) PATENT

(19) NO

(11) 324273

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 237/20 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 323/63 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

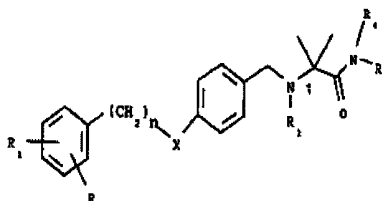
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19980290	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1996.07.05 PCT/EP96/02961
(22)	Inng.dag	1998.01.22	(85)	Videreføringsdag	1998.01.22
(24)	Løpedag	1996.07.05	(30)	Prioritet	1995.07.27, GB, 9515412
(41)	Alm.tilgj	1998.01.22			
(45)	Meddelt	2007.09.17			

(73)	Innehaver	Newron Pharmaceuticals SpA, Via R. Lepetit 34, I-21040 Gerezano, IT
(72)	Oppfinner	Alberto Bonsignori, Milano, IT Mario Varasi, Via Moncucco, 24/A, 20142 MILANO, IT Paolo Pevarello, Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, 27100 PAVIA, IT Patricia Salvati, Via Valera, 16/C, 20020 ARESE (MI), IT Raffaella Amici, Piacenza, IT
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO

(54)	Benevnelse	2(4-substituert)benzylamino-2-metylpropanamidderivater, deres fremstilling, deres anvendelse samt farmasøytiske preparater omfattende disse
(56)	Anførte publikasjoner	GB1140748 J. Chem. Res. (M) 1982, nr 9, sidene 2417-2460 WO 90/14334 A1
(57)	Sammendrag	

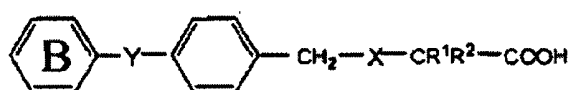
Nye 2-(4-substituert)-benzylamino-2-metylpropanamider som har CNS-aktivitet, og har den generelle formel (I) hvor: n er 0, 1, 2 eller 3; X er -O-, -S-, -CH₂- eller -NH-; hver av R og R₁ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy eller trifluormetyl; hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl eller C₃-C₇ cykloalkyl; og de farmasøytisk akseptable saltene derav.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye 2-(4-substituert)-benzylamino-2-metylpropanamider, deres anvendelse for fremstilling av terapeutiske midler, en fremgangsmåte for deres fremstilling samt farmasøytiske preparater som inneholder disse.

5

GB 1140748 beskriver en gruppe av forbindelser av formelen



og amiderivater derav med aminer av formel NHR^4R^5 , hvor ringen B eventuelt kan
 10 være substituert med en eller flere halogenatomer og alkyl radikaler, Y er en binding, oksygen, svovel eller et sulfonylradikal eller en gruppe $-\text{CR}^1\text{R}^2$ hvor R^1 og R^2 representerer hydrogen eller alkyl, og X representerer oksygen, svovel eller $-\text{NH}-$. Forbindelsene er aktive ved behandling av hjertearteriesykdom og som anti-inflammatorisk middel.

15

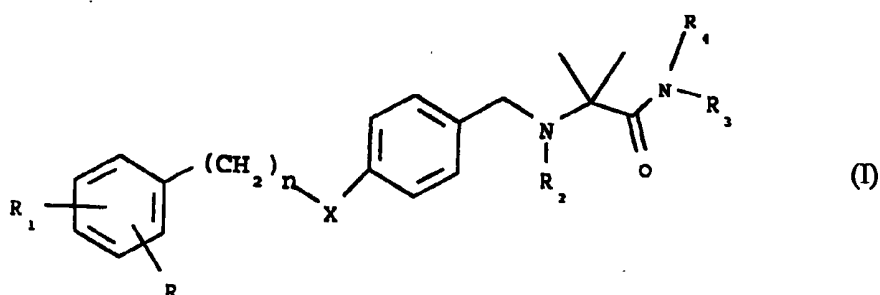
WO 90/14334 beskriver N-fenylalkylsubstituerte α -aminokarboksamiderivater som er aktive på CNS.

J. Chem. Res. (M) 1982, nr. 9 sidene 2417-2460 beskriver 2-(4-benzyltio)benzylamino)-
 20 2-metylpropanamid, en medisinsk virkning av forbindelsen er ikke omtalt.

