



(11) *Número de Publicação:* PT 726265 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
C07D313/14 A A61K031/335 B

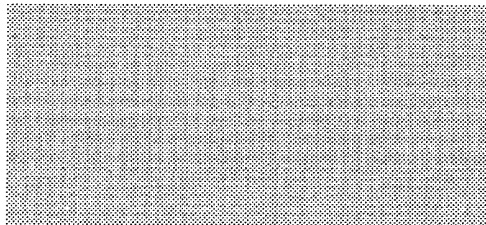
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.01.30	(73) <i>Titular(es):</i> NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA	CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.02.08 CH 36795		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.08.14	(72) <i>Inventor(es):</i> CLAUDIA BETSCHART DR. KASPAR ZIMMERMANN DR.	JP CH
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.07.25	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* 10-AMINO-ALIFATIL-DIBENZO[B,F] OXEPINAS COM ACÇÃO ANTINEURODEGENERATIVA

(57) *Resumo:*

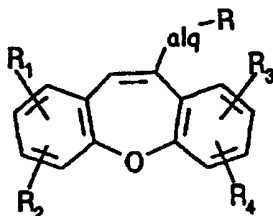
10-AMINO-ALIFATIL-DIBENZO[B,F] OXEPINAS COM ACÇÃO ANTINEURODEGENERATIVA



DESCRIÇÃO

**" 10-AMINO-ALIFATIL-DIBENZO[b,f]OXEPINAS  
COM ACÇÃO ANTINEURODEGENERATIVA"**

O invento diz respeito a 10-amino-alifatil-dibenzo[b,f]oxepinas da fórmula I



(I),

em que

alq significa metileno,

R representa amino, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, e/ou trifluorometilo, representa N-fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou representa C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenilamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinilamino, N- C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino substituídos por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, e/ou trifluorometilo, e

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, independentes uns dos outros, representam hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, ou trifluorometilo

e os seus sais,

a processos para a sua preparação e a preparados farmacêuticos que contêm estes.

Sais dos compostos da fórmula I são, por exemplo, os respectivos

sais de adição de ácidos utilizáveis de um ponto de vista farmacêutico com ácidos minerais adequados, como halogenetos de hidrogénio, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, hidrogenosulfato ou fosfato, ou sais com ácidos sulfónicos alifáticos ou aromáticos adequados, ou ácidos sulfamínicos N-substituídos, por exemplo, metano-sulfonatos, benzeno-sulfonatos, p-tolueno-sulfonatos ou N-ciclo-hexil-sulfaminatos (ciclamos).

O invento assenta na constatação surpreendente, segundo a qual, compostos da fórmula I, em ratas recém-nascidas, num ensaio segundo Ausari et al., Neuroscience 13, 4042-4053 (1993), em doses de cerca de 0,1 mg/kg s.c. e com esta quantidade, apresentam uma acentuada acção protectora dos cornos motores faciais contra a morte por apoptose das células, assim como, em ratas já crescidas, num ensaio segundo Golowitz e Paterson, Soc. Neurosc. Abstr. 20, 246,113.2 (1994), após administração de 0,275 mg/kg s.c. e com esta quantidade durante 4 dias, apresentam uma acentuada acção protectora das células piramidais do hipocampo contra a morte das células, quando é administrado ácido cálcico.

Para lá das possibilidades de utilização atrás mencionadas, como adrenolíticos e para o controlo ao nível do sistema nervoso central, os compostos da fórmula I e os seus sais utilizáveis de um ponto de vista farmacêutico são, por conseguinte, preferencialmente adequados para o tratamento profilático ou terapêutico de doenças neurodegenerativas, particularmente daquelas em que a morte das células por apoptose desempenha um papel fundamental, como é o caso das isquemias cerebrais, das doenças de Alzheimer e de Parkinson, da esclerose lateral amiotrófica, do glaucoma, assim como de neuropatias gerais ou neuropatias periféricas por diabetes.

O invento diz respeito, particularmente, aos compostos da fórmula

I, em que, alq é metileno,

R representa C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcenilamino, como alilamino, metalilamino ou but-2-enilamino, C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcinilamino, como propargilamino ou but-2-inilamino, N-C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, como N-alil-N-metil-amino, N-alil-N-etil-amino, N-metalil-N-metil-amino, ou N-but-2-enil-N-metil-amino ou N-C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, como N-propargil-N-metil-amino, N-propargil-N-etil-amino ou N-but-2-inil-N-metil-amino,

R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>, independentes um do outro, significam hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, como metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, como metoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive,, como cloro ou bromo, e/ ou trifluorometilo e

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> significam hidrogénio,

aos seus sais, a processos para preparação dos mesmos e à sua utilização.

O invento diz respeito, em primeiro lugar, a compostos da fórmula

I, em que,

alq é metileno,

R representa C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcenilamino, como alilamino, metalilamino ou but-2-enilamino, C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcinilamino, como propargilamino ou but-2-inilamino, N-C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, como N-alil-N-metil-amino, N-alil-N-etil-amino, N-metalil-N-metil-amino, ou N-but-2-enil-N-metil-amino, N-C<sub>2</sub>.C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, como N-propargil-N-metil-amino, N-propargil-N-etil-amino ou N-but-2-inil-N-metil-amino, ou fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, como metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, como metoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, como cloro ou bromo, e/ou trifluorometilo, como benzilamino ou fenetilamino e

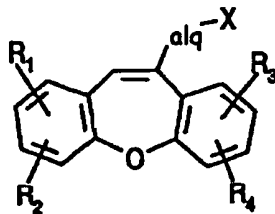
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio,

e os seus sais, a processos para a sua preparação e à sua utilização.

O invento diz respeito, nomeadamente, a:

- N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;
- N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;
- N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-prop-2-inil-amina;
- N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina;
- N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;
- N-(1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;
- N-(7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-(8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-(8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-(6-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-(1-fluoro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;
- N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina;
- N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-propil-N-benzil-amina; e
- N-(7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

O processo de preparação dos compostos da fórmula I e dos seus sais caracteriza-se pelo facto de se efectuar a condensação de um composto da fórmula II



(II)

com um composto da fórmula III

Y-R

(III),

em que um dos radicais X e Y significa hidroxil esterificado susceptível de reacção e o outro significa, eventualmente, amino protegido temporariamente e R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> têm os significados mencionados, e se remover novamente o grupo de protecção de amino eventualmente introduzido temporariamente e, se se desejar, se transformar um composto, que pode ser obtido de acordo com o processo, num outro composto da fórmula I; se separar uma mistura de isómeros, que pode ser obtida de acordo com o processo, nos seus componentes e se isolar o isómero pretendido e/ou se converter um sal, que pode ser obtido de acordo com o processo, no composto livre ou se converter um composto livre, que pode ser obtido de acordo com o processo, num sal.

Hidroxil esterificado susceptível de reacção em substâncias de partida das fórmulas II ou III é, por exemplo, um hidroxil esterificado com um halogeneto de hidrogénio ou com um ácido sulfónico orgânico, como halogénio, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, eventualmente benzeno-sulfoniloxi substituído por alquilo inferior, halogénio e/ou nitro, como benzeno-sulfoniloxi, p-bromo-benzeno-sulfoniloxi ou p-tolueno-sulfoniloxi, ou inferior alceno-sulfoniloxi, como metano-sulfoniloxi.

