



A. H. ROBINS COMPANY

"PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 3-FENOXI-1-AZETIDINACARBOXAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

Fundamento da Invenção

1. Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a um processo de preparação de novas 3-fenoxi-1-azetidina-carboxamidas que apresentam actividade anticonvulsivante em animais e são eficazes no tratamento da epilepsia no homem.

2. Descrição dos conhecimentos anteriores

As N-alquil(inferior)-3-fenoxi-1-azetidina-carboxamidas encontram-se descritas na patente de invenção norte-americana nº 4.226.361 como possuindo actividade anticonvulsivante e utilidade no tratamento da epilepsia.

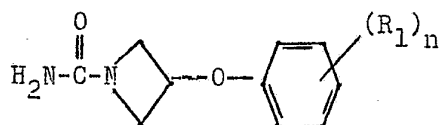
Os compostos de acordo com a presente invenção foram encontrados como metabólitos na corrente sanguínea de animais tratados com os análogos N-alquilo inferior anteriores e verificou-se que apresentam maior longevidade na corrente sanguínea e um efeito anticonvulsivante mais persistente do que os análogos N-alquilo inferior correspondentes.

Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção são isentos de efeitos secundários relaxantes musculares em dose antidepressora eficaz em comparação com os análogos N-alquilo inferior que apresentam actividade relaxante muscular em dose anticonvulsivante eficaz.



Objectivos e Sumário da Invenção

As 3-fenoxi-1-azetidincarboxamidas de acordo com a presente invenção têm a fórmula geral



I

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, acetilo ou aminocarbonilo; e

n representa um número inteiro desde 1 a 3 inclusive, podendo os símbolos R_1 representar átomos ou grupos iguais ou diferentes.

Na definição pormenorizada dos símbolos da fórmula geral I e onde quer que apareçam na presente memória descritiva e nas reivindicações, as expressões mencionadas têm o significado seguinte.

A expressão "alquilo inferior" compreende radicais hidrocarbonados de cadeia linear ou ramificada tendo até oito átomos de carbono inclusive como, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciário, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo e similares.

A expressão "alcoxi inferior" corresponde à fórmula geral -O-alquilo inferior.

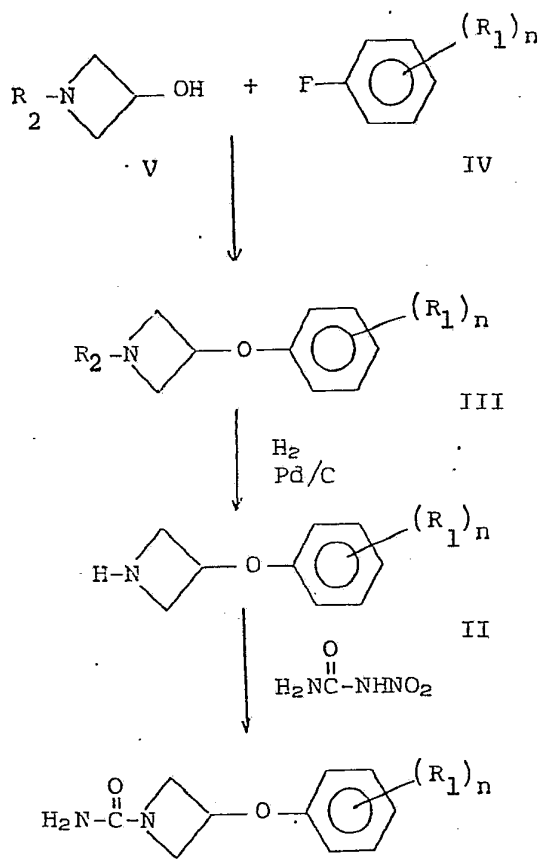
Os compostos de fórmula geral I são úteis devido à sua acção farmacológica sobre o sistema nervoso central.

A técnica de ensaio dos compostos para avaliação da sua actividade anticonvulsivante e comparação com os compostos já conhecidos antes, tem como fundamento, as técnicas de avaliação publicadas por Swinyard, E. A. em "EPILEPSIA" 10, 107-119 (1969) e em "J. PHARMAC. EXPTL. THERAP." 106, 319-330 (1952) como se explica mais



pormenorizadamente adiante. As observações da actividade relaxante muscular dos compostos foram feitas no início do ensaio antes da administração do convulsivante.