Det har blitt funnet at 2-(4-substituert)-benzylamino-2-metylpropanamiderivater som heri definert har verdifulle biologiske egenskaper, spesielt som antiepileptisk, anti-Parkinson-, neurobeskyttende, anti-depressivt, antispastisk og/eller hypnotisk middel.

25

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye forbindelser av følgende generelle formel (I)



hvor

n er 1, 2 eller 3;

X er -O-, -S-, -CH₂- eller -NH-;

- 5 hver av R og R₁ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy eller trifluormetyl;

hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl eller C₃-C₇ cykloalkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, forutsatt at når X er -S- og R, R₁, R₂, R₃ og R₄ er hydrogen, så er n ikke 1.

10

De farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene av formel (I) inkluderer syre-addisjonssalter med uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, eller organiske syrer, f.eks. eddiksyre, propionsyre, melkesyre, oksalsyre, eplesyre, maleinsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, mandelsyre, C₁-C₄ alkylsulfonsyre, 15 salisylsyre og fumarsyre.

Forbindelsene av formel (I), deres farmasøytisk akseptable salter, kan også danne farmasøytisk akseptable solvater, slik som mono-, di- eller trihydrater.

- 20 Alkyl- og alkoksygruppen kan være forgrenede eller rette grupper.

En C₁-C₆ alkylgruppe er fortrinnsvis en C₁-C₄ alkylgruppe, spesielt metyl, etyl, n- og iso-propyl, n-, iso-, sek- og tert-butyl, mer foretrukket metyl eller etyl.

- 25 Representative eksempler på C₁-C₄ alkoksygrupper inkluderer metoksy eller etoksy.

Et halogenatom er f.eks. klor, fluor eller brom.

- 30 En C₃-C₇ cykloalkylgruppe er f.eks. en syklopropyl-, sykloheksyl- eller sykloheptylgruppe, spesielt syklopropyl. Foreliggende oppfinnelse innbefatter også alle de mulige isomerene av forbindelsene av formel (I) og deres blandinger.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er de forbindelser av formel (I) hvor n er 1 eller 2;

- 35 X er -O- eller -NH-;

R er hydrogen;

R₁ er hydrogen eller halogen;

hver av R_2 , R_3 og R_4 er uavhengig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl; og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Mer foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er de forbindelser av formel (I) hvor:

5 n er 1;

X er -O-, -S- eller -NH-;

R_1 er halogen;

R , R_2 , R_3 og R_4 er hydrogen; og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 Eksempler på spesifikke forbindelser ifølge oppfinnelsen er:

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(4-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-brombenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

15 2-[4-(4-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(2-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzylamino)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylmetylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylmetylamino]-2-metylpropanamid;

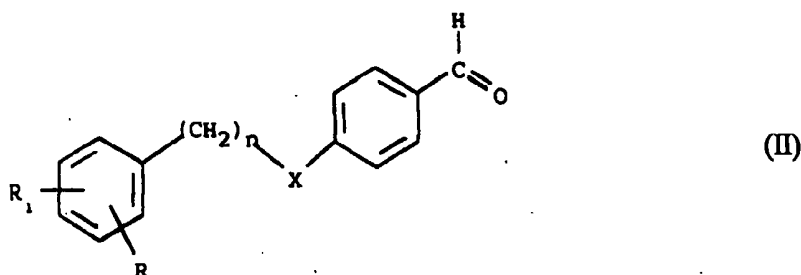
20 2-{[4-(3-fluorbenzyloksy)benzyl]-amino}-2-metyl-N-metylpropanamid;

2-{[4-(3-brombenzyloksy)benzyl]metylamino}-2-metylpropanamid; og

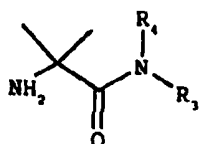
2-{[4-(3-brombenzyloksy)benzyl]metylamino}-2-metylpropanamid, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 Forbindelsene av formel (I) som angitt over hvor n, X, R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert over, og saltene derav kan fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende:

a) omsetning av en forbindelse av formel (II)

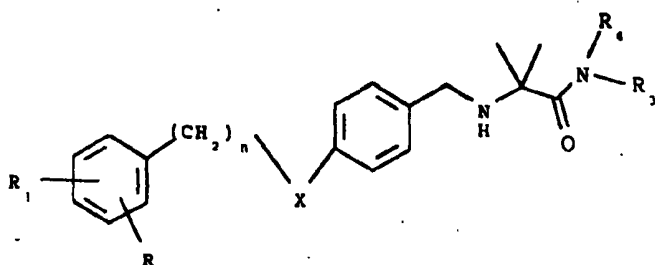


hvor n, R , R_1 og X er som definert ovenfor, med en forbindelse av formel (III)