A reacção de compostos das fórmulas II e III é efectuada da forma habitual, por exemplo, em presença de um agente de condensação básico, como uma base orgânica de azoto terciária ou secundária estericamente impedida, como de uma tri-inferior alquilamina ou de uma di-inferior alquilamina estericamente impedida, como trietilamina ou di-isopropilamina, ou de uma base hetero-aromática, como piridina ou dimetilamino-piridina, preferencialmente num solvente orgânico, como tolueno e, se necessário, com arrefecimento ou aquecimento, por exemplo, na gama de temperaturas de cerca de 0° a cerca de 80°C.

Para a protecção intermediária de grupos amino primários,

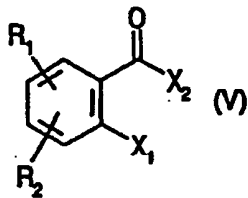
consideram-se grupos de protecção de amino os habituais grupos de protecção de amino, particularmente os grupos de protecção de amino que podem ser dissociados por solvólise. Estes grupos são, por exemplo, os grupos acilo derivados de um ácido carboxílico ou de um semi-éster do ácido carbónico, como, eventualmente, alcanóilo inferior halogenado, por exemplo, alcanóilo inferior, como formilo, acetilo ou pivalóilo, alcanóilo inferior poli-halogenado, como trifluoroacetilo, alcoxi inferior-carbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, ou terc.-butiloxicarbonilo, ou fenil eventualmente substituído-alcoxi inferior-carbonilo, como benziloxicarbonilo e ainda grupos sililo, como tri-alqui inferior-sililo, por exemplo, trimetilsililo.

A remoção destes grupos de protecção de amino é efectuada de forma habitual, por exemplo, mediante tratamento com um agente de solvólise, como com água em presença de um ácido, por exemplo, de um ácido mineral aquoso, como um ácido halídrico, ou um hidróxido de metal alcalino, como solução de hidróxido de sódio ou solução de hidróxido de potássio, particularmente para a remoção de um ácido sulfónico, como ácido metano-sulfónico num hidrocarboneto halogenado, como diclorometano, ou particularmente para a remoção de formilo, de um composto sililo apropriado, como um haleto de tri-alquil inferior-sililo, como brometo de trimetilsililo, ou de um dissilazano, como hexametildi-silazano.

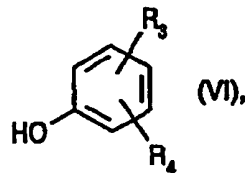
As substâncias de partida das fórmulas II e III são conhecidas ou podem ser preparadas por analogia ao modo de formação de compostos conhecidos das fórmulas II e III.

Assim, obtêm-se compostos da fórmula II, em que X significa hidroxil esterificado susceptível de reacção, por exemplo, ao mesmo tempo que se procede à condensação, pela forma habitual, de compostos das fórmulas V e VI

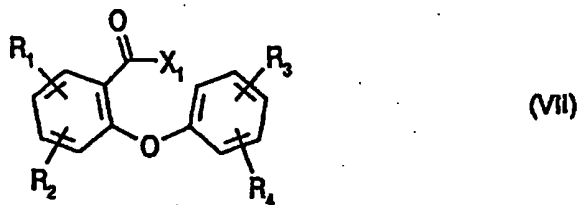
entre si,



e

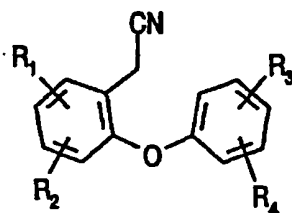


em que  $X_1$  significa halogénio e  $X_2$  significa hidrogénio ou hidroxí, trabalhando-se preferencialmente na gama de temperaturas de cerca de  $100^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $180^{\circ}\text{C}$ , a partir de compostos da fórmula V, em que  $X_2$  significa hidroxí e  $X_1$  significa, por exemplo, cloro, preferencialmente em presença de iodeto de cobre/cobre-I e a partir de compostos da fórmula V, em que  $X_2$  significa hidrogénio e  $X_1$  significa, por exemplo, flúor, trabalhando-se preferencialmente em presença de carbonato de potássio em dimetilacetamida; nos compostos obtidos da fórmula VII



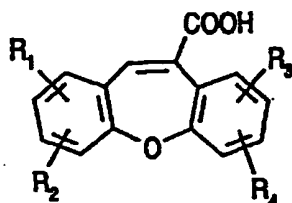
o grupo  $-\text{C}(=\text{P})-\text{X}_1$  é, de forma habitual, por exemplo, mediante tratamento com um hidreto de di-metal leve, como alumínio-hidreto de lítio em tetra-hidrofurano, reduzido em hidroximetilo; o grupo hidroximetilo é, de forma habitual, por exemplo, mediante aquecimento com um ácido halídrico, particularmente ácido bromídrico, convertido em halometilo; o átomo de halogénio é, de forma habitual, por exemplo, mediante tratamento com um cianeto de metal alcalino, como cianeto de sódio em etano, substituído por ciano e o composto obtido da fórmula VIII





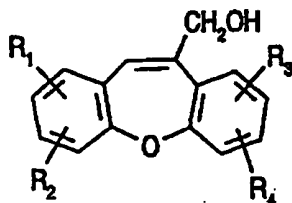
(VIII)

que, como habitualmente, por exemplo, em presença de um alcanolato de metal alcalino, como metanolato de sódio, se faz reagir com um éster alquílico inferior de ácido oxálico, por exemplo, oxalato de dietilo, e o grupo carboxi, em condições ácida, no composto obtido da fórmula IX



(IX)

é reduzido em hidroximetilo, como habitualmente, por exemplo, mediante tratamento com um éster de ácido halofórmico, como cloroformato de isobutilo, em presença de uma base de azoto, como N-metilmorfolina, preferencialmente num solvente tipo éter, como dimetoxi-metano, e, em seguida, com um hidreto de di-metal leve, como boro-hidreto de sódio em água, e o composto obtido da fórmula X



(X)

é tratado com um agente que vai introduzir o grupo X, tal como um ácido halídrico ou com um haleto de sulfonilo, tal como cloreto de metanossulfonilo.

Os compostos da fórmula II, em que X, eventualmente, significa amino protegido, podem ser obtidos de forma habitual, por exemplo, a partir dos ésteres susceptíveis de reacção da fórmula II, obtidos como atrás mencionado, em que X significa hidroxí esterificado susceptível de reacção, mediante reacção com amoníaco, como habitualmente, por exemplo, mediante tratamento com uma solução saturada de amoníaco em metanol e, se se desejar, com introdução subsequente do grupo de protecção de amino.

Os compostos, que podem ser obtidos de acordo com o processo, como habitualmente, podem ser convertidos em outros compostos da fórmula I.

Assim, em compostos da fórmula I, em que R significa amino não substituído, como habitualmente, o grupo amino pode ser substituído por um ou dois radicais iguais ou diferentes. De forma análoga, também em compostos da fórmula I, em que R significa amino monosubstituído, se pode introduzir um outro radical.

Os sais obtidos podem, na forma por todos conhecida, ser convertidos nos compostos livres, por exemplo, mediante tratamento com uma base, como um hidróxido de metal alcalino, um carbonato de metal ou um hidrogenocarbonato de metal, ou uma outra base mencionada no início que forme sais, ou com um ácido, como um ácido mineral, por exemplo, com cloreto de hidrogénio, ou um outro ácido mencionado no início que forme sais.