A sequência reaccional na preparação de compostos de fórmula geral I está indicada no esquema reaccional 1. A preparação de alguns dos compostos de fórmula geral II está também descrita no pedido de patente da invenção norte-americana Nº de Série 312.046, apresentado em 16 de Outubro de 1931. Os compostos de fórmula geral III na qual o símbolo R_2 representa um grupo α -metilbenzilo ou difenilmetilo, são preparados mediante reacção de compostos de fórmulas gerais IV e V a uma temperatura que pode ir até cerca de 80-100°C, durante 2 a 5 horas, em dimetilformamida. Os compostos de fórmula geral II são preparados mediante hidrogenólise de compostos de fórmula geral III, habitualmente no seio de um álcool inferior como dissolvente, de preferência etanol. A velocidade da hidrogenólise depende um tanto do tempo e da temperatura, diminuindo geralmente uma temperatura mais alta o tempo necessário para uma hidrogenólise completa. Os tempos típicos estão compreendidos entre cerca de 3 horas e cerca de 24 horas, e temperaturas compreendidas entre 50 e 90°C.



R_2 = α -metilbenzilo ou difenilmetilo.

R_1 = hidrogénio, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, acetilo ou aminocarbonilo.

n representa um número inteiro desde 1 a 3, podendo o símbolo R_1 representar átomos ou grupos iguais ou diferentes.

Na fase final, faz-se reagir um composto de fórmula geral II com nitroureia em solução para se obter convenientemente um composto de fórmula geral I, por exemplo, em uma mistura de etanol e cloreto de metileno ou acetona à temperatura ambiente, habitualmen-



te até que a análise indique que ocorreu uma reacção substancial. O produto obtido é isolado mediante evaporação do dissolvente da reacção, distribuição entre água e um dissolvente orgânico do produto, evaporação da camada de dissolvente orgânica e recristalização.

Quando os compostos de fórmula geral II ou III são isolados sob a forma de sais de adição de ácido no processo de síntese e se pretende obter a base livre, distribui-se os sais entre uma solução aquosa alcalina diluída e um dissolvente orgânico apropriado para a base livre e isola-se depois a base livre secando e evaporando o dissolvente orgânico.

As preparações 1 a 13 ilustram a síntese de compostos de fórmula geral II e dos seus precursores e os exemplos ilustram a conversão final em compostos de fórmula geral I. Tornar-se-á evidente para os entendidos na matéria que podem ser introduzidas modificações sem que tal signifique um afastamento do objectivo e da intenção da descoberta.

Preparação 1

Oxalato de 3-(3-clorofenoxi)-1-(α -metilbenzil)-azetidina

Distribui-se 393 g (1,3 mole) de maleato de 1-(α -metilbenzil)-3-hidroxi-azetidina entre uma solução aquosa diluída de hidróxido de potássio e benzeno. Concentra-se a solução benzénica anidra separada, dissolve-se o óleo residual em 250 ml de dimetilformamida e adiciona-se a solução resultante, gota a gota, a uma suspensão agitada de 53 g (1,1 mole) de hidreto de sódio a 50% em 750 ml de dimetilformamida a 20°C. Aquece-se a mistura a 90°C durante 1 hora e adiciona-se depois, gota a gota, a 90°C, 130,5 g (1 mole) de 3-clorofluorobenzeno. Aquece-se a mistura a refluxo durante 3 horas; arrefece-se e distribui-se entre éter isopropílico e solução diluída de



hidróxido de sódio. Seca-se a solução em éter isopropílico, concentra-se e adiciona-se o resíduo a 1200 ml de isopropanol contendo 90 g (1 mole) de ácido oxálico. Após recristalização em etanol, obtém-se 263 g (rendimento: 69 %) do oxalato; P. F. 141-144°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{19}H_{20}ClON_5$:	60,40	5,34	3,71
Encontrado:	60,19	5,55	3,60