(III)

- hvor R_3 og R_4 er som definert ovenfor, i nærvær av et reduksjonsmiddel, hvorved det
 5 oppnås en forbindelse av formel (I) hvor R_2 er hydrogen; eller
 b) omsetning av en forbindelse av formel (IV)



(IV)

- 10 hvor R , R_1 , R_3 , R_4 , n og X er som definert ovenfor, med en forbindelse av formel (V)
 eller (VI), i dette sistnevnte tilfelle i nærvær av et reduksjonsmiddel,



(V)



(VI)

- 15 hvor W er et halogenatom; R' er en C_1 - C_6 alkyl og R''_2 er hydrogen eller C_1 - C_5 alkyl,
 hvorved det oppnås en forbindelse ifølge oppfinnelsen hvori R_2 er C_1 - C_6 alkyl; og,
 eventuelt, når det er oppnådd en forbindelse av formel (I) i form av en fri forbindelse,
 omdannelse av nevnte forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt og, når det er
 oppnådd en forbindelse av formel (I) i form av et farmasøytisk akseptabelt salt
 20 omdannelse av saltet til en fri forbindelse.

Alle de ovenfor beskrevne fremgangsmåter er analogifremgangsmåter og kan utføres
 ifølge metoder som er velkjente innen den organiske kjemi.

- 25 En forbindelse av formel (IV) er en forbindelse av formel (I) hvor R_2 er hydrogen.

Omsetningen av en forbindelse av formel (II) med en forbindelse av formel (III) for
 oppnåelse av en forbindelse av formel (I) eller (IV) er en reduktiv amineringsreaksjon

som kan utføres ifølge velkjente metoder. Ifølge en foretrukket utførelse av oppfinnelsen kan den utføres under nitrogenatmosfære, i et egnet organisk oppløsningsmiddel, slik som en alkohol, f.eks en lavere alkanol, spesielt metanol, eller i acetonitril, ved en temperatur varierende fra 0 til ca 40 °C, i nærvær av et reduksjonsmiddel, idet
5 det mest egnede er natriumcyanoborhydrid. Molekylsikker kan leilighetsvis tilsettes til reaksjonsblandingen for å lette reaksjonen.

I en forbindelse av formel (V) er halogenet W fortrinnsvis iod. Alkyleringsreaksjonen av en forbindelse av formel (IV) med en forbindelse av formel (V) kan utføres i et egnet
10 organisk oppløsningsmiddel, slik som en alkohol, f.eks metanol, etanol eller isopropanol, spesielt i etanol, ved en temperatur varierende fra ca 0 til ca 50 °C.

Alkyleringsreaksjonen av en forbindelse av formel (IV) med et aldehyd av formel (VI) kan utføres i et egnet organisk oppløsningsmiddel, slik som en alkohol, f.eks metanol,
15 etanol eller acetonitril i nærvær av egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumcyanoborhydrid, ved en temperatur varierende fra ca 0 til ca 30 °C.

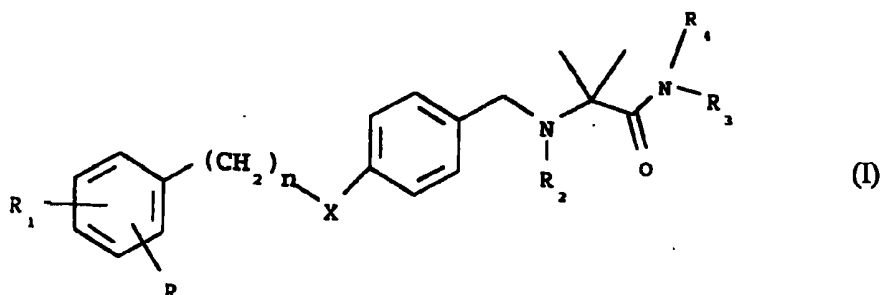
En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan, som angitt ovenfor, omdannes til en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen ved hjelp av kjente metoder. Fremgangsmåtevariant b)
20 ovenfor kan anses som et eksempel på eventuell omdannelse av en forbindelse ifølge oppfinnelse til en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Den eventuelle saltdannelsen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen samt omdannelsen av et salt til den frie forbindelsen kan også utføres ved hjelp av konvensjonelle metoder.