Os sais obtidos podem, de forma por todos conhecida, ser convertidos em outro sais, como sejam, por exemplo sais de adição de ácidos podem ser convertidos mediante tratamento com um sal de metal adequado, como um sal de sódio, bário ou prata, de um outro ácido, num solvente adequado, no qual seja insolúvel um sal inorgânico que se forme e, deste modo, se separa do

equilíbrio de reacção, e sais de base por libertação do ácido livre e nova salificação.

Em consequência da estreita relação entre os novos compostos sob forma livre e sob a forma dos seus sais, pelos compostos e pelos sais livres anteriormente e a seguir mencionados, deverão, eventualmente, entender-se também os sais ou os compostos livres correspondentes.

Devido às diferenças físico-químicas dos componentes, as misturas de diastereómeros e as misturas de racematos obtidas podem, na forma por todos conhecida, ser separadas nos diastereómeros ou racematos livres, por exemplo, através de cromatografia e/ou cristalização fraccionada. Além disso, os racematos obtidos podem, segundo métodos conhecidos, ser desintegrados nos antípodos ópticos, por exemplo, por recristalização a partir de um solvente opticamente activo, com a ajuda de microrganismos ou por reacção da mistura de diastereómeros obtida ou do racemato com um composto auxiliar opticamente activo, correspondendo, por exemplo, aos grupos ácidos, básicos contidos em compostos da fórmula I que podem ser modificados funcionalmente com um ácido opticamente activo, com uma base ou com um álcool opticamente activo, em misturas de sais diastereoméricos ou derivados funcionais, como ésteres, separação dos mesmos nos diastereómeros, a partir dos quais o respectivo enantiómero pretendido pode ser libertado na respectiva forma habitual. Bases, ácidos ou álcoois adequados para tal são, por exemplo, bases alcalóides opticamente activas, como estricnina, cinchonina ou brucina, ou D- ou L-(1-fenil)etilamina, 3-pipecolina, efedrina, anfetamina e bases semelhantes sinteticamente acessíveis, ácidos carboxílicos ou sulfónicos opticamente activos, como ácido quínico ou ácido D- ou L-tartárico, ácido D- ou L-Di-o-toluidato-tartárico, ácido D-ou L-maleico, ácido D-ou L-mandélico, ou ácido D-ou L-canforossulfónico, ou álcoois opticamente activos, como borneol ou D- ou L-(1-fenil)etanol.

O invento diz também respeito àquelas formas de execução do processo, segundo as quais se parte de um composto que pode ser obtido como produto intermédio num passo qualquer do processo e se efectuam os passos em falta ou se utiliza uma substância de partida sob a forma de um sal ou particularmente se forma nas condições de reacção.

Como objecto preferido do invento, o invento diz também respeito a preparados farmacêuticos que, como substâncias activas, contêm os compostos da fórmula I de acordo com o invento ou sais que podem ser utilizados sob o ponto de vista farmacêutico.

Quanto aos preparados farmacêuticos de acordo com o invento, que contêm o composto de acordo com o invento ou sais dos mesmos, que podem ser utilizados sob o ponto de vista farmacêutico, trata-se de preparados para administração entérica, oral ou rectal e ainda parentérica em animais de sangue quente, sendo que a substância activa farmacológica está contida isoladamente ou em conjunto com um excipiente aplicável de um ponto de vista farmacêutico. A dosagem diária da substância activa depende da idade e do estado do indivíduo, assim como do modo de administração.

Os novos preparados farmacêuticos contêm, por exemplo, entre cerca de 10% a cerca de 80%, preferencialmente entre cerca de 20% a cerca de 60% de substância activa. De acordo com o invento, preparados farmacêuticos para administração entérica ou parentérica, são, por exemplo, os preparados sob a forma de unidades e dosagem, como drageias, comprimidos, cápsulas ou supositórios e ainda ampolas. Estas são preparadas na forma por todos conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, formação de drageias, dissolução ou liofilização. Assim, podem-se obter

preparados farmacêuticos para administração oral, ao mesmo tempo que se combina a substância activa com excipientes sólidos, se necessário, granula-se uma mistura obtida e, se se desejar ou for necessário, a mistura ou granulado é transformado em comprimidos ou drageias, após adição de agentes auxiliares adequados.

Excipientes adequados são particularmente materiais de enchimento como açúcar, por exemplo, lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparados de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ou hidrogeno-fosfato de cálcio e ainda ligantes, como pastas de amido, utilizando-se, por exemplo, amido de milho, de trigo, de arroz ou batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona e, se se desejar, desitegrantes, como os amidos atrás mencionados e ainda carboximetilamido, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, agar, ácido alginico ou um sal do mesmo, como alginato de sódio; agentes auxiliares são, em primeiro lugar, solventes, agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ou sais destes, como estearato de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol. As drageias são providas de revestimentos adequados, eventualmente resistentes ao suco gástrico, sendo que, entre outras, se utilizam soluções concentradas de açúcar, que eventualmente contêm goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de verniz em solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes ou para preparação de revestimentos resistentes ao suco gástrico, soluções de preparados de celulose adequados, como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Aos comprimidos ou aos revestimentos das drageias podem ser adicionados corantes ou pigmentos, por exemplo, para identificação ou para caracterização das diferentes doses de substância activa.

Outros preparados farmacêuticos que podem ser aplicáveis por via

oral são as cápsulas de gelatina dura e também mole, assim como as cápsulas seladas e moles de gelatina e um plastificante, como glicerina ou sorbitol. As cápsulas de dura podem conter a substância activa sob a forma de um granulado, por exemplo, na mistura com materiais de enchimento como lactose, ligantes, como amidos e/ou agentes deslizantes, como talco ou estearato de magnésio e eventualmente estabilizadores. Nas cápsulas moles a substância activa encontra-se preferencialmente dissolvida ou em suspensão em líquidos apropriados, como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos, podendo eventualmente ser também adicionados estabilizadores.

Quanto aos preparados farmacêuticos aplicáveis por via rectal, consideram-se os supositórios, que são constituídos por uma combinação da substância activa com uma massa de base para supositórios. Como massa de base para supositórios, são adequados, por exemplo, triglicéridos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos de parafina, polietilenoglicóis ou alcanóis superiores. Além disso, podem também ser utilizadas cápsulas rectais de gelatina, que contêm uma combinação da substância activa com uma substância para massas de base. Consideram-se substâncias para massas de base, por exemplo, triglicéridos líquidos, polietilenoglicóis ou hidrocarbonetos de parafina.

Para administração por via parentérica, por infusão e/ou injeção são adequadas, em primeiro lugar, as soluções de uma substância activa sob forma solúvel em água, por exemplo, de um sal solúvel em água e ainda suspensões da substância activa, como suspensões oleosas correspondentes, utilizando-se solventes ou veículos lipófilos adequados, tais como óleos gordos, por exemplo, óleo de sésamo ou ésteres sintéticos de ácido gordo, por exemplo, oleato de etilo ou triglicéridos, ou suspensões aquosas, que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrana e eventualmente também estabilizadores.