Preparação 2

1-(α -Metilbenzil)-3-(4-trifluorometilfenoxi)-azetidina

Distribui-se 78,6 g (0,20 mole) de maleato de 1-(α -metilbenzil)-3-hidroxi-azetidina entre benzeno e solução diluída de hidróxido de sódio, seca-se a camada benzénica, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 100 ml de dimetilformamida anidra e adiciona-se a solução, gota a gota, rapidamente, a uma suspensão agitada de 10,1 g (0,22 mole) de hidreto de sódio (a 50 % em óleo mineral) em 150 ml de dimetilformamida anidra a 90°C. Aquece-se a solução a 90°C durante uma hora e trata-se depois, gota a gota, com 32,0 g (0,20 mole) de 4-trifluorometilfluorobenzeno. Aquece-se a solução a refluxo durante 3 horas. Distribui-se a solução arrefecida entre água e éter isopropílico e extrai-se a camada etérea com ácido clorídrico diluído. Alcaliniza-se a camada aquosa ácida com uma solução concentrada de hidróxido de sódio e gelo e extrai-se com éter isopropílico. Concentra-se a camada etérea e destila-se o resíduo a 150-160°C/0,2 mm Hg, obtendo-se 25,6 g de produto.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{18}H_{18}F_3ON$:	67,28	5,65	4,36
Encontrado:	67,27	5,84	4,34



As preparações 3 a 7 são efectuadas de acordo com as técnicas descritas em pormenor nas Preparações 1 e 2, mediante reacção de 1-(α -metilbenzil)-3-azetidinol com o fluorobenzeno apropriadamente substituído. As constantes físicas estão indicadas no quadro 1.

Quadro 1

$C_6H_5(CH_3)CH-N$ (azetidine ring) -O- (benzene ring with R substituent)

Preparação	R	F. F. (P. E.) °C	Sal
3	2-CO NH_2	143-152	-
4	4-CN	65-68	-
5	3-CF $_3$	150-153	(COOH) $_2$
6	2-CF $_3$	162-163	(COOH) $_2$
7	3-CN	¹ (185-190)	-

¹A 0,2 mm Hg.

Os resultados analíticos das Preparações 3 a 7 estão indicados no quadro 2.

Quadro 2

Prepara ção	Fórmula Empírica	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
3	$C_{18}H_{20}N_2O_2$	72,95	6,80	9,45	72,56	6,78	9,32
4	$C_{18}H_{18}N_2O$	77,67	6,52	10,06	77,61	6,53	10,01
5	$C_{20}H_{20}F_3NO_5$	58,39	4,90	3,41	57,99	4,97	3,39
6	$C_{20}H_{20}F_3NO_5$	58,39	4,90	3,41	58,15	4,89	3,37
7	$C_{18}H_{18}N_2O$	77,67	6,52	10,06	77,32	6,54	9,87

Preparação 8Oxalato de 3- γ -1-(α -metilbenzil)-3-azetidinoxil γ -benzamida

Trata-se 50,0 g (0,18 mole) de 3- γ -1-(α -metilbenzil)-3-azetidinoxil γ -benzonitrilo em 500 ml de butanol terc., com 50,0 g de hidróxido de potássio em pó fino. Agita-se a mistura a refluxo durante 30 minutos. Adiciona-se água e gelo à mistura reaccional, separa-se a camada orgânica e seca-se sobre sulfato de sódio. Concentra-se a solução filtrada anidra sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em metanol, trata-se com um equivalente de ácido oxálico e recristaliza-se o oxalato em etanol, obtendo-se 11,4 g (rendimento: 16 %) de produto; P. F. 145°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{20}H_{22}O_6N_2$:	62,17	5,74	7,25
Encontrado:	62,17	5,80	7,20.



Preparação 9

4-[1-(α -Metilbenzil)-3-azetidinoxil]-7-benzamida

A 45,0 g (0,16 mole) de 4-[1-(α -metilbenzil)-3-azetidinoxil]-7-benzonitrilo em 500 ml de butanol terc., adiciona-se 45,0 g de hidróxido de potássio em pó fino. Agita-se a mistura e aquece-se a refluxo durante 30 minutos. Junta-se água e gelo separando-se um produto sólido branco espesso. Recristalizando este produto sólido em tolueno, obtém-se 30,0 g (rendimento: 63 %) de produto de P. F. 174-178°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{18}H_{20}O_2N_2$:	72,05	6,90	9,45
Encontrado:	73,06	6,79	9,44

Preparação 10

1- Difenilmetil-3-fenoxiazetidina

A uma suspensão agitada de 3,6 g (0,22 mole) de amida de sódio em 100 ml de tolueno anidro, adiciona-se 18,2 g (0,2 mole) de fenol em 50 ml de tolueno anidro. Após agitação durante 2 horas a 60°C, eleva-se a temperatura do recipiente até 80°C e adiciona-se, gota a gota, uma solução de 63,4 g (0,2 mole) de 1-difenilmetil-3-metil-sulfoniloxiazetidina em 200 ml de tolueno anidro. Após mais 2 horas a 80°C, trata-se a mistura arrefecida com água, extrai-se a camada toluénica com uma solução diluída de hidróxido de sódio, seca-se e concentra-se sob pressão reduzida. Cristaliza-se o resíduo duas vezes em água/isopropanol. A base livre funde a 83-85°C.



Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{22}H_{21}ON$:	83,78	6,71	4,44
Encontrado:	83,69	6,81	4,41

Preparação 11Metano-sulfonato de 3-(fenoxi)-azetidina

Trata-se 200 ml de uma solução de 7,8 g (0,025 mole) de 1-difenilmetil-3-fenoxiazetidina em etanol com hidróxido de paládio a 20 % sobre carvão e hidrogena-se durante 23 horas a cerca de 3,164 Kg/cm² (45 psi) e a 80°C. Filtra-se a mistura e concentra-se o filtrado. Dilui-se o resíduo até 30 ml com etanol e adiciona-se 2,5 g de ácido metano-sulfónico. Isola-se o metano-sulfonato e recristaliza-se em etanol, obtendo-se 2,3 g (rendimento: 37,5 %) do sal que funde a 128-130°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{10}H_{15}O_4NS$:	48,97	6,16	5,71
Encontrado:	48,40	6,19	5,63

Também se pode preparar este composto mediante hidrogenólise de 1-(α -metilbenzil)-3-(3-clorofenoxi)-azetidina em isopropanol utilizando o mesmo tipo de catalisador e as mesmas condições.

Preparação 12Oxalato de 3- γ -(trifluorometil)-fenoxi- γ -azetidina

A 24,0 g (0,075 mole) de 3- γ -(trifluorometil)-fenoxi- γ -1-(α -metilbenzil)-azetidina em 150 ml de etanol, adiciona-se 0,5 g de hidróxido de paládio a 20 % sobre carvão e hidrogena-se a



mistura durante 5 horas a 30°C e a 3,164 Kg/cm² (45 psi). Arrefece-se a mistura, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em etanol e trata-se com ácido oxálico. Recristaliza-se o oxalato três vezes em etanol, obtendo-se 3,0 g (rendimento: 13 %) do sal de P. F. 176-173°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para C ₁₂ H ₁₂ F ₃ O ₃ N:	46,91	3,94	4,56
Encontrado:	47,07	3,96	4,59

Os compostos, nas Preparações 13 a 17, são preparados de acordo com a técnica descrita em pormenor nas Preparações 11 e 12, mediante hidrogenólise do radical α -metil-benzilo ligado ao átomo de azoto da azetidina. As constantes físicas estão indicadas no Quadro 3.

Quadro 3

N1CCOC1c2ccc(R)cc2

Preparação	R	P. F. °C.	Sal
13	2-CO ₂ H	173-175	CH ₃ SO ₃ H
14	3-CF ₃	123-125	¹ C ₆ H ₁₁ NHCC ₃ F ₃
15	2-CF ₃	154-156	HCl
16	3-CO ₂ H	160-163	-
17	4-CO ₂ H	187-188	(COOH) ₂

¹N-ciclohexil-sulfamato.

Os resultados analíticos das Preparações 13 a 17 estão indicados no Quadro 4.



Quadro 4

Resultados analíticos relativos às preparação 13 a 17							
Prepara- ção	Fórmula Empírica	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
13	$C_{11}H_{16}N_2O_5S$	45,42	5,59	9,72	45,48	5,65	9,45
14	$C_{16}H_{23}F_3N_2O_4S$	48,48	5,85	7,07	48,03	5,94	6,97
15	$C_{10}H_{11}ClF_3NO$	47,35	4,37	5,52	47,12	4,32	5,45
16	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	62,49	6,29	14,57	62,06	6,13	13,98
17	$C_{12}H_{14}N_2O_6$	51,07	5,00	9,93	51,39	5,22	9,56

Preparação 18

Quando, na técnica descrita na Preparação 2, se substitui a 3- β -4-(trifluorometil)-fenoxi β -1-(α -metilbenzil)-azetidina pelos seguintes compostos:

3- β -4-(metil)-fenoxi β -1-(α -metilbenzil)-azetidina,
 3- β -4-(metoxi)-fenoxi β -1-(α -metilbenzil)-azetidina,
 3- β -3,5-(dimetoxi) β -1-(α -metilbenzil)-azetidina,
 3- β -3-(fluoro)-fenoxi β -1-(α -metilbenzil)-azetidina, e
 3- β -4-(acetil)-fenoxi β -1-(α -metilbenzil)-azetidina,

obtem-se, respectivamente:

oxalato de 3- β -4-(metil)-fenoxi β -azetidina,
 oxalato de 3- β -4-(metoxi)-fenoxi β -azetidina,
 oxalato de 3- β -3,5-(dimetoxi)-fenoxi β -azetidina,
 oxalato de 3- β -3-(fluoro)-fenoxi β -azetidina e
 oxalato de 3- β -4-(acetil)-fenoxi β -azetidina.

Exemplo 13- \angle 3-(Trifluorometil)-fenoxi γ -1-azetidina-carboxamida

A uma solução de 2,2 g (0,01 mole) de 3- \angle 3-(trifluorometil)-fenoxi γ -azetidina em 45 ml de cloreto de metileno e 45 ml de etanol absoluto, adiciona-se 7 g (0,066 mole) de nitroureia e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtra-se a mistura. Evapora-se o filtrado até à secura e distribui-se o resíduo entre 75 ml de cloreto de metileno e 75 ml de água. Extrai-se a camada aquosa três vezes com 50 ml de cloreto de metileno. Reune-se os extractos em cloreto de metileno e evapora-se até à secura. Trata-se o resíduo (lavado) com uma mistura de 1 ml de cloreto de metileno e 20 ml de tolueno e filtra-se. Recristaliza-se o precipitado em etanol/água, obtendo-se cristais de cor amarela-pálida. Mistura-se os cristais com 2 ml de cloreto de metileno e 20 ml de tolueno e aquece-se a mistura sobre um banho de vapor durante 2 horas. Guarda-se depois a mistura no frigorífico durante cerca de 72 horas e filtra-se, isolando-se 1,2 g do produto sob a forma de agulhas cristalinas brancas, de P. F. 151-152°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{11}H_{11}O_2N_2F_3$:	50,77	4,26	10,77
Encontrado:	50,72	4,25	10,74

Exemplo 23- \angle 3-(Trifluorometil)-fenoxi γ -1-azetidina-carboxamida

Agita-se durante 5 dias (5 dias não são necessários, mas convenientes), à temperatura ambiente, uma mistura de 30,6 g (0,141 mole) de 3- \angle 3-(trifluorometil)-fenoxi γ -azetidina e 42 g (0,31 mo



le) de nitroureia (80 %) em 500 ml de acetona. Filtra-se a mistura e concentra-se o filtrado no vazio. Distribui-se o resíduo entre 150 ml de água e 100 ml de acetato de etilo e separa-se as camadas. Lava-se a camada aquosa com 100 ml de acetato de etilo. Lava-se as camadas de acetato de etilo com 75 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 % e, em seguida, com 75 ml de água, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se no vazio. Cristaliza-se o óleo residual em etanol/acetato de etilo, isolando-se 22 g (rendimento: 60 %) substancialmente do composto do título. Após duas recristalizações em etanol, obtém-se 9,9 g de produto sólido cristalino branco, de P.F. 151-152°C.

Análise:

	C %	H %	N %
Calculado para $C_{11}H_{11}O_2N_2F_3$:	50,77	4,26	10,76
Encontrado:	50,90	4,29	10,71

Exemplo 3

Quando, na técnica descrita no exemplo 2, se substitui a 3-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-azetidina pelos seguintes compostos:

- 3-(fenoxi)-azetidina,
- 3-[4-(trifluorometil)-fenoxi]-azetidina,
- 3-[2-(trifluorometil)-fenoxi]-azetidina,
- 3-[4-(metil)-fenoxi]-azetidina,
- 3-[4-(metoxi)-fenoxi]-azetidina,
- 3-[3,5-(dimetoxi)-fenoxi]-azetidina,
- 3-[3-(fluoro)-fenoxi]-azetidina,
- 2-(3-azetidiniilo)-benzamida,
- 3-(3-azetidiniilo)-benzamida,
- 4-(3-azetidiniilo)-benzamida, e
- 3-[4-(acetil)-fenoxi]-azetidina,



obtem-se:

- 3-(fenoxi)-1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 4-(trifluorometil)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 2-(trifluorometil)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 4-(metil)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 3,5-(dimetoxi)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 3-(fluoro)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 2-(carboxamido)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 3-(carboxamido)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida,
- 3- ζ 4-(carboxamido)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida e
- 3- ζ 4-(aceto)-fenoxi ζ -1-azetidincarboxamida.