25 Forbindelsene av formel (II), (III), (V) og (VI) er kjente forbindelser eller kan oppnås ved kjente metoder.

Når det i forbindelsene ifølge oppfinnelsen og i mellomproduktene derav, det befinner seg grupper som det er nødvendig å beskytte før de utsettes for de ovenfor illustrerte reaksjonene, så kan de beskyttes før de omsettes og deretter kan beskyttelsen fjernes ifølge metoder som er velkjente innen organisk kjemi.

Foreliggende oppfinnelse angår videre en forbindelse for bruk som et terapeutikum,
35 kjennetegnet ved at den har formel (I):



hvor

n er 1, 2 eller 3;

5 X er -O-, -S-, -CH₂- eller -NH-;

hver av R og R₁ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy eller trifluormetyl;

hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl eller C₃-C₇ cykloalkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

Ovennevnte forbindelser er aktive på sentralnervesystemet (CNS) og kan benyttes i terapi, f.eks som antiepileptiske midler, ved behandlingen av Parkinson's sykdom og som neurobeskyttende midler, f.eks forebyggelse eller behandling av neuronalt tap forbundet med slag, hypoksi, iskemi, CNS-traumer, hypoglykemi eller kirurgi og ved

15 behandling og forebyggelse av neurodegenerative sykdommer slik som Alzheimers sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, Down's syndrom, Huntington's sykdom, demens forårsaket av ervervet immunodefektsykdom (AIDS), infarktual demens og infeksjoner eller inflammasjoner i hjernen; de kan også anvendes som antidepressive midler, hypnotiske midler og antispastiske midler og ved behandling av okular skade og

20 retinopati.

Aktiviteten på CNS av foreliggende forbindelser ble evaluert på basis av farmakologiske metoder, slik som f.eks antagonismen av konvulsjoner og letalitet induisert ved intravenøs injeksjon av bicucullin i mus (Antiepileptic Drugs, D.M. Woodbury et al. eds. annen utgave, Raven Press, New York, 1982), eller antagonismen overfor maksimale elektrosjokkanfall (MES) (Woodbury, L.A. og Davenport, V.D., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 92: 97-104, 1952). Følgende tabell oppsummerer aktivitetsdataene oppnådd ved testing i MES-testen av en representativ gruppe av forbindelser ifølge oppfinnelsen sammenlignet med de respektive beslektede 2-desmetylforbindelsene kjent

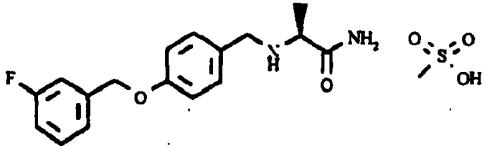
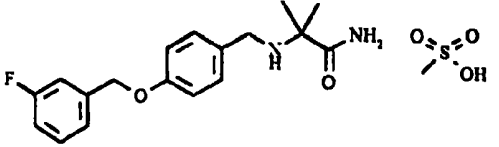
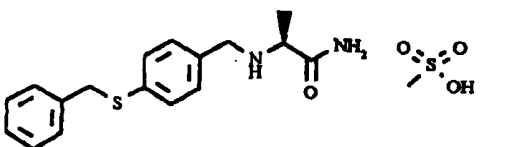
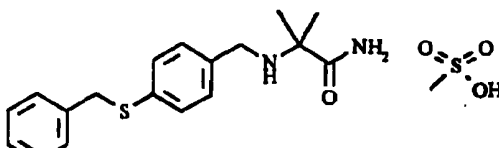
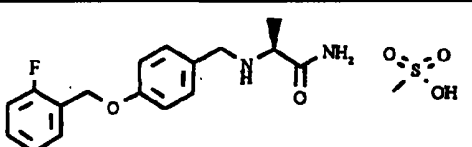
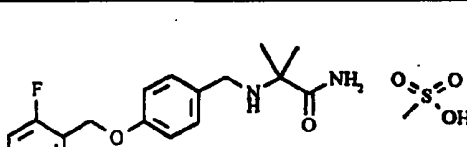
30 fra WO 90/14334.

Symbolet * identifiserer de tidligere kjente 2-desmetylforbindelsene som er kjent fra WO 90/14334.

ED₅₀ betyr effektiv dose i 50 % av behandlede dyr etter per os (po)-administrasjon.