A dosagem de substância activa depende da espécie do animal de sangue quente, da idade, do estado do indivíduo e ainda do modo de administração. Em casos normais, para um doente com um peso de cerca de 75 kg e tratando-se de administração oral, deverá calcular-se uma dose diária aproximada de cerca de 100 mg a cerca de 500 mg.

Os exemplos a seguir apresentados servem para ilustrar o invento; as temperaturas são indicadas em graus Celsius e as pressões em mbar.

Exemplo 1: N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Dissolve-se metil-propargilamina (4,5 g, 65 mMol) em benzeno (75 ml) e metanol (25 ml). A 40°C e no espaço de uma meia hora, é adicionada gota a gota a solução de 10-bromometil-dibenzo[b,f]oxepina (7,0 g, 25 mMol) em benzeno (25 ml). Uma vez completada a adição, agita-se ainda durante uma meia hora a 40-50°C. Deita-se em água, lava-se três vezes com água e extrai-se então com ácido metano-sulfónico a 5%. A fase ácida aquosa é basificada com amoníaco concentrado e extraída com éter dietílico. A fase etérea é seca por meio de sulfato de sódio e evaporada. Da cristalização do resíduo a partir de éter de petróleo obtém-se N-(dibenzo[b,f]-oxepin-10-ilmetil-N-metil-N-prop-2-inil-amina, aliás 10-(N-propargil-N-metil-amino)metildibenzo[b,f]oxepina (5,3g, 77%). Ponto de fusão: 66-67°C.

Exemplo 2: Hidrocloreto de N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina

Uma solução de 0,5 ml (1,74 mMol) de 10-bromometil-dibenzo[b,f]oxepina é, à temperatura de 50°C, injectada numa solução de 0,3 ml (4 mMol) de alilamina em 0,9 ml de metanol anidro e agitada durante 30 minutos.

Mistura-se com éter terc.-butilmetílico e éster etílico de ácido acético, extrai-se 3 vezes, com 20 ml de ácido clorídrico 1N, de cada vez; a fase aquosa combinada é alcanilizada com pastilhas de hidróxido de potássio, extraída 2 vezes com éster etílico de ácido acético, as fases orgânicas são secas por meio de sulfato de sódio e concentradas. A amina em bruto (180 mg) é misturada em 2 ml de éter dietílico com 0,35 ml (0,7 mMol) de ácido clorídrico etéreo 2N; o hidrocloreto branco emergente é lavado com éter dietílico e seco a 40° C sob alto vácuo. Obtêm-se 200 mg (667 µMol) = 39% do composto em epígrafe, aliás 10-alil-aminometildibenzo[b,f]oxepina sob a forma de cristais brancos; ponto de fusão: 148-158°C; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 3,74 (d, 2H); 4,35 (d, 2H); 5,55 (m, 2H); 5,95 (m, 1H); 7,20-7,58 (m, 9H); MS: 263 (M<sup>+</sup>, base livre), 222, 208, 181, 165, 152.

Exemplo 3: Hidrocloreto de N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-alil-amina. Rendimento: 71%; ponto de fusão: 153-156°C; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 2,85 (s, 3H); 3,86 (d, 2H); 4,50 (sbr, 2H); 5,60 (d, 1H); 5,68 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 7,20-7,60 (m, 9H); MS: 277 (M<sup>+</sup>, base livre) 208, 181, 152.

Exemplo 4: N-(dibenzo[b,f]-oxepin-10-ilmetil-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-N-propargil-amina, como base livre; cromatografada em gel de sílica com hexano/éster etílico de ácido acético = 4:1 e cristalizada a partir de pouco éter de petróleo. Rendimento: 74%; ponto de fusão: 67-88°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 2,30 (d, 1H); 2,42 (s, 3H); 3,48 (t, 2H);



3,65 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,08-7,36 (m, 7H); 7,56 (m, 1H); MS: 275 ( $M^+$ ) 232, 208, 181, 165, 152; análise: C 82,77% (82,88); H 6,18% (6,22); N 4,99% (5,09). O composto em epígrafe é idêntico ao produto em conformidade com o exemplo 1.

Exemplo 5: Oxalato de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2; sais oxalato a partir de base livre com ácido oxálico em etanol. Ponto de fusão: 202-205°C; análise: C 68,79% (69,03); H 5,29% (5,24); N 3,86% (3,83).

Exemplo 6: N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)amina (como hidrocloreto)

1,0 g (3,48 mMol) de 10-bromometil-dibenzo[b,f]oxepina em 3 ml de tolueno é, à temperatura de 40°C, adicionado gota a gota a 30 ml de metanol saturado com  $NH_3$ , agitado durante 1 hora a 35-50°C e, durante a noite, à temperatura ambiente. Extrai-se o solvente; a mistura de reação é colocada em éter terc.-butilmetílico, lava-se com solução de hidróxido de sódio 0.1 N e extrai-se com ácido clorídrico 1N. Procede-se à alcanilização da fase aquosa com pastilhas de hidróxido de sódio, extrai-se com éter terc.-butilmetílico, seca-se a fase orgânica por meio de sulfato de sódio e extrai-se o solvente. Obtêm-se 349 mg (1,56 mMol) =45% de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)amina sob a forma de óleo amarelo claro; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético; UV):  $R_f=0,09$ .

Exemplo 7: Hidrocloreto de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-prop-2-inil-amina

Uma mistura de 1,1 g (3,04 mMol) de éster terc.-butílico de ácido

N-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-prop-2-inil-carbâmico e 1,45 ml de ácido metano-sulfônico em 1 ml de dioxano e 9 ml de diclorometano é agitada durante 1 hora e à temperatura ambiente; mistura-se solução de hidróxido de sódio 2N e extrai-se 2 vezes com diclorometano. Concentra-se a fase orgânica no vaporizador rotativo, coloca-se em éster etílico de ácido acético, extrai-se 3 vezes com ácido clorídrico 1N; efectua-se a alcalinização da fase aquosa com pastilhas de hidróxido de potássio, extrai-se 3 vezes com diclorometano, seca-se por meio de sulfato de sódio e concentra-se. O óleo em bruto de cor castanha clara é dissolvido em ácido clorídrico etéreo 2N e concentrado. O hidrocloreto em bruto (cristais de cor bege) é recristalizado a partir de éster etílico de ácido acético/metanol. Obtêm-se 386 mg (1,30 mMol) = 42% de hidrocloreto de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-prop-2-inil-amina, aliás hidrocloreto de 10-propargilamino-etildibenzo[b,f]-oxepina sob a forma de cristais brancos; ponto de fusão: 181-183°C; MS: 261 ( $M^+$ , base livre), 222, 181, 165, 152.