Farmacologia

Comparou-se a actividade anticonvulsivante do composto preparado pelo processo descrito no exemplo 1 e do análogo metilico da técnica anterior (patente de invenção norte-americana Nº.: 4.226.861, Exemplo 4), utilizando metrazole como convulsivante, pelo método de Swinyard (Ver citação anterior). Observou-se a actividade relaxante muscular pela maneira descrita por Irwin, S. "Science", 136, 123 (1962) (perda da postura) após administração dos compostos mas antes da administração do metrazole.

Distribuiu-se noventa e seis murganhos-fêmeas adultas, com o peso de 24 a 32 g, ao acaso, em grupos de dosagem, de acordo com o método de Steel, R. G. D. e Torrie, J. H. (1960) em "Principles and Procedures of Statistics", McGraw-Hill Book company, Inc., pág. 99-100, pág. 423-431. Identificou-se cada murganho com um código de cor na sua cauda. Administrou-se os compostos a ensaiar sob a forma de suspensões em 10 ml/kg de peso do corpo do murganho de solução aquosa de metilcelulose a 0,5 % dentro de 15 minutos depois da preparação da suspensão. Preparou-se



o metrazole (pentilenotetrazole) sob a forma de uma solução em soro fisiológico. Os murganhos não jejuaram antes do ensaio. Ensaiou-se oito murganhos para cada nível de dosagem.

Cada murganho recebeu uma dose da droga de ensaio na solução aquosa de metilcelulose a 0,5 % ou da testemunha (apenas solução aquosa de metilcelulose a 0,5 %). Observou-se a perda de postura meia hora depois da administração da droga de ensaio. Ver Quadro A. Administrou-se o metrazole (30 mg/Kg s.c.) em uma prega frouxa de pele na parte posterior do pescoço; isto é, meia hora depois de se ter administrado o material-testemunha. Faz-se as injeções com uma seringa de vidro para tuberculina, de 1 ml, com agulha hipodérmica de tamanho apropriado (calibre 27 para soluções; calibre 23 para suspensões). Todas as injeções foram dadas em um volume de 10 ml/Kg de peso de corpo do murganho. Manteve-se cada murganho em observação durante 30 minutos a seguir à injeção de Metrazole. Considerou-se como protecção a incapacidade dos animais para apresentarem um princípio de ataque (um único episódio de espasmos clónicos com pelo menos 5 segundos de duração). Os resultados anticonvulsivantes foram classificados em percentagem de protecção, isto é

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de murganhos protegidos}}{\text{N}^{\circ} \text{ de murganhos ensaiados}} \times 100. \text{ A } DE_{50} \text{ e (limites de confiança}$$

de 95 %) e a solução de potência foram determinadas mediante análise de probits em um computador de acordo com Finney, D. J. (1964) "Statistical Method in Biological Assay", 2ª Ed., Nova Iorque, Hafner Publishing Co. Os resultados estão indicados no quadro E. A análise estatística dos resultados não mostra qualquer diferença significativa na potência anticonvulsivante dos dois compostos. O composto preparado pelo processo descrito no exemplo 1 da presente invenção não produziu perda de postura com qual-



quer dose até 225 mg/kg, i.p. (embora se tenha observado fraqueza dos membros com esta dose) e, por isso, não tinha qualquer actividade relaxante muscular observável na dose anticonvulsivante eficaz ($DE_{50} = 99,2$). Estes resultados estão em contraste com o composto da técnica anterior que produziu uma perda substancial da postura (relaxamento muscular) na sua dose anticonvulsivante eficaz.