5

Tabell 1

Struktur	Forbindelse (intern kode)	MES-ED ₅₀ (po) mg/kg
	FCE 26743A*	8,2 (7,2-9,4)
	FCE 29088A	4,4 (2,8-6,3)
	FCE 26727A*	12,72 (9,19-17,6)
	FCE 29482A	3,12 (2,28-4,27)
	FCE 26742A*	7,13 (5,70-8,91)
	FCE 29484A	3,10 (2,25-4,28)

Struktur	Forbindelse (intern kode)	MES-ED ₅₀ (po) mg/kg
	FCE 26193A*	9,41 (7,12-12,4)
	FCE 29644A	3,88 (2,90-5,19)
	FCE 26998A*	16,30 (7,18-37,12)
	FCE 29645A	6,58 (4,02-16,97)
	FCE 28657A*	9,35 (4,34-13,11)
	FCE 29647A	4,34 (3,28-5,75)

hvor intern kode:

FCE 29088A betyr 2-(4-(3-fluorbenzyl)benzylamino)-2-metylpropanamid,
metansulfonat;

- 5 FCE 26743A* betyr (S)-2-(4-(3-fluorbenzyl)benzylamino)propanamid,
metansulfonat;

FCE 29482A betyr 2-(4-benzyltio)benzylamino)-2-metylpropanamid, metansulfonat;

FCE 26727A* betyr (S)-2-(4-benzyltio)benzylamino)propanamid, metansulfonat;

FCE 29484A betyr 2-(4-(2-fluorbenzyl)benzylamino)-2-metylpropanamid,

- 10 metansulfonat;

FCE 26742A* betyr (S)-2-(4-(2-fluorbenzyloksy)benzylamino)propanamid, metansulfonat;

FCE 29644A betyr 2-(4-(3-klorbenzyloksy)benzylamino)-2-metylpropanamid, metansulfonat;

5 FCE 26193A* betyr (S)-2-(4-(3-klorbenzyloksy)benzylamino)propanamid, metansulfonat;

FCE 29645A betyr 2-(4-(4-fluorbenzyloksy)benzylamino)-2-metylpropanamid, metansulfonat;

FCE 26998A* betyr (S)-2-(4-(4-fluorbenzyloksy)benzylamino)propanamid, metansulfonat;

10 FCE 29647A betyr 2-(4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino)-2-metyl-N-metylpropanamid, metansulfonat;

FCE 28657A* betyr (S)-2-(4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino)-N-metylpropanamid, metansulfonat.

15

De sammenlignende aktivitetstestdataene angitt i ovenstående tabell viser at de nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er fra 2 til 4 ganger mer aktive enn de nær beslektede tidligere kjente forbindelsene.

20 En pasient behandles med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ved en metode omfattende administrasjon til pasienten av en effektiv mengde av én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. På denne måten kan foreliggende forbindelser benyttes for å behandle forstyrrelser i sentralnervesystemet, f.eks epilepsi eller Parkinson's sykdom; eller som neurobeskyttende midler, antidepressjonsmidler, hypnotiske midler eller
25 antispastiske midler. Tilstanden til en pasient kan således forbedres.

Foreliggende forbindelser kan administreres i en rekke forskjellige doseringsformer, f.eks oralt, i form av tabletter, kapsler, sukker- eller filmbelagte tabletter, flytende oppløsninger eller suspensjoner; rektalt i form av suppositorier; parenteralt, f.eks
30 intramuskulært, eller ved intravenøs injeksjon eller infusjon.

Doseringen avhenger av pasientens alder, vekt og tilstand samt administrasjonsveien; f.eks kan dosen tilpasset for oral administrasjon til voksne mennesker, f.eks for den representative forbindelsen ifølge oppfinnelsen 2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-
35 2-metylpropanamid, variere fra ca 1 til ca 500 mg pro dose, fra 1 til 5 ganger daglig.

Oppfinnelsen innbefatter farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse for bruk som terapeutikum ifølge oppfinnelsen, som en aktiv bestanddel, i forbindelse sammen med en farmasøytisk akseptabel eksipiens (som kan være en bærer eller et fortynningsmiddel).

5

De farmasøytiske preparatene som inneholder foreliggende forbindelser fremstilles vanligvis ved å følge konvensjonelle metoder og administreres i en farmasøytisk egnet form.