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) Éster terc.-butílico de ácido dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-carbâmico

2,25 g (10,3 mMol) de dicarbonato di-terc.-butílico (BOC)<sub>2</sub> são, à temperatura ambiente, adicionados a uma solução de 2,3 g (10,3 mMol) de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina em 20 ml de diclorometano, agitam-se durante 30 minutos e são no vaporizador rotativo libertados do solvente. Obtêm-se 3,61 g de éster terc.-butílico de ácido N-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-carbâmico, sob a forma de óleo em bruto de cor amarela que, quando em repouso, fica sólido. Cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano=9:1; UV):  $R_f=0,36$

b) Éster terc.-butílico de ácido dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-prop-2-inil-carbâmico

Coloca-se 1,0 g (3,091 mMol) de éster terc.-butílico de ácido dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-carbâmico em 10 ml de dimetilformamida; à temperatura ambiente, adicionam-se 0,22 g (4.636 mMol) de suspensão de hidreto de sódio a 55% (em óleo), agita-se durante 15 minutos e, à temperatura ambiente, adicionam-se então 0,279 ml (3,709 mMol) de brometo de propargilo. Ao fim de 1 hora, adiciona-se cuidadosamente água e um pouco de salmoura e mistura-se com éter terc.-butilmetílico. A fase orgânica é lavada 4 vezes com água, seca por meio de sulfato de sódio e concentrada. Obtêm-se 1,106 g (3,06 mMol) = 98,8% de éster terc.-butílico de ácido dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil-prop-2-inil-carbâmico sob a forma de óleo castanho; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 9:1; UV):  $R_f=0,45$ .

Exemplo 8: Hidrocloreto de N-(1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-1-cloro-dibenzo[b,f]oxepina com N-metil-N-propargil-amina. Rendimento: 75%; ponto de fusão: não determinado (espuma branca);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,35 (t, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,51 (d, 2H); 3,70 (s, 2H); 7,10-7,40 (m, 7H); 7,61 (m, 1H).

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) 2-cloro-6-fenoxi-benzaldeído

Uma mistura de 15,8 g (100 mMol) de 2-cloro-6-fluorobenzal-

deído, 9,4 g (100 mMol) de fenol e 20,7 g (150 mMol) de carbonato de potássio em 150 ml de dimetilacetamida é aquecida durante 4 horas sob refluxo. Deixa-se arrefecer a mistura, mistura-se com água e extrai-se 3 vezes com éter terc.-butilmetílico. As fases orgânicas são lavadas com solução de hidróxido de sódio 2N e salmoura, secas por meio de sulfato de sódio e concentradas. A destilação por tubos esféricos (175°C, 0,04 mbar) fornece 19,46 g (83,64 mMol) = 83,6% de 2-cloro-6-fenoxi-benzaldeído sob a forma de óleo amarelo;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,75-7,45 (m, 8H); 10,58 (s, 1H).

b) (2-cloro-6-fenoxi-fenil)metanol

19,0 g (77,67 mMol) de 2-cloro-6-fenoxi-benzaldeído em cerca de 40 ml de tetra-hidrofurano são, à temperatura ambiente e num período de 30 minutos, adicionados gota a gota a uma suspensão de 4,42 g (116,5 mMol) de hidreto de alumínio-lítio em cerca de 150 ml de tetra-hidrofurano. Em seguida, aquece-se durante 4 horas sob refluxo, arrefece-se e hidrolisa-se com 4,4 ml de água, 4,4 ml de hidróxido de sódio 4N e 13,2 ml de água. A mistura de reacção é fervida durante 30 minutos sob refluxo, arrefecida e filtrada e o produto filtrado por sucção colocado 3 vezes em éster etílico de ácido acético, fervido durante 15 minutos sob refluxo e filtrado. Os produtos de filtração combinados são concentrados. Obtêm-se 17,97 g (76,57 mMol) = 94% de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-metanol em bruto sob a forma de óleo amarelo; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano =1:1; UV):  $R_f$  =0,68;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,90 (s, 2H); 6,76-7,40 (m, 8H).

c) (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-bromo-metano

17,5 g (70,94 mMol) de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-metanol são aquecidos durante 3 horas, sob refluxo, em 150 ml de ácido hidrobromico a 48%. Efectua-se o arrefecimento, mistura-se com água e extrai-se 3 vezes com éster

etilico de ácido acético. As fases orgânicas são lavadas com salmoura, secas por meio de sulfato de sódio e concentradas. Obtêm-se 21,21 g (>100%) de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-bromo-metano em bruto sob a forma de óleo amarelo; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano =1:1; UV):  $R_f = 0,70$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,78 (s, 2H); 6,70-7,41 (m, 8H).

d) (2-cloro-6-fenoxi-fenil)acetoneitrilo

Uma solução de 21,0 g (70,57 mMol) de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-bromo-metano em 16,5 ml de etanol é, à temperatura de 80 °C, adicionada gota a gota a uma solução de 4,5 g (91,74 mMol) de cianeto de sódio em 9,2 ml de água e 2,3 ml de etanol e a mistura de reacção é fervida durante 4 horas sob refluxo. Após o arrefecimento, tem lugar a concentração no vaporizador rotativo, o resíduo é colocado em éster etílico de ácido acético e a fase orgânica é lavada 2 vezes com água e 1 vez com salmoura, seca por meio de sulfato de sódio e concentrada. Efectua-se a cromatografia em gel de sílica com éster etílico de ácido acético e obtêm-se 10,82 g (44,40 mMol) = 63% de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-acetoneitrilo sob a forma de óleo castanho; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético; UV):  $R_f = 0,42$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,96 (s, 2H); 6,74-7,46 (m, 8H).

e) Ácido 1-cloro-dibenzo[b,f]-oxepin-10-carboxílico

10,82 g (44,40 mMol) de (2-cloro-6-fenoxi-fenil)-acetoneitrilo e 7,85 g (53,72 mMol) de éster dietílico de ácido oxálico são, à temperatura ambiente, adicionados a uma solução de metanolato de sódio (1,5 g (53,72 mMol) de sódio em 50 ml de etanol) acabada de preparar e agitados durante 18 horas. Efectua-se a acidificação com ácido clorídrico 1n, faz-se a concentração no vaporizador rotativo, extrai-se 2 vezes com éster etílico de ácido acético e lava-se a fase orgânica com salmoura. Seca-se por meio de sulfato de sódio,

concentra-se e obtêm-se 15,99 g de produto intermédio em bruto (éster etílico de ácido 3-(2-cloro-6-fenoxi-fenil)-2-hidroxi-4-nitrilo-but-2-eno). 15,0 g (cerca de 43,6 mMol) do produto intermédio atrás mencionado são colocados em 105 ml de ácido acético glacial, agitados durante 20 minutos, lentamente misturados com 51,9 ml de água e 51,9 ml de ácido sulfúrico, aquecidos durante 4 horas até ao refluxo e, em seguida, agitados durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção é extraída com éster etílico de ácido acético, a fase orgânica é lavada com água, 3 vezes com hidróxido de sódio 4N e extrai-se uma vez a fase aquosa com éster etílico de ácido acético. As fases aquosas são acidificadas com ácido clorídrico concentrado, extraídas 3 vezes com éster etílico de ácido acético, a fase orgânica é seca por meio de sulfato de sódio e concentrada. Obtêm-se 7,71 g (28,27 mMol) = 60,3% de ácido 1-cloro-dibenzo[b,f]-oxepin-10-carboxílico, sob a forma de substância sólida de cor amarela; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano =1:1; UV):  $R_f = 0,21$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,15-7,47 (m, 7H); 7,68 (m, 1H); 8,39 (s, 1H).