Quadro A

Actividade relaxante muscular em murganhos

Composto de ensaio (a)		Número com perda de postura	
(Suspensão em metilcelulose)		Número ensaiado (b)	
Nome	Dose, i.p. mg/kg		
Testemunha-Metilcelulose só zinha	nenhuma	0/24	
3- \angle 3-(Trifluorometil)-fenoxi]- -1-azetidina-carboxamida	45	0/3	
(Exemplo 1)	67	0/3	
	100	0/3	
	150	0/3	
	225	0/3-	(uma certa fraqueza nos membros)
Composto já conhecido -			
N-Metil-3-(3-trifluorometil-fe- noxi-1-azetidina-carboxamida	45	0/3	
(Exemplo 4 da patente de inven- ção norte-americana Nº 4.226.361	67	0/3	
	100	3/3	
	150	5/8	

Observações:

- Todos os murganhos foram injectados por via intraperitoneal; com 10 ml/kg de solução aquosa de metilcelulose a 0,5% em que o composto de ensaio é posto em suspensão se estiver presente
- Após 30 minutos.

Quadro B

Actividade anticonvulsivante em murganhos (b)

Composto de ensaio (a)	Dose, i.p. mg/kg	Número de animais protegidos	DE ₅₀ e (limites de con- fiança) mg/kg	Potência e 95% de limites de confiança
Suspensão em metilcelulose		Número de animais ensaiados		
Nome				
Testemunha-Metilcelulose sózinha	nenhuma	0/24	-	
3-(3-(Trifluorometil)-fenoxi)- -1-azetidina-carboxamida (Exemplo 1)	45 67 100 150 225	1/8 2/8 4/8 5/8 8/8	99,2 (66,7-147,5)	0,92 (0,62-1,38)
Composto já conhecido -				
N-Metil-3-(3-trifluorometil-fenoxi)- -1-azetidina-carboxamida (Exemplo 4 da patente de invenção norte-americana Nº 4.226.361)	45 67 100 150	1/8 2/8 3/8 8/8	90,9 (61,7-137,9)	1,00

Observações:

a) Todos os murganhos foram primeiramente injectados, por via intraperitoneal, com 10 ml/kg de uma solução aquosa de metilcelulose a 0,5% em que se põe o composto de ensaio em suspensão se estiver presente.

b) Administrou-se 80 mg/kg de peso de corpo de murganho de Metrazole em 10 ml de soro fisiológico, por via subcutânea, em uma prega frouxa de pele, na parte posterior do pescoço, meia hora depois da administração do composto de ensaio.





Formulação e administração

As 3-fenoxi-1-azetidina-carboxamidas farmacologicamente activas, preparadas pelo processo de acordo com a presente invenção, são eficazes no tratamento da epilepsia de "petit mal" e da epilepsia de "grand mal". Pode administrar-se quantidades eficazes destes compostos a um corpo animal vivo, por via oral, sob a forma de cápsulas, comprimidos ou elixires. Apenas é necessário que o ingrediente activo constitua uma quantidade eficaz, isto é, que se possa obter uma dosagem eficaz apropriada de acordo com a forma de dosagem utilizada. A dosagem individual exacta assim como as dosagens diárias serão, evidentemente, determinadas de acordo com os princípios médicos normais sob a direcção de um médico ou de um veterinário.

Em comparação com compostos anticonvulsivos conhecidos, as dosagens diárias deverão estar, de preferência, compreendidas entre cerca de 0,5 e 1,5 mg por quilograma de peso de corpo no tratamento da epilepsia de "petit mal" e entre cerca de 25 e 35 mg por quilograma de peso de corpo no tratamento da epilepsia de "grand mal". Quantidades muito pequenas dos compostos activos de acordo com a presente invenção, mesmo de apenas 0,1 mg, são eficazes quando se pretende uma terapia mínima. As dosagens unitárias são habitualmente de 5 mg ou mais e, de preferência, 25, 50 ou 100 mg por dose unitária. Os ingredientes activos de acordo com a invenção podem ser associados a outros agentes farmacologicamente activos como se indicou antes, ou com soluções-tampão, anti-ácidos ou similares, para administração e a proporção do agente activo na composição pode variar consideravelmente.

Cápsulas

Prepara-se cápsulas de 5 mg, 25 mg e 50 mg de ingrediente activo por cápsula; com quantidades maiores de ingrediente activo,



pode reduzir-se a quantidade de lactose.

<u>Mistura típica para encapsulação</u>	<u>Por cápsula , mg</u>
Ingrediente activo	5,0
Lactose	296,7
Amido	129,0
Estearato de magnésio	4,3
Total	435,0 mg

Misturar uniformemente o ingrediente activo com a lactose, o amido e o estearato de magnésio e introduzir a mistura em cápsulas.