- 10 For eksempel kan de faste orale formene inneholde, sammen med den aktive forbindelsen, fortynningsmidler, f.eks laktose, dekstrose, sakkarose, cellulose, maisstivelse eller potetstivelse; smøremidler, f.eks silisiumdioksyd, talk, stearinsyre, magnesium- eller kalsiumstearat, og/eller polyetylenglykoler; bindemidler, f.eks stivelser, gummi arabicum materialer, gelatin, metylcellulose, karboksymetylcellulose
- 15 eller polyvinylpyrrolidon; desaggregeringsmidler, f.eks en stivelse, alginsyre, alginater eller natriumstivelseglykolat; brusende blandinger; fargestoffer, søtningsmidler; fuktemidler slik som lecithin, polysorbater, laurylsulfater; og, generelt, ikke-toksiske og farmakologisk inaktive stoffer benyttet i farmasøytiske formuleringer. Nevnte farmasøytiske preparater kan fremstilles på kjent måte, f.eks ved hjelp av blande-,
- 20 granulerings-, tableterings-, sukkerbelegnings- eller filmbelegningsprosesser.

De flytende dispersjonene for oral administrasjon kan f.eks være siruper, emulsjoner og suspensjoner.

- 25 Sirupene kan som bærer inneholde, f.eks, sakkarose eller sakkarose med glyserin og/eller mannitol og/eller sorbitol. Suspensjonen og emulsjonen kan som bærer f.eks inneholde en naturgummi, agar, natriumalginat, pectin, metylcellulose, karboksymetylcellulose eller polyvinylalkohol.
- 30 Suspensjonen eller oppløsninger for intramuskulære injeksjoner kan sammen med den aktive forbindelsen inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer, f.eks sterilt vann, olivenolje, etyloleat, glykoler, f.eks propylenglykol, og, om ønsket, en egnet mengde av lidokainhydroklorid. Oppløsningene for intravenøse injeksjoner eller infusjon kan som bærer f.eks inneholde sterilt vann eller de kan fortrinnsvis være i form av sterile,
- 35 vandige isotoniske saltoppløsninger.

Suppositoriene kan sammen med den aktive forbindelsen inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer, f.eks kakaosmør, polyetylglykol, et overflateaktivt middel av polyoksyetylensorbitanfettsyreester, eller lecithin.

- 5 Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat
10 (FCE 29088A)

Til en oppløsning av 2-amino-2-metylpropanamid, hydroklorid (7,01 g; 0,051 mol) i vannfri metanol (160 ml), under omrøring og nitrogen, ble 7,0 g av 3 Å molekylsikter tilsatt og deretter ble det i en enkelt porsjon, etter 10 minutter, tilsatt NaBH₃CH (2,31 g;
15 0,037 mol) og 10,6 g (0,046 mol) av 4-(3-fluorbenzyloksy)benzaldehyd, i 140 ml vannfri metanol. Etter 24 timer var reaksjonen fullført, blandingen ble filtrert, oppløsningen ble inndampet hvilket ga en rest som ble direkte flashkromatografert på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: CHCl₃ 98: CH₃OH 2: 30 % NH₄OH 0,15) og dette ga et hvitt fast stoff (6,2 g; 43 %). Den således oppnådde frie basen ble behandlet med
20 en støkiometrisk mengde av metansulfonsyre og dette ga tittelforbindelsen (smp 209-213 °C).

På analog måte kan følgende produkter oppnås ved å starte fra det tilsvarende aldehydet og det passende amidet;

25

2-[4-(3-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat, smp 202-206°C (FCE 29644A);

2-[4-(3-brombenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat, smp 197-202°C (FCE 29494A);

30 2-[4-(4-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat, smp 233 °C (FCE 29645A);

2-[4-(2-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat, smp 215-220°C (FCE 29484A);

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, dihydroklorid, smp 165 °C
35 ca. (dekom.) (FCE 29822A);

2-[(4-benzyltio)benzylamino]-2-metylpropanamid, metansulfonat, smp 214-215 °C (FCE 29482A);

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metyl-N-metylpropanamid, metansulfonat, smp 213-218°C (FCE 29647A); og
 2-[4-(4-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid, smp 226-227°C (FCE 29485A).