f) (1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)metanol

2,0 ml (18,33 mMol) de N-metilmorfolina e 2,4 ml (18,33 mMol) de cloroformato isobutílico são, à temperatura de  $-15^\circ\text{C}$ , adicionados gota a gota a uma solução de 5,0 g (18,33 mMol) de ácido 1-cloro-dibenzo[b,f]-oxepin-10-carboxílico em dimetoxi-etano. Ao fim de 5 minutos, efectua-se a filtração e ao produto da filtração é, a  $-15^\circ\text{C}$ , adicionada gota a gota uma solução de 1,39 g (36,67 mMol) de boro-hidreto de sódio em 15 ml de água. Agita-se durante 15 minutos a  $-15^\circ\text{C}$ , adicionam-se então 35 ml de ácido clorídrico 1N e deixa-se aquecer à temperatura ambiente. A mistura de reacção é alcanilizada com hidróxido de sódio e extraída 4 vezes com éster etílico de ácido acético. A fase orgânica é lavada 1 vez com água, seca por meio de sulfato de sódio e concentrada. Obtêm-se 4,58 g (17,7 mMol) = 96,6% de (1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol em bruto sob a forma de óleo amarelo; cromatografia de camada fina

(KG; éster etílico de ácido acético/hexano =1:1; UV):  $R_f = 0,46$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,42 (sbr, 1H); 4,71 (s, 2H); 7,10-7,45 (m, 7H).

g) 10-bromo-metil-1-cloro-dibenzo[b,f]oxepina

4,58 g (17,70 mMol) de (1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol são aquecidos em 50 ml de ácido hidrobromico a 48%, durante 2 horas, sob refluxo. Efectua-se o arrefecimento, mistura-se com água e extrai-se 3 vezes com éster etílico de ácido acético. As fases orgânicas são lavadas com salmoura, secas por meio de sulfato de sódio e concentradas. Obtêm-se 5,57 g de produto em bruto que, quando em repouso (3 dias), fica sólido. Por recristalização a partir de éter terc.-butilmetílico/hexano, obtêm-se 2,105 g (6,86 mMol) = 38,7% de 10-bromo-metil-1-cloro-dibenzo[b,f]oxepina sob a forma de cristais de cor bege clara; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético; UV):  $R_f = 0,73$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,60 (s, 2H); 7,15-7,58 (m, 8H).

Exemplo 9: N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-il-metil)-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromo-metil-3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-propargilamina. Sob a forma de base livre, efectua-se a cromatografia em gel de sílica com hexano/éster etílico de ácido acético =1:1 e cristaliza-se a partir de pouca quantidade de éter de petróleo; rendimento: 56%; ponto de fusão: 66-68°C;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,80 (t, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,46 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 6,91(sbr, 1H); 7,15-7,58 (m, 7H); MS:343 ( $M^+$ ), 342, 300, 276, 249, 205, 178, 152.

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) 2-fenoxi-4-trifluorometil-benzaldeído

Preparação análoga ao exemplo 8, a partir de 2-fluoro-4-trifluorometil-benzaldeído e fenol. Rendimento: 78%, cristais claros, cristalizados a partir de hexano; ponto de fusão: 57-59°C; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,71$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,08-7,50 (m, 7H); 8,05 (d, 1H); 10,60 (s, 1H).

MS: 266/265 ( $\text{M}^+$ ), 217,188.

b) Ácido 3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico

Uma mistura de 10,0 g (37,59 mMol) de 2-fenoxi-4-trifluorometil-benzaldeído, 10,09 g (56,40 mMol) de ácido hipúrico e 3,70 g (45,10 mMol) de acetato de sódio em 38 ml de anidrido acético é aquecida a 85° C, durante 80 minutos, depois arrefecida para 32 °C, misturada com 19 ml de água e aquecida a 65°C, durante 30 minutos. Após o arrefecimento para cerca de 5°C, adicionam-se gota a gota 19 ml de ácido sulfúrico concentrado e, em seguida, aquece-se durante 2 horas, sob refluxo (banho: 140°C). O precipitado castanho que se forma durante o arrefecimento é lavado com ácido acético a 50%. Da lavagem neutra com água e secagem obtêm-se 7,42 g (24,23 mMol) = 65% de ácido trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico sob a forma de cristais de cor bege; ponto de fusão: 180°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,2-7,65 (m, 8H); 8,09 (s, 1H).

c) (3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol

Preparação análoga ao exemplo 8f), a partir de ácido 3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico. O produto cristaliza a partir de éter



terc.-butilmetílico/hexano; rendimento: 75,2%, cristais brancos; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,31$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,76 (sbr, 1H); 4,72 (s, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,16-7,48 (m, 7H).

d) 10-bromometil-3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepina

Preparação análoga ao exemplo 8g), a partir de (3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol. O produto cristaliza a partir de hexano; rendimento: 92%, cristais brancos; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,70$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,55 (s, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,20-7,60 (m, 7H); MS: 356/354 ( $\text{M}^+$ ), 275, 249, 219, 206, 205, 178, 176.

Exemplo 10: Hidrocoloreto de N-(7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-7-cloro-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-propargilamina. Rendimento: 68%; cristais de cor bege; ponto de fusão: 189-195°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 2,96 (s, 3H); 3,49 (m(t), 1H); 4,15 (m(d), 2H); 4,60 (sbr, 1H); 7,20-7,65 (m, 8H); MS: 309 ( $\text{M}^+$ , base livre) 266, 244, 242, 241, 215, 205, 176, 163, 152.

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) 2-(3-cloro-fenoxi)benzaldeído

Preparação análoga ao exemplo 8a) a partir de 2-fluoro-benzaldeído

e 3-clorofenol. Rendimento: 69%; óleo amarelo após destilação por tubos esféricos (150-180°C, 0,001 Torr);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,92-7,38 (m, 6H); 7,55 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 10,48 (s, 1H).

b) Ácido 7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico

Preparação análoga ao exemplo 9b) a partir de 2-(3-cloro-fenoxi)-benzaldeído. Cristaliza a partir de éter terc.-butilmetílico/hexano. Rendimento: 25%; cristais amarelos claros; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,15$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,05-7,50 (m, 8H); 7,90 (s, 1H).

MS: 274/272 ( $\text{M}^+$ ).

c) (7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)metanol

Preparação análoga ao exemplo 8f) a partir de ácido 7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico. Rendimento: 94% sob a forma de óleo; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,38$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,72 (sbr, 1H); 4,67 (s, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,10-7,40 (m, 7H); MS: 260/258 ( $\text{M}^+$ ), 217/215.

d) 10-bromometil-7-cloro-dibenzo[b,f]oxepina

Preparação análoga ao exemplo 8g) a partir de (7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-il)-metanol. O produto cristaliza a partir de hexano. Rendimento: 56%; cristais quase brancos; ponto de fusão: 117-119°C; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV):  $R_f = 0,70$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,51 (s, 2H), 7,03 (s, 1H); 7,24-7,50 (m, 7H); MS: 324/322/320 ( $\text{M}^+$ , distribuição de isótopos Br-Cl), 243/241 (distribuição de isótopos Cl), 206/205, 178/176.

Exemplo 11: Hidrocloro de N-(8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-propargilamina. Rendimento: 35%; cristais brancos; ponto de fusão: desintegração > 60°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,33 (t, 1H); 2,42 (s, 3H); 3,48 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 6,80-6,90 (m, 2H); 7,05-7,32 (m, 6H).