Outras formulações de cápsulas contêm, de preferência, uma dose maior de ingrediente activo e são as seguintes:

<u>Ingredientes</u>	<u>100 mg. por Cápsula</u>	<u>250 mg. por Cápsula</u>	<u>500 mg. por Cápsula</u>
Ingrediente activo	100,0	250,0	500,0
Lactose	231,5	126,5	31,1
Amido	99,2	54,2	13,4
Estearato de magnésio	4,3	4,3	5,5
Total, mg.	435,0,	435,0,	550,0,

Comprimidos

Indica-se a seguir uma formulação típica para um comprimido com 5,0 mg de ingrediente activo. A formulação pode ser utilizada para outras concentrações de ingrediente activo mediante ajustamento do fosfato dicálcico.



<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido, mg</u>
(1) Ingrediente activo	5,0
(2) Amido de cereais	13,6
(3) Amido de cereais (pasta)	3,4
(4) Lactose	79,2
(5) Fosfato dicálcico	63,0
(6) Estearato de cálcio	0,9
	<hr/>
Total	170,1 mg

Misturar uniformemente 1, 2, 4 e 5. Preparar 3 sob a forma de uma pasta a 10 % em água. Granular a mistura com a pasta de amido e passar a massa húmida através de um peneiro número oito. Seca-se o granulado húmido e passa-se através de um peneiro número 12. Mistura-se os grânulos secos com estearato de cálcio e comprime-se a mistura.

Outras formulações de comprimidos contêm, de preferência, uma dosagem maior do ingrediente activo e são as seguintes:

Comprimido de 50 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido mg.</u>
Ingrediente activo	50,0
Lactose	90,0
Amido milho	20,0
Amido de cereais	38,0
Estearato de cálcio	2,0
	<hr/>
Total	200,0

Misturar uniformemente o ingrediente activo, a lactose, o amido milho e o amido de cereais. Granula-se a mistura utilizando

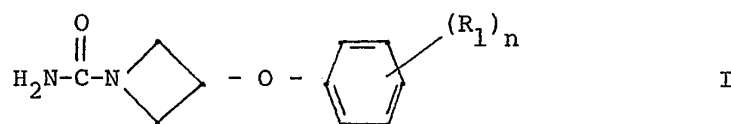


água como meio de granulação. Passa-se os grânulos húmidos através de um peneiro de oito malhas e seca-se, durante a noite, a uma temperatura de cerca de 60-71°C (140-160°F). Passa-se os grânulos secos através de um peneiro de dez malhas, mistura-se com uma quantidade apropriada de estearato de cálcio e converte-se depois esta mistura em comprimidos sobre uma prensa de comprimidos apropriada.



Reivindicações

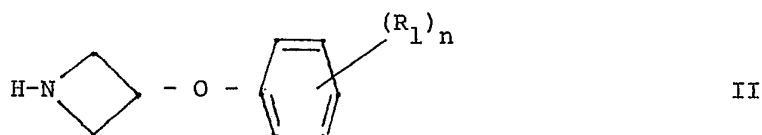
1.- Processo de preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, acetilo ou aminocarbonilo; e n representa um número inteiro desde 1 a 3 inclusive, podendo os símbolos R_1 representar átomos ou grupos iguais ou diferentes,

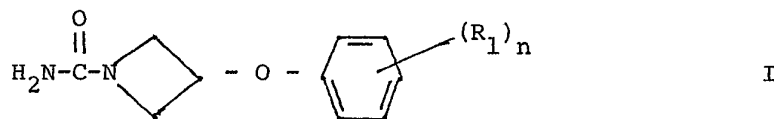
caracterizado pelo facto de se fazer reagir, com nitroureia, um composto de fórmula geral



na qual R_1 e n têm o significado definido antes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-1-azetidinacarboxamida, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, acetilo ou aminocarbonilo; e



n representa um número inteiro desde 1 a 3 inclusive, podendo os símbolos R_1 representar átomos ou grupos iguais ou diferentes, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, com um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se utilizar a 3-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-1-azetidinacarboxamida como ingrediente activo de fórmula geral I.

Lisboa, 18 de Agosto de 1983

O Agente Oficial da Propriedade Industrial