5

Eksempel 2

2-{{[4-(3-fluorbenzyloksy)benzyl]metylamino}}-2-metylpropanamid (FCE 29486)

10 1 g (0,00316 mol) 2-[(4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino)-2-metylpropanamid oppløses i acetonitril (50 ml) under en nitrogenstrøm. Til denne blandingen tilsettes 3,16 ml (0,0389 mol) av 37 % formaldehyd og 0,29 g (0,00460 mol) av natriumcyanoborhydrid ved romtemperatur. Etter 20 minutter idryppes iseddik til nøytralitet av oppløsningen. Blandingen omrøres i 40 minutter og inndampes til tørrhet. 40 ml 2 N KOH tilsettes til
 15 resten. Etter ekstraksjon med etylacetat, vasking med N/2 KOH og deretter med vann og saltoppløsning, tørkes det organiske laget på Na₂SO₄, blir deretter filtrert og inndampet og dette gir en rest som flashkromatograferes på silisiumdioksydgel (elueringsmiddel: CHCl₃ 200: CH₃OH 3: 30 % NH₄OH 0,2) og dermed oppnås 0,75 (72 %) av et hvitt fast stoff (smp 121-123°C).

20

Følgende produkter kan på analog måte fremstilles ved å starte fra det tilsvarende sekundære amin:

2-{{[4-(3-klorbenzyloksy)benzyl]metylamino}}-2-metylpropanamid; og
 25 2-{{[4-(3-brombenzyloksy)benzyl]metylamino}}-2-metylpropanamid.

Eksempel 3

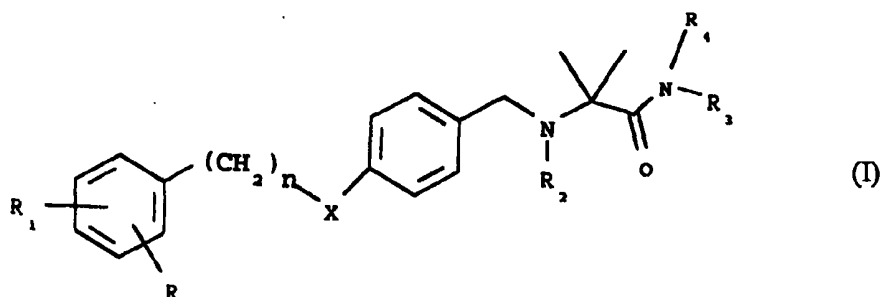
Med de vanlige metodene innen farmasøytisk teknikk kan det foretas fremstilling av
 30 kapsler som har følgende sammensetning:

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid,	
metansulfonat	50 mg
Talk	2 mg
Maisstivelse	2 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	6 mg
Magnesiumstearat	1 mg

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formelen (I)



hvor

n er 1, 2 eller 3;

X er -O-, -S-, -CH₂- eller -NH-;

hver av R og R₁ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy eller trifluormetyl;

hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl eller C₃-C₇ cykloalkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, forutsatt at når X er -S- og R, R₁, R₂, R₃ og R₄ er hydrogen, så er n ikke 1.

2.

Forbindelse av formel (I), ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at:

n er 1 eller 2;

X er -O- eller -NH-;

R er hydrogen;

R₁ er hydrogen eller halogen;

hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen eller C₁-C₄ alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3.

Forbindelse av formel (I), ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at:

n er 1;

X er -O-, -S- eller -NH-;

R_1 er halogen;

R , R_2 , R_3 og R_4 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen bestående av:

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(4-klorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-brombenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(4-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(2-fluorbenzyloksy)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzylamino)benzylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylmetylamino]-2-metylpropanamid;

2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylmetylamino]-2-metylpropanamid;

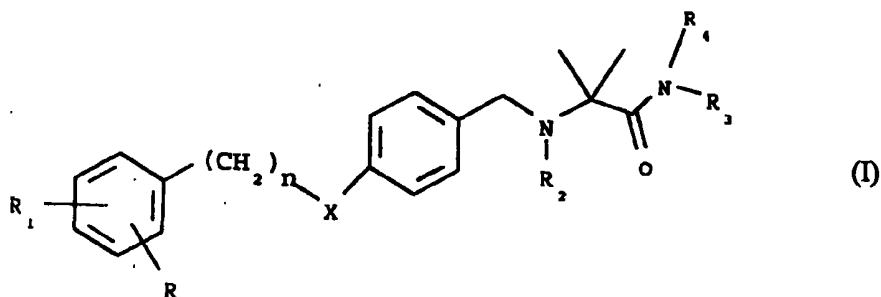
2-[[4-(3-fluorbenzyloksy)benzyl]-amino]-2-metyl-N-metylpropanamid;

2-[[4-(3-brombenzyloksy)benzyl]metylamino]-2-metylpropanamid; og

2-[[4-(3-brombenzyloksy)benzyl]metylamino]-2-metylpropanamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1:



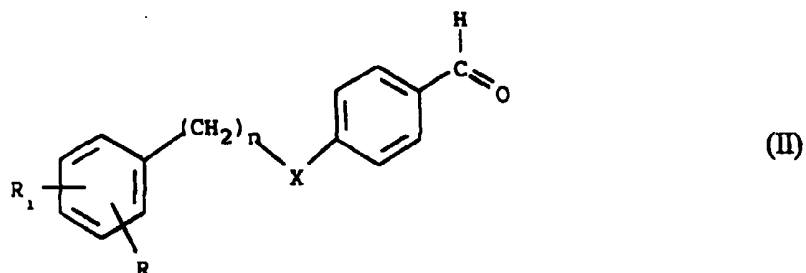
hvor

n , X , R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert i krav 1,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d :

a) omsetning av en forbindelse av formel (II)

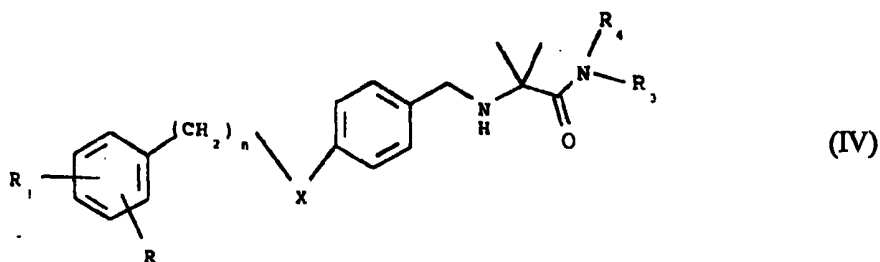


hvor n, R, R₁ og X er som definert ovenfor, med en forbindelse av formel (III)



hvor R₃ og R₄ er som definert ovenfor, i nærvær av et reduksjonsmiddel, hvorved det oppnås en forbindelse av formel (I) hvor R₂ er hydrogen; eller

b) omsetning av en forbindelse av formel (IV)



hvor R, R₁, R₃, R₄, n og X er som definert ovenfor, med en forbindelse av formel (V) eller (VI), i dette sistnevnte tilfelle i nærvær av et reduksjonsmiddel,

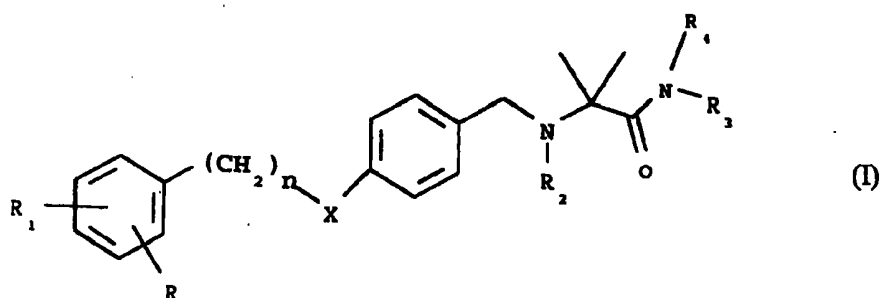


hvor W er et halogenatom; R'₂ er en C₁-C₆ alkyl og R''₂ er hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, hvorved det oppnås en forbindelse ifølge oppfinnelsen hvori R₂ er C₁-C₆ alkyl; og,

eventuelt, når det er oppnådd en forbindelse av formel (I) i form av en fri forbindelse, omdannelse av nevnte forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt og, når det er oppnådd en forbindelse av formel (I) i form av et salt, omdannelse av saltet til en fri forbindelse.

6.

Forbindelse for bruk som et terapeutikum, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den har formel (I):



hvor

n er 1, 2 eller 3;

X er -O-, -S-, -CH₂- eller -NH-;

hver av R og R₁ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, hydroksy, C₁-C₄ alkoksy eller trifluormetyl;

hver av R₂, R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen, C₁-C₆ alkyl eller C₃-C₇ cykloalkyl;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7.

Anvendelse av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 6 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for bruk som antiepileptisk middel, ved behandlingen av Parkinsons sykdom, som neurobeskyttende middel og ved behandling og forebygging av neurodegenerative sykdommer.

8.

Anvendelse av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 6 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for bruk ved behandling av okular skade og retinopati.

9.

Anvendelse av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 6, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for bruk som antidepressivt middel, hypnotisk middel og anti-spastisk middel.

10.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i krav 6, sammen med en egnet bærer og/eller fortynningsmiddel.