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) Ácido 8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico

Preparação análoga ao exemplo 9b) a partir de 2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldeído. Cromatografia com gel de sílica (eluentes: éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1) e, em seguida, cristaliza-se a partir de éster etílico de ácido acético/hexano = 7:3; rendimento 19%, cristais de cor bege; ponto de fusão: 150°C; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV): R<sub>f</sub> = 0,58; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,80 (s, 3H), 6,92 (dd, 1H); 7,17-7,45 (m, 7H); 8,13 (s, 1H); MS: 268 (M<sup>+</sup>).

b) (8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)metanol

Preparação análoga ao exemplo 8f), a partir de ácido 8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico. Rendimento: 96% sob a forma de óleo castanho; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/hexano = 1:1; UV): R<sub>f</sub> = 0,31; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1,80 (sbr,

1H); 3,78 (s, 3H); 4,69 (s, 2H); 6,82-7,33 (m, 8H); MS: 254 ( $M^+$ ), 211, 182, 181, 168, 165, 153, 152.

c) 10-bromometil-8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepina

Preparação análoga ao exemplo 8g), a partir de (8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol). Produto cristaliza a partir de hexano/éter terc.-butil-metílico. Rendimento: 96%, cristais de cor castanha clara; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético; UV):  $R_f = 0,70$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz): 3,80 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,86-7,37 (m, 8H).

Exemplo 12: Hidrocloreto de N-(8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-propargilamina. Rendimento: 24%; cristais de cor bege; ponto de fusão: 135-145°C;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 200 MHz): 1,35 (s, 9H); 2,96 (s, 3H); 3,52 (t, 1H); 4,17 (d, 2H); 7,15-7,60 (m, 9H); EI-MS: 331 ( $M^+$ ), 264, 249, 237, 207.

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) 2-(4-terc.-butil-fenoxi)benzaldeído

Preparação análoga ao exemplo 8a), a partir de 2-fluoro-benzaldeído e 4-terc.-butilfenol. Rendimento: 77%; óleo amarelo, após destilação sob alto vácuo (93-100°C, 0,9 mbar); cromatografia de camada fina (KG; hexano/éter etílico de ácido acético = 1:1; UV):  $R_f = 0,65$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200

MHz):1,35 (s, 9H); 6,75-7,55 (m, 7H); 7,92 (dd, 1H); 10,50 (s, 1H); MS: 254 ( $M^+$ ), 239.

b) Ácido 8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico

Preparação análoga ao exemplo 9b), a partir de 2-(4-terc.-butil-fenoxi)-benzaldeído. Cristalizado a partir de hexano. Rendimento: 16%, cristais amarelos claros; ponto de fusão: 72°C; cromatografia de camada fina (KG; hexano/ éster etílico de ácido acético = 4:1; UV):  $R_f = 0,46$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):1,31 (s, 9H); 7,15-7,45 (m, 8H); 7,62 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); MS: 295 ( $M^+$ ), 279, 239.

c) (8-terc.-butil-dibenzo[f,b]oxepin-10-il)metanol

Preparação análoga ao exemplo 8f) a partir de ácido 8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico. Rendimento: 30%, sob a forma de óleo após cromatografia (gel de sílica; hexano/éster etílico de ácido acético = 9:1) e destilação por tubos esféricos (100°C, 0,3 mbar); cromatografia de camada fina (KG; hexano/ éster etílico de ácido acético = 9:1; UV):  $R_f = 0,11$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):1,30 (s, 9H); 1,72 (sbr, 1H); 4,75 (s, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,06-7,45 (m, 7H); MS: 280 ( $M^+$ ), 265, 237.

d) 10-bromometil-8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepina

Preparação análoga ao exemplo 8g) a partir de (8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol. Rendimento: 85%, óleo castanho; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético/ hexano =1:1; UV):  $R_f = 0,58$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):1,31 (s, 9H); 4,58 (s, 2H); 7,05-7,45 (m, 7H); 7,60 (d, 1H); MS: 344/342 ( $M^+$ ), 263.

Exemplo 13: Hidrocloreto de N-(6-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

Preparação análoga ao exemplo 2, a partir de 10-bromometil-6-bromo-dibenzo[b,f]oxepina e N-metil-propargilamina. Rendimento: 14%; cristais brancos; ponto de fusão: 188-190°C; <sup>1</sup>H-NMR (base livre) (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,28 (t, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,45 (d, 2H); 3,63 (s, 2H); 6,93-7,50 (m, 8H); MS: 310, 312 (M<sup>+</sup> + 1, base livre).

O material de partida pode, por exemplo, ser preparado da forma seguinte:

a) [2-(2-clorofenoxi)fenil]metanol

Preparação análoga ao exemplo 8b) a partir de ácido 2-(2-clorofenoxi)-benzóico destilado no alto vácuo. Rendimento: 53%, óleo amarelo; cromatografia de camada fina (KG; éster etílico de ácido acético): R<sub>f</sub>=0,74; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,60 (sbr, 1H); 4,78 (s, 2H); 6,70-7,50 (m, 8H). FD-MS: 234, 236 (M<sup>+</sup>).

b) [2-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-bromo-metano

Preparação análoga ao exemplo 8c) a partir de [2-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-metanol. Cristalizado a partir de hexano. Rendimento: 97%, óleo em bruto, ligeiramente acastanhado; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 4,68 (s, 2H); 6,70 (dd, 1H); 7,02-7,52 (m, 7H); cromatografia de camada fina (KG; hexano/éster etílico de ácido acético = 7:3, UV): R<sub>f</sub>=0,69.

c) [2-(2-cloro-fenoxi)-fenil]acetonitrilo

Preparação análoga ao exemplo 8d) a partir de [2-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-bromometano. Rendimento: 99%, óleo em bruto, castanho; cromatografia de camada fina (KG; hexano/éster etílico de ácido acético = 7:3, UV):  $R_f=0,52$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,90 (s, 2H); 6,65-7,53 (m, 8H); MS: 295 ( $\text{M}^+$ ), 279, 239.

d) Ácido 6-bromo-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico

Preparação análoga ao exemplo 8e) a partir de [2-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-acetonitrilo. Rendimento: 85%, cristais amarelos;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6,70-7,50 (m, 7H); 8,32 (dd, 1H).

e) (6-bromo-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)metanol

Preparação análoga ao exemplo 8f) a partir de ácido 6-bromo-dibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico. Rendimento: 99%, óleo em bruto, castanho; cromatografia de camada fina (KG; hexano/éster etílico de ácido acético = 7:3, UV):  $R_f=0,07$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3,54 (s, 2H); 6,70-7,49 (m, 8H).

f) 10-bromometil-6-bromo-dibenzo[b,f]oxepina

Preparação análoga ao exemplo 8g) a partir de (6-bromo-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-metanol. Rendimento: 8%, óleo laranja-acastanhado;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4,53 (s, 2H); 7,05-7,60 (m, 8H).

Exemplo 14:

Tal como descrito nos exemplos 1 a 13, também se pode preparar:

N-(1-fluoro-dibenzo[b,f]-oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;  
N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina, aliás 10-benzilaminometil-  
dibenzo[b,f]oxepina;  
N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina; e  
N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-propil-N-benzil-amina  
e os seus sais.

Exemplo 15:

Comprimidos, que contenham 50 mg de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina ou um sal desta, por exemplo, o hidrocloreto, podem ser preparados do modo seguinte.

Composição (10.000 comprimidos)

Substância activa	500,0 g
Lactose	500,0 g
Amido de batata	352,0 g
Gelatina	8,0 g
Talco	60,0 g
Estearato de magnésio	10,0 g
Dióxido de silício (finamente disperso)	20,0 g
Etanol	q.b.

A substância activa é misturada com a lactose e 292 g de amido de batata; a mistura é humedecida com uma solução etanólica da gelatina e granulada através de um peneiro. Após a secagem, mistura-se o resto do amido de batata, o estearato de magnésio, o talco e o dióxido de silício e comprime-se a



mistura, formando comprimidos, cada um com 145,0 mg de peso e 50,0 mg de teor de substância activa, os quais, se se desejar, podem ser providos de entalhes parciais com vista a um melhor ajustamento das dosagens.

Exemplo 16:

Uma solução aquosa de gelatina filtrada de forma asséptica com 20% de ciclodextrinas, na qualidade de agentes de dissolução, contendo 3 mg de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina ou um sal desta, por exemplo, o hidrocloreto, que, como substância activa, sendo aquecida com uma solução asséptica de gelatina, a qual contém fenol como conservante, é de tal maneira misturada em condições assépticas que, 1,0 ml de solução tem a seguinte composição:

Substância activa	3 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Água destilada com 20% de ciclo-dextrinas como agentes de dissolução	1,0 ml

Exemplo 17:

Para a preparação de uma substância seca asséptica para injecções, contendo 5 mg de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina ou um sal desta, por exemplo, o hidrocloreto, 5 mg de um dos compostos da fórmula I, na qualidade de substância activa, mencionados nos exemplos precedentes, são dissolvidos em 1 ml de uma solução aquosa com 20 mg de manitol e 20% de ciclodextrinas como agentes de dissolução. A solução é filtrada de forma asséptica, introduzida numa ampola de 2 ml, refrigerada e liofilizada.

Antes de ser utilizado, o liofilizado é dissolvido em 1 ml de água destilada ou 1 ml de solução de soro fisiológico. A solução é aplicada por via intramuscular ou intravenosa. Esta formulação também pode ser introduzida em ampolas injectáveis de câmara dupla.

Exemplo 18:

10.000 comprimidos revestidos, contendo 100 mg de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina ou um sal desta, por exemplo, o hidrocloreto, podem ser preparados do modo seguinte:

Substância activa	1.000 g
Amido de milho	680 g
Ácido silícico coloidal	200 g
Estearato de magnésio	20 g
Ácido esteárico	50 g
Carboximetilamido de sódio	250 g
Água	q.b.

Uma mistura de um dos compostos da fórmula I, na qualidade de substância activa, mencionados nos exemplos precedentes, 50 g de amido de milho e do ácido silícico coloidal é, com uma pasta de amido, constituída por 250 g de amido de milho e 2,2 kg de água desmineralizada, transformada numa massa húmida. Esta é forçada através de um peneiro com 3 mm de largura de malha e seca durante 30 minutos, a 45°C, num secador de leito fluidizado. O granulado seco é passado através de um peneiro com 1 mm de largura de malha, misturado com uma mistura previamente peneirada (peneiro de 1 mm) de 330 g de amido de milho, estearato de magnésio, ácido esteárico e carboximetilamido de sódio e, por fim, comprimido, formando comprimidos ligeiramente abaulados.

Exemplo 19:

Tal como descrito nos exemplos 15 a 18, podem também produzir-se preparados farmacêuticos que contenham um outro composto, conforme um dos exemplos 1 a 14, ou um sal destes.

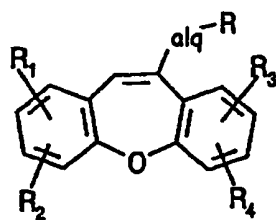
Lisboa, 3 de Outubro de 2001

*Alberto Canelas*

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA

**REIVINDICAÇÕES**

1. 10-amino-alifatil-dibenzo[b,f]oxepinas da fórmula



(I),

em que

alq significa metileno,

R representa amino, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, e/ou trifluorometilo, representa N-fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou representa C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenilamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinilamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino substituídos por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, e/ou trifluorometilo, e

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, independentes uns dos outros representam hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, ou trifluorometilo

e os seus sais.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que

alq é metileno,

R representa C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenilamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinilamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino ou N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, e

R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>, independentes um do outro, significam hidrogénio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

alcoxi, halogénio ou trifluorometilo e R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio e os seus sais.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que alq é metileno,

R representa C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenilamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinilamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcenil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alcinil-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino ou representa fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil-amino não substituído ou substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, halogénio com número atómico até 35, inclusive, e/ou trifluorometilo, como benzilamino ou fenetilamino,

e R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio,

e os seus sais.

4. N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;

N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;

N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-prop-2-inil-amina;

N-alil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina;

N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;

N-(1-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-metil-N-prop-2-inil-N-(3-trifluorometil-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-amina;

N-(7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-(8-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-(8-terc.-butil-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-(6-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-(1-fluoro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina;

N-benzil-N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-amina;

N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-propil-N-benzil-amina;

N-(7-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amina

ou um sal destes.

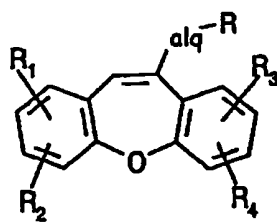
5. N-(dibenzo[b,f]-oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-  
amina ou um sal do mesmo.

6. Um composto de acordo com uma das reivindicações 1 ou 5  
ou um sal do mesmo, utilizável de um ponto de vista farmacêutico, para trata-  
mento terapêutico do corpo humano ou de animais.

7. Utilização de um composto, de acordo com uma das  
reivindicações 1 a 5, ou de um sal do mesmo, utilizável de um ponto de vista  
farmacêutico, para preparação de um medicamento para tratamento de doenças  
neurodegenerativas.

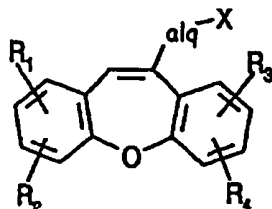
8. Preparados farmacêuticos, contendo um composto, de acor-  
do com uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal do mesmo, utilizável de um  
ponto de vista farmacêutico, além dos habituais agentes auxiliares e excipientes  
farmacêuticos.

9. Processo para preparação de compostos da fórmula I



(I),

em que alq, R e R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> estão definidos como na reivindicação 1,  
e dos seus sais, caracterizado pelo facto de se condensar um composto da fórmu-  
la II



(II)

com um composto da fórmula III

Y-R

(III),

em que um dos radicais X e Y significa hidroxí esterificado susceptível de reacção e o outro eventualmente significa amino protegido temporariamente e R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> têm os significados atrás mencionados, e se remover de novo o grupo de protecção de amino introduzido temporariamente e, se se desejar, se transformar um composto, que pode ser obtido de acordo com o invento, num outro composto da fórmula I; se separar uma mistura de isómeros, que pode ser obtida de acordo com o invento, nos componentes e se isola o isómero pretendido, e/ou se converter um sal, que pode ser obtido de acordo com o invento, no composto livre, ou se converter um composto livre, que pode ser obtido de acordo com o invento, num sal.

Lisboa, 3 de Outubro de 2000

*Alberto Canelas*

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA