



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 664291 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

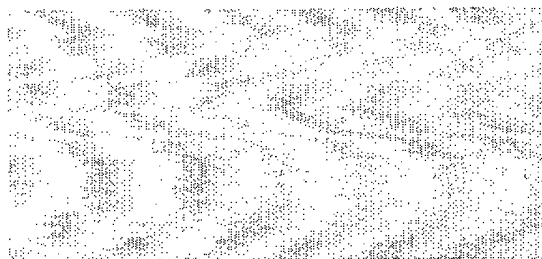
C07D401/12 A C07D401/14 B
C07D405/14 B C07D409/14 B
C07D413/14 B C07D417/14 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.10.01</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1992.10.05 JP 26635392</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.07.26</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.07.19</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> UBE INDUSTRIES LTD 12-32, 1-CHOME, NISHI-HONMACHI UBE-SHI, YAMAGUCHI-KEN JP</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> TOMIO KIMURA JP YOSHIKI KUROKI JP HIROSHI FUJIWARA JP SHIGE HARU ANPELI JP</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epigrafe:* COMPOSTO DE PIRIMIDINA

(57) *Resumo:*



664 291



DESCRIÇÃO

"COMPOSTO DE PIRIMIDINA"

ÁREA TÉCNICA

Esta invenção relaciona-se com um derivado de pirimidina que tem tanto uma excelente actividade inibidora selectiva de acetilcolinesterase como uma excelente actividade inibidora selectiva de monoamino oxidase do tipo A e é útil como um antidepressivo e como um agente para tratamento da demência senil, e com um seu sal.

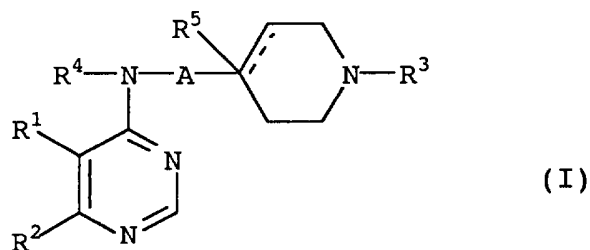
ESTADO DA TÉCNICA

Na demência senil, existe um défice de acetilcolina no cérebro e por esse motivo têm sido estudados agentes inibidores da acetilcolinesterase. Por exemplo, foi descrito um agente para o tratamento da demência, 1-benzil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]metilpiperidina, etc., na Publicação da Patente Japonesa Provisória Nº 79151/1989 e 1-benzil-4-[2-(4-pirrolidino-benzoíl)etil]piperidina, etc., na Publicação da Patente Japonesa Provisória Nº 173867/1991 (US 5,177,087). Contudo, a demência senil é geralmente acompanhada por sintomas tais como depressão, perda de vontade, etc. de tal forma que vários sintomas da demência senil não podem ser suficientemente melhorados apenas por um agente inibidor de acetilcolinesterase. Por outro lado, a depressão está relacionada com monoaminas (noradrenalina, serotonina), e como antidepressivo com actividade inibidora de monoamino oxidase de tipo A conhece-se, por exemplo, a 4-(4-cianoanilino)-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]-pirimidina descrita na Publicação da Patente Japonesa Provisória Nº 203072/1982 (US 4,450,162).

Os presentes inventores realizaram estudos durante muitos anos de forma a desenvolver um medicamento tendo com actividade inibidora de acetilcolinesterase como com actividade inibidora de monoamino oxidase de tipo A e melhorando portanto o efeito terapêutico como agente para o tratamento da demência senil, e consequentemente verificaram que um derivado de pirimidina com uma estrutura específica possui actividades inibidoras selectivas para ambas as enzimas, com o que realizaram a presente invenção.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um derivado de pirimidina representado pela fórmula (I):



em que R¹ e R² representa cada um um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo C₁-C₁₀ alquilo linear ou ramificado, um grupo C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado ou um grupo C₂-C₅ alcoxycarbonilo, ou R¹ e R² estão ligados entre si para formar um grupo C₃-C₆ alcileno linear ou ramificado, e o referido grupo alquilo e alcileno pode ser substituído por halogéneo, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado, C₃-C₄ alceniloxi, fenoxi ou naftoxi, benziloxi ou fenetiloxi ou um grupo C₁-C₁₀ aciloxi alifático;

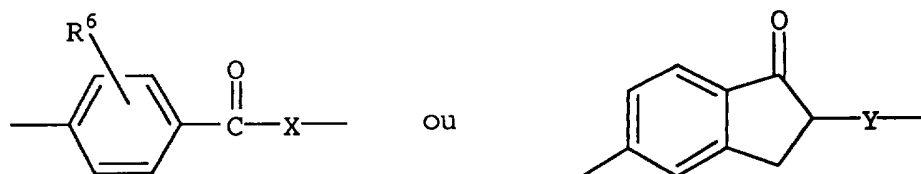
R³ representa um grupo aralquilo ou um heteroarilalquilo seleccionados do grupo que consiste em benzilo, fenetilo, sec-fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo e

difenilmetilo, ou tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, tienilbutilo, furilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-benzotiazolilmetilo, 2-benzoxazolilmetilo e 2-benzoimidazolilmetilo, e a referida unidade arilo do referido grupo aralquilo e a unidade heteroarilo do heteroarilaquilo pode ser substituída por halogéneo, amino, C₁-C₄ alcanoílamino, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo linear ou ramificado, C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado, benziloxi, fenetiloxi, naftilmetoxi, metilenodioxi, etilenodioxi, um grupo halogeno C₁-C₄ alquilo ou um grupo halogeno C₁-C₄ alcoxi;

R⁴ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁-C₁₀ acilo alifático;

R⁵ representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado;

A representa

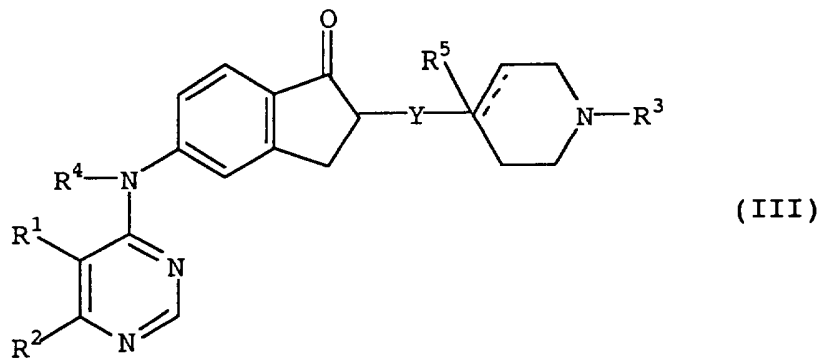
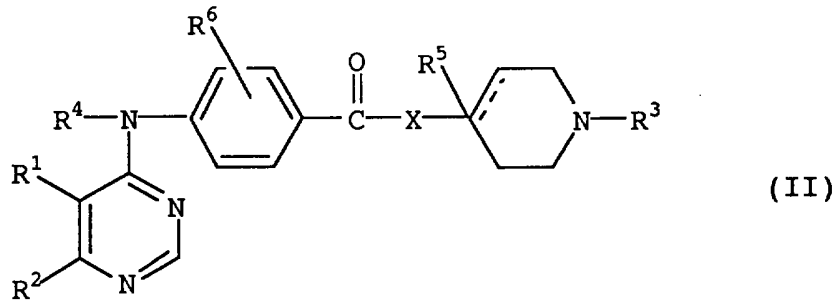


em que R⁶ representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C₁-C₄ alquilo linear ou ramificado ou C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado, X representa -CH=, -CH=CH-(CH₂)_p, -CH₂- ou -CH₂-CH₂-(CH₂)_p-, Y representa =CH-(CH₂)_p-, -CH₂-(CH₂)_p, uma ligação simples ou uma ligação dupla e p representa 0 ou 1.

Além disso, ---- representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e quando ==-- representa uma ligação dupla ou X

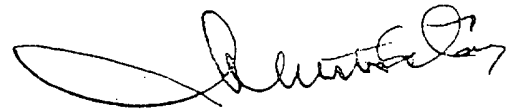
representa $-CH=$, ou Y representa uma ligação dupla, R^5 está ausente, ou um seu sal.

Os compostos representados pela fórmula (I) acima são genericamente classificados em compostos representados pela fórmulas (II) e (III) seguintes:



(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y e ---- têm os mesmos significados definidos acima)

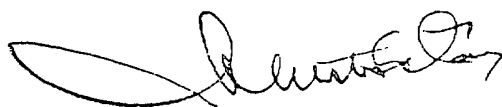
Como o átomo de halogéneo de R^1 e R^2 , pode referir-se flúor, cloro, bromo e iodo; como grupo alquilo, pode referir-se um grupo C_1 - C_{10} alquilo linear ou ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo; como grupo alcoxi inferior, pode referir-se um grupo C_1 - C_4 alcoxi inferior linear ou ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e t-butoxi; como grupo alcóxicarbonilo inferior, pode referir-se um grupo C_2 - C_5



alcoxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo e t-butoxicarbonilo; e como o grupo alcileno formado por ligação entre R^1 e R^2 , pode referir-se um grupo C_3-C_6 alcileno linear ou ramificado tal como trimetileno, 1-, 2- ou 3-metiltrimetileno, 1,2-dimetiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1,3-dimetiltrimetileno, tetrametileno, 1- ou 2-metiltetrametileno e 1,2-dimetiltetrametileno.

O grupo alquilo e o grupo alcileno acima referidos podem ter substituinte(s). Como o referido substituinte, pode referir-se um átomo de halogéneo tal como flúor, cloro, bromo e iodo; um grupo hidroxilo; um grupo C_1-C_4 alcoxi inferior linear ou ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e t-butoxi; um grupo C_3-C_4 alceniloxi inferior tal como aliloxi e 2-buteniloxi; um grupo ariloxi tal como fenoxi e naftoxi; um grupo aralquiloxi tal como benziloxi ou fenetiloxi; um grupo C_1-C_{10} aciloxi alifático tal como formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloíloxi, hexanoíloxi, heptanoíloxi, octanoíloxi, nonanoíloxi e decanoíloxi.

Como grupos R^1 e R^2 , são preferidos um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo C_1-C_7 alquilo linear ou ramificado, um grupo trimetileno, um grupo tetrametileno e um grupo 2,2-dimetiltrimetileno, e como o grupo tendo substituinte(s), são preferidos um grupo hidroximetilo, um grupo fluorometilo, um grupo clorometilo, um grupo bromometilo, um grupo metoximetilo, um grupo fenoximetilo, um grupo benziloximetilo, um grupo acetoximetilo, um grupo propioniloximetilo, um grupo benzoíloximetilo, um grupo 1- ou 2-hidroxiétilo, um grupo 1- ou 2-fluoroétilo, um grupo 1- ou 3-hidroxitrimetileno, um grupo 1- ou 3-fluorotrimetileno, um grupo 1- ou 3-clorotrimetileno, um grupo 1- ou 3-bromotrimetileno, um grupo 1- ou 3-



metoxitrimetileno, um grupo 1- ou 3-fenoxitrimetileno, um grupo 1- ou 3-acetoxitrimetileno, um grupo 1-3-dihidroxitrimetileno e um grupo 1,3-difluorotrimetileno.

Como grupos R^1 e R^2 , são particularmente preferidos um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, um grupo isopropilo, um grupo butilo, um grupo trimetileno, um grupo tetrametileno e um grupo 2,2-dimetiltrimetileno, e como o grupo tendo substituinte(s), são particularmente preferidos um grupo hidroximetilo, um grupo fluorometilo, um grupo metoximetilo, um grupo acetoximetilo, um grupo 1- ou 3-hidroxitrimetileno, um grupo 1- ou 3-fluorotrimetileno, um grupo 1- ou 3-metoxitrimetileno, um grupo 1- ou 3-acetoxitrimetileno e um grupo 1,3-difluorotrimetileno. É particularmente preferido que R^1 e R^2 formem em combinação um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno, ou um é um grupo C_{1-4} alquilo e o outro é um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro ou um grupo C_{1-4} alquilo, e mais preferido é um composto em que R^1 e R^2 formam em combinação um grupo trimetileno ou R^1 é um grupo C_{1-4} alquilo e R^2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo C_{1-4} alquilo.

Como o grupo aralquilo de R^3 , pode referir-se um grupo aril C_{1-4} alquilo tal como benzilo, fenetilo, sec-fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo e difenilmetilo; e como o grupo heteroarilalquilo, pode referir-se um grupo heteroaril C_{1-4} alquilo tal como tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, tienilbutilo, furilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-benzotiazolilmetilo, 2-benzoxazolilmetilo e 2-benzoimidazolilmetilo. A unidade arilo do referido grupo aralquilo e a unidade heteroarilo do heteroarilaquilo pode ter um substituinte(s), e como o referido substituinte, pode referir-se um átomo de halogéneo tal como flúor, cloro, bromo e iodo; um grupo C_{1-4} alquilo inferior linear ou ramificado tal como metilo, etilo,



propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo; um grupo C₁₋₄ alcoxi inferior linear ou ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e t-butoxi; um grupo aralquiloxi tal como benziloxi, fenetiloxi e naftilmetiloxi; um grupo alcilenodioxi tal como metilenodioxi e etilenodioxi, um grupo amino, um grupo C₁₋₄ alcanóilamino tal como formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino e isobutirilamino; um grupo nitro; um grupo ciano; um grupo hidroxilo; um grupo halogeno C₁₋₄ alquilo inferior tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo e 4-fluorobutilo; e um grupo halogeno C₁₋₄ alcoxi inferior tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-fluoropropoxi e 4-fluorobutoxi.

Como grupo R³, são preferidos um grupo benzilo, um grupo sec-fenetilo, um grupo fluorobenzilo, um grupo metoxibenzilo, um grupo etilenodioxibenzilo, um grupo hidroxibenzilo, um grupo clorobenzilo, um grupo metilbenzilo, um grupo trifluorometilbenzilo, um grupo aminobenzilo, um grupo acetilaminobenzilo, um grupo nitrobenzilo, um grupo cianobenzilo, um grupo difenilmetilo, um grupo di(4-fluorofenil)metilo, um grupo tienilmetilo, um grupo furilmetilo, um grupo piridilmetilo, um grupo metilpiridilmetilo e um grupo pirimidinilmetilo.

Como grupo R³, são particularmente preferidos um grupo benzilo, um grupo sec-fenetilo, um grupo 2-, 3- ou 4-fluorobenzilo, um grupo 2-, 3- ou 4-clorobenzilo, um grupo 2-, 3- ou 4-metoxibenzilo, um grupo 2-, 3- ou 4- cianobenzilo, um grupo 2-, 3- ou 4-nitrobenzilo, um grupo 2-tienilmetilo, um grupo 2-furilmetilo, um grupo 2-piridilmetilo e um grupo 6-metil-2-piridilmetilo.



Como o grupo acilo de R^4 , pode referir-se um grupo C_{1-10} acilo alifático tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo e decanoílo.

Como o grupo R^4 , são preferidos um átomo de hidrogénio, um grupo formilo, um grupo acetilo, um grupo propionilo, um grupo butirilo e um grupo pivaloílo, e são particularmente preferidos um átomo de hidrogénio e um grupo acetilo.

Como o grupo alcoxi inferior de R^5 , pode referir-se o mesmo grupo alcoxi inferior referido em R^1 e R^2 .

Como grupo de R^5 , são preferidos um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, um grupo metoxi e um grupo etoxi, e é particularmente preferido um átomo de hidrogénio.

Como átomo de halogéneo e grupo alcoxi inferior de R^6 , pode referir-se o mesmo átomo de halogéneo e grupo alcoxi inferior referidos para R^1 e R^2 ; e como o grupo alquilo inferior, pode referir-se um grupo C_{1-4} alquilo linear ou ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo e sec-butilo.

Como grupo de R^6 , são preferidos um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo metilo e um grupo metoxi, e são particularmente preferidos um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, um átomo de cloro e um grupo metoxi.

Como X na fórmula (II), são particularmente preferidos $-CH=$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ e $-CH=CH-$. Como Y na fórmula (III), são particularmente preferidos $-CH_2-$ e $=CH-$. O composto de fórmula (II) é preferido para atingir o objecto da presente invenção.

---- preferencialmente é uma ligação simples.



Os compostos de fórmula (I), de fórmula (II) e de fórmula (III) podem ser convertidos em sais, se necessário. Como um sal farmacologicamente aceitável, pode referir-se um sal de um ácido mineral tal cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato e fosfato; um sulfonato tal como metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e p-toluenossulfonato; oxalato, maleato, fumarato e tartarato, e um sal de adição de um ácido orgânico tal como citrato. Os compostos de fórmula (I), de fórmula (II) e de fórmula (III) ou os seus sais podem existir como hidratos.

Exemplos de compostos de fórmula (II) estão apresentados na Tabela 1 (Composto II), e exemplos do composto de fórmula (III) estão apresentados na Tabela 2 (Composto III), respectivamente.

Tabela 1 (Composto II)

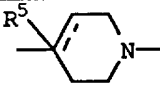

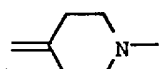
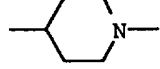
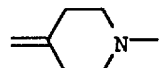
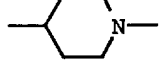
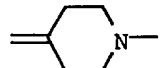

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH ₂ -		benzilo
2	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
3	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
4	"		"	"	-CH=		"
5	"		"	"	-CH=CH-		"
6	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
7	"		"	"	-CH ₂ -	"	4-fluorobenzilo
8	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
9	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
10	"		"	"	-CH=		"
11	"		"	"	-CH=CH-		"
12	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
13	"		"	"	-CH ₂ -	"	3-fluorobenzilo
14	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
15	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
16	"		"	"	-CH=		"
17	"		"	"	-CH=CH-		"
18	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"

Tabela 1 (continuação)

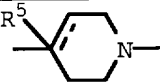
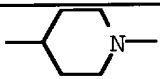
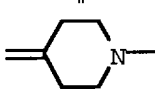
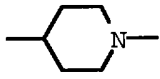
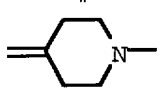
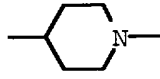
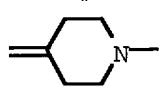
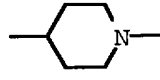
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH ₂ -		2-fluorobenzilo
20	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
21	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
22	"	"	"	"	-CH=		"
23	"	"	"	"	-CH=CH-		"
24	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
25	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-metoxibenzilo
26	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
27	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
28	"	"	"	"	-CH=		"
29	"	"	"	"	-CH=CH-		"
30	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
31	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	3-metoxibenzilo
32	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
33	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
34	"	"	"	"	-CH=		"
35	"	"	"	"	-CH=CH-		"
36	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
37	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	2-metoxibenzilo

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-(CH ₂) ₂ -		2-metoxibenzilo
39	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
40	"		"	"	-CH=		"
41	"		"	"	-CH=CH-		"
42	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
43	"		"	"	-CH ₂ -	"	4-hidroxibenzilo
44	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
45	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
46	"		"	"	-CH=		"
47	"		"	"	-CH=CH-		"
48	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
49	"		"	"	-CH ₂ -	"	4-clorobenzilo
50	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
51	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
52	"		"	"	-CH=		"
53	"		"	"	-CH=CH-		"
54	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
55	"		"	"	-CH ₂ -	"	3-clorobenzilo
56	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
57	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-(CH ₂) ₃ -		3-clorobenzilo
58	"	"	"	"	-CH=		"
59	"	"	"	"	-CH=CH-		"
60	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
61	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	2-clorobenzilo
62	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
63	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
64	"	"	"	"	-CH=		"
65	"	"	"	"	-CH=CH-		"
66	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
67	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-metilbenzilo
68	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
69	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
70	"	"	"	"	-CH=		"
71	"	"	"	"	-CH=CH-		"
72	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
73	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-nitrobenzilo
74	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
75	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"

Tabela 1 (continuação)

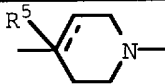
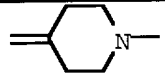
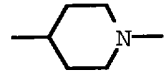
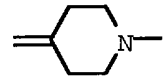
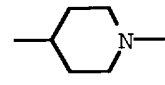
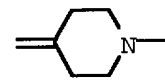
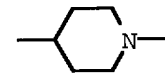
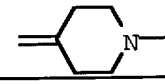
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
76	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH=		4-nitrobenzilo
77	"	"	"	"	-CH=CH-		"
78	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
79	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-trifluorometil- benzilo
80	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
81	"	"	"	"	-CH=		"
82	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -		"
83	"	"	"	"	-CH=CH-	"	"
84	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
85	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	sec-fenetilo
86	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
87	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
88	"	"	"	"	-CH=		"
89	"	"	"	"	-CH=CH-		"
90	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
91	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	difenilmetilo
92	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
93	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
94	"	"	"	"	-CH=		"

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
95	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH=CH-		difenilmetilo
96	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
97	"		"	"	-CH ₂ -	"	di(4-fluorofenil) metilo
98	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
99	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
100	"		"	"	-CH=		"
101	"		"	"	-CH=CH-		"
102	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
103	"		"	"	-CH ₂ -	"	2-tienilmetilo
104	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
105	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
106	"		"	"	-CH=		"
107	"		"	"	-CH=CH-		"
108	"		"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
109	"		"	"	-CH ₂ -	"	2-piridilmetilo
110	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
111	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
112	"		"	"	-CH=		"

Tabela 1 (continuação)

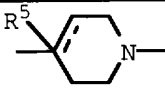

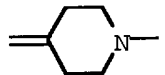
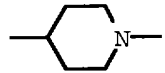
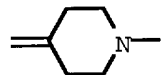
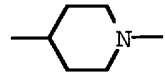
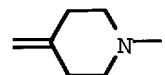
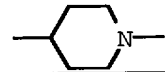
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH=CH-		2-piridilmetilo
114	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
115	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-piridilmetilo
116	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
117	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
118	"	"	"	"	-CH=		"
119	"	"	"	"	-CH=CH-		"
120	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
121	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	2-pirimidinil- metilo
122	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
123	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
124	"	"	"	"	-CH=		"
125	"	"	"	"	-CH=CH-		"
126	"	"	"	"	-CH=CHCH ₂ -	"	"
127	"	"	"	"	-CH ₂ -	"	4-pirimidinil- metilo
128	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
129	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	"	"
130	"	"	"	"	-CH=		"
131	"	"	"	"	-CH=CH-		"

Tabela 1 (continuação)


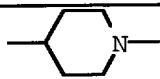
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
132	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-CH=CHCH ₂ -		4-pirimidinil- metilo
133	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	4-difluorometoxi- benzilo
134	"	"	"	"	"	"	3-difluorometoxi- benzilo
135	"	"	"	"	"	"	2-difluorometoxi- benzilo
136	H	H	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	benzilo
137	"	CH ₃	"	"	"	"	"
138	"	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"
139	"	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"
140	"	i-C ₃ H ₇	"	"	"	"	"
141	"	C ₄ H ₉	"	"	"	"	"
142	"	sec-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"
143	"	C ₆ H ₁₃	"	"	"	"	"
144	"	C ₈ H ₁₇	"	"	"	"	"
145	"	C ₁₀ H ₂₁	"	"	"	"	"
146	"	Cl	"	"	"	"	"
147	"	Br	"	"	"	"	"
148	"	OCH ₃	"	"	"	"	"
149	"	OC ₂ H ₅	"	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)



Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
150	CH ₃	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -		benzilo
151	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"	"
152	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"
153	i-C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"
154	C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
155	sec-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
156	i-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
157	C ₅ H ₁₁	"	"	"	"	"	"
158	C ₇ H ₁₅	"	"	"	"	"	"
159	C ₉ H ₁₉	"	"	"	"	"	"
160	Cl	"	"	"	"	"	"
161	Br	"	"	"	"	"	"
162	Cl	"	"	"	-CH=CH-	"	"
163	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
164	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	"	"	"	"	"	"
165	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	"	"	"	"	"	"
166	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	"	"	"	"	"	"
167	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-	"	"	"	"	"	"
168	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-	"	"	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)

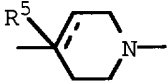

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
169	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₂ H ₅)-		H	H	-(CH ₂) ₂ -		benzilo
170	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₃ H ₇)-		"	"	"	"	"
171	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH=CH ₂)-		"	"	"	"	"
172	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ -C ₆ H ₅)-		"	"	"	"	"
173	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-		"	"	-CH=CH-	"	"
174	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOH)-		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
175	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	-CH=CH-	"	"
176	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
177	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₂ H ₅)-		"	"	"	"	"
178	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₃ H ₇)-		"	"	"	"	"
179	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₅ H ₁₁)-		"	"	"	"	"
180	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₉ H ₁₉)-		"	"	"	"	"
181	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₂ -C ₆ H ₅)-		"	"	"	"	"
182	-CH ₂ CH ₂ CH(OCO-C ₆ H ₅)-		"	"	"	"	"
183	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		"	"	"	"	"
184	-CH ₂ CH ₂ CH(Cl)-		"	"	"	"	"
185	-CH ₂ CH ₂ CH(Br)-		"	"	"	"	"
186	-CH ₂ CH ₂ C(F) ₂ -		"	"	"	"	"
187	-CH(Br)CH ₂ CH(Br)-		"	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)

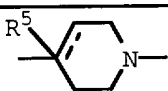
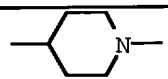
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
188	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		H	H	-CH=CH-		benzilo
189	CH ₃	H	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
190	"	Cl	"	"	"	"	"
191	"	Br	"	"	"	"	"
192	"	CH ₂ OH	"	"	"	"	"
193	"	CH ₂ OCH ₃	"	"	"	"	"
194	"	CH ₂ OCOCH ₃	"	"	"	"	"
195	"	CH ₂ F	"	"	"	"	"
196	"	CH ₂ Cl	"	"	"	"	"
197	C ₂ H ₅	H	"	"	"	"	2- pirimidinil- metilo
198	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		"	"	"	"	benzilo
199	CH ₃	CH ₃	"	"	-CH=CH-	"	"
200	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"
201	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		"	"	"	"	"
202	CH ₃	H	"	"	"	"	"
203	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"	"
204	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"
205	C ₂ H ₅	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
206	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
207	-CH ₂ CH ₂ CH(O-C ₆ H ₅)-		H	H	-(CH ₂) ₂ -		benzilo
208	-CH ₂ CH ₂ CH(O-1-C ₁₀ H ₇)-		"	"	"	"	"
209	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	-CH=CH-	"	3- piridilmetilo
210	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
211	"		"	"	-CH=CH-	"	2-metilbenzilo
212	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
213	"		"	"	-CH=CH-	"	3-metilbenzilo
214	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
215	"		"	"	-CH ₂ -		benzilo
216	"		"	"	"		"
217	"		"	"	"		"
218	"		"	"	-(CH ₂) ₂ -		4-cianobenzilo
219	CH ₃	H	"	"	-CH ₂ -	"	2- piridilmetilo
220	"	"	"	"	"	"	benzilo
221	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-COCH ₃	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
222	-COOC ₂ H ₅	H	H	"	"	"	"
223	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"
224	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	"	"	1-naftilmetilo
225	"		"	"	"	"	3-cianobenzilo

Tabela 1 (continuação)

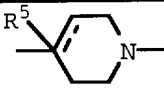
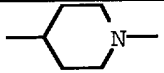
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
226	CH ₃	H	H	2-F	-CH ₂ -		benzilo
227	"	"	"	3-F	"	"	"
228	"	"	"	3-Cl	"	"	"
229	Cl	"	"	H	-(CH ₂) ₂ -	"	"
230	Br	"	"	"	"	"	"
231	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	"	"	"	3,4-metileno- dioxibenzilo
232	"	"	"	"	"	"	3-trifluoro- metilbenzilo
233	"	"	"	"	"	"	2,3-dimetoxi- benzilo
234	CH ₃	CH ₃	"	"	-CH ₂ -	"	benzilo
235	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	3,4-etileno- dioxibenzilo
236	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-	"	"	"	-CH ₂ -	"	benzilo
237	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-	"	"	"	"	"	"
238	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	6-metil-2- piridilmetilo
239	"	"	"	"	"	"	3-benziloxi- benzilo
240	NO ₂	OCH ₃	"	"	"	"	benzilo
241	NH ₂	Cl	"	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)

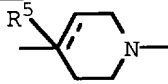
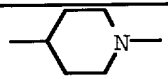
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
242	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	-(CH ₂) ₂ -		2-nitrobenzilo
243	"		"	"	"	"	3-nitrobenzilo
244	"		"	"	"	"	3-aminobenzilo
245	"		"	2-OCH ₃	-CH ₂ -	"	benzilo
246	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	"	"	"
247	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	2-Cl	"	"	"
248	CH ₃	H	"	H	-(CH ₂) ₂ -	"	2-piridilmetilo
249	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	"	"	2-acetilamino- benzilo
250	CH ₃	H	"	2-CH ₃	-CH ₂ -	"	benzilo
251	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
252	C ₂ H ₅	"	"	H	"	"	"
253	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"
254	i-C ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"
255	C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
256	sec-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
257	i-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"	"
258	CH ₃	"	"	"	"	"	2-tienilmetilo
259	"	"	"	"	"	"	3-tienilmetilo
260	"	"	"	"	"	"	2-furilmetilo

Tabela 1 (continuação)

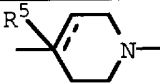
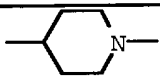
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
261	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -		3-furilmetilo
262	"	"	"	"	"	"	3-piridilmetilo
263	"	"	"	"	"	"	4-piridilmetilo
264	"	"	"	"	"	"	2-pirimidinil- metilo
265	"	"	"	"	"	"	4-pirimidinil- metilo
266	"	"	"	3-OCH ₃	"	"	benzilo
267	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	H	"	"	3-tienilmetilo
268	"	"	"	"	"	"	3-piridilmetilo
269	"	"	"	"	"	"	2-furilmetilo
270	"	"	"	"	"	"	3-furilmetilo
271	"	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	4-aminobenzilo
272	"	"	"	"	"	"	2-aminobenzilo
273	"	"	"	"	"	"	4-acetilamino- benzilo
274	"	"	"	"	"	"	3-acetilamino- benzilo
275	CH ₃	H	-COH	"	-CH ₂ -	"	benzilo
276	"	"	-COC ₂ H ₅	"	"	"	"
277	"	"	-COC ₃ H ₇	"	"	"	"

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
278	CH ₃	H	-COC ₄ H ₉	H	-CH ₂ -		benzilo
279	"	"	-COC ₆ H ₁₃	"	"	"	"
280	"	"	-COC ₈ H ₁₇	"	"	"	"
281	"	"	-COC ₁₀ H ₂₁	"	"	"	"
282	"	"	H	"	"		"
283	"	"	"	"	"		"
284	"	"	"	"	"		"
285	"	"	"	3-Br	"		"
286	"	"	"	3-C ₂ H ₅	"	"	"
287	"	"	"	3-C ₃ H ₇	"	"	"
288	"	"	"	3-OC ₂ H ₅	"	"	"
289	"	"	"	3-OC ₃ H ₇	"	"	"
290	"	"	"	3-OC ₄ H ₉	"	"	"
291	"	"	"	H	"	"	4-etoxibenzilo
292	"	"	"	"	"	"	4-butoxibenzilo
223	"	"	"	"	"	"	4-t-butilbenzilo
294	"	"	"	"	"	"	4-difluorometil- benzilo

Tabela 1 (continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
295	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -		4-(2-fluoro- etoxi)-benzilo
296	"	"	"	"	"	"	4- butirilamino- benzilo
297	H	OC ₃ H ₇	"	"	"	"	benzilo
298	"	OC ₄ H ₉	"	"	"	"	"
299	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	"	"	"	"	"	"
300	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅)-	"	"	"	"	"	"
301	CH ₃	H	"	"	"	"	fenetilo
302	"	"	"	"	"	"	difenilmetilo
303	C ₂ H ₅	"	"	3-OCH ₃	"	"	benzilo
304	"	"	"	3-F	"	"	"
305	"	"	"	3-Cl	"	"	"
306	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
307	"	"	"	H	"	"	2-tienilmetilo
308	C ₃ H ₇	"	"	3-OCH ₃	"	"	benzilo
309	"	"	"	3-F	"	"	"
310	"	"	"	3-Cl	"	"	"
311	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
312	"	"	"	H	"	"	2-tienilmetilo

Tabela 1 (continuação)

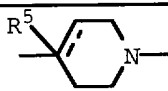
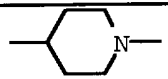
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	X		R ³
313	i-C ₃ H ₇	H	H	3-OCH ₃	-CH ₂ -		benzilo
314	"	"	"	3-F	"	"	"
315	"	"	"	3-Cl	"	"	"
316	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
317	CH ₃	"	"	H	"	"	3-fenilpropilo
318	"	"	"	3-OCH ₃	"	"	2-tienilmetilo
319	"	"	"	3-F	"	"	"
320	"	"	"	3-Cl	"	"	"
321	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
322	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	"	3-OCH ₃	"	"	"
323	"	"	"	3-F	"	"	"
324	"	"	"	3-Cl	"	"	"
325	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"
326	C ₂ H ₅	"	"	H	"	"	3-tienilmetilo
327	CH ₃	"	"	3-OCH ₃	"	"	"
328	"	"	"	3-F	"	"	"
329	"	"	"	3-Cl	"	"	"
330	"	"	"	3-CH ₃	"	"	"

Tabela 2 (Composto III)


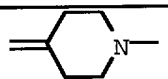
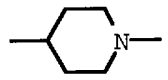
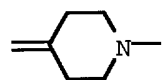
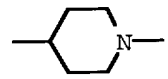
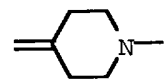
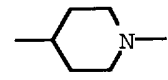
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		benzilo
2	"	"	"	ligação simples		"
3	"	"	"	=CH-	"	"
4	"	"	"	-CH ₂ -	"	"
5	"	"	"	=CHCH ₂ -	"	"
6	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
7	"	"	"	ligação dupla		4-fluorobenzilo
8	"	"	"	ligação simples		"
9	"	"	"	=CH-	"	"
10	"	"	"	-CH ₂ -	"	"
11	"	"	"	=CHCH ₂ -	"	"
12	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
13	"	"	"	ligação dupla		3-fluorobenzilo
14	"	"	"	ligação simples		"
15	"	"	"	=CH-	"	"
16	"	"	"	-CH ₂ -	"	"
17	"	"	"	=CHCH ₂ -	"	"
18	"	"	"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

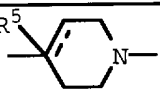
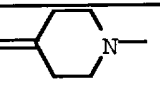
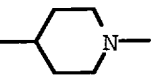
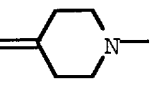
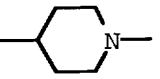
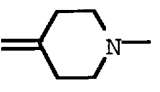
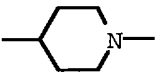
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y	R ⁵ 	R ³
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		2-fluorobenzilo
20	"		"	ligação simples		"
21	"		"	=CH-	"	"
22	"		"	-CH ₂ -	"	"
23	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
24	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
25	"		"	ligação dupla		4-metoxibenzilo
26	"		"	ligação simples		"
27	"		"	=CH-	"	"
28	"		"	-CH ₂ -	"	"
29	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
30	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
31	"		"	ligação dupla		3-metoxibenzilo
32	"		"	ligação simples		"
33	"		"	=CH-	"	"
34	"		"	-CH ₂ -	"	"
35	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
36	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

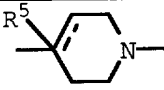

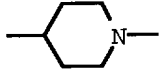
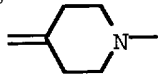
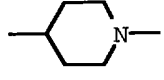
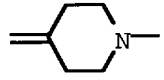
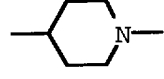
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
37	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		4-hidroxibenzilo
38	"		"	ligação simples		"
39	"		"	=CH-	"	"
40	"		"	-CH ₂ -	"	"
41	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
42	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
43	"		"	ligação dupla		4-clorobenzilo
44	"		"	ligação simples		"
45	"		"	=CH-	"	"
46	"		"	-CH ₂ -	"	"
47	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
48	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
49	"		"	ligação dupla		3-clorobenzilo
50	"		"	ligação simples		"
51	"		"	=CH-	"	"
52	"		"	-CH ₂ -	"	"
53	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
54	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y	R ⁵ 	R ³
55	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		2-clorobenzilo
56	"		"	ligação simples		"
57	"		"	=CH-	"	"
58	"		"	-CH ₂ -	"	"
59	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
60	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
61	"		"	ligação dupla		4-metilbenzilo
62	"		"	ligação simples		"
63	"		"	=CH-	"	"
64	"		"	-CH ₂ -	"	"
65	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
66	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
67	"		"	ligação dupla		4-nitrobenzilo
68	"		"	ligação simples		"
69	"		"	=CH-	"	"
70	"		"	-CH ₂ -	"	"
71	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
72	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

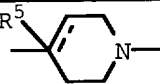
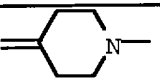
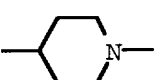
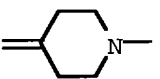
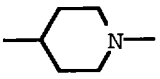
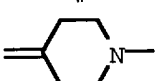
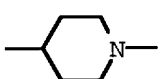
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
73	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		4-trifluorometil-benzilo
74	"		"	ligação simples		"
75	"		"	=CH-	"	"
76	"		"	-CH ₂ -	"	"
77	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
78	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
79	"		"	ligação dupla		sec-fenetilo
80	"		"	ligação simples		"
81	"		"	=CH-	"	"
82	"		"	-CH ₂ -	"	"
83	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
84	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
85	"		"	ligação dupla		difenilmetilo
86	"		"	ligação simples		"
87	"		"	=CH-	"	"
88	"		"	-CH ₂ -	"	"
89	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
90	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

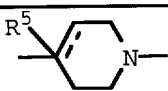
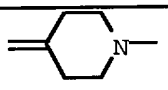
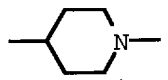
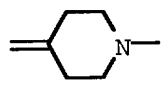
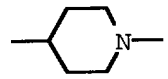
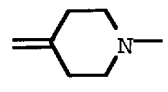
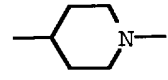
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
91	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		di(4-fluoro-fenil)metilo
92	"		"	ligação simples		"
93	"		"	=CH-	"	"
94	"		"	-CH ₂ -	"	"
95	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
96	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
97	"		"	ligação dupla		2-tienilmetilo
98	"		"	ligação simples		"
99	"		"	=CH-	"	"
100	"		"	-CH ₂ -	"	"
101	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
102	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
103	"		"	ligação dupla		2-piridilmetilo
104	"		"	ligação simples		"
105	"		"	=CH-	"	"
106	"		"	-CH ₂ -	"	"
107	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
108	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

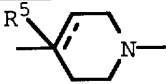
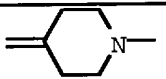
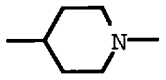
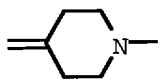
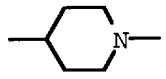
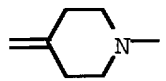
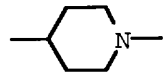
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
109	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	ligação dupla		4-piridilmetilo
110	"		"	ligação simples		"
111	"		"	=CH-	"	"
112	"		"	-CH ₂ -	"	"
113	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
114	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
115	"		"	ligação dupla		2-pirimidinil- metilo
116	"		"	ligação simples		"
117	"		"	=CH-	"	"
118	"		"	-CH ₂ -	"	"
119	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
120	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"
121	"		"	ligação dupla		4-pirimidinil- metilo
122	"		"	ligação simples		"
123	"		"	=CH-	"	"
124	"		"	-CH ₂ -	"	"
125	"		"	=CHCH ₂ -	"	"
126	"		"	-(CH ₂) ₂ -	"	"

Tabela 2 (Continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
127	H	H	H	-CH ₂ -		benzilo
128	"	CH ₃	"	"	"	"
129	"	C ₂ H ₅	"	"	"	"
130	"	C ₃ H ₇	"	"	"	"
131	"	i-C ₃ H ₇	"	"	"	"
132	"	C ₄ H ₉	"	"	"	"
133	"	sec-C ₄ H ₉	"	"	"	"
134	"	C ₆ H ₁₃	"	"	"	"
135	"	C ₈ H ₁₇	"	"	"	"
136	"	C ₁₀ H ₂₁	"	"	"	"
137	"	Cl	"	"	"	"
138	"	Br	"	"	"	"
139	"	OCH ₃	"	"	"	"
140	"	OC ₂ H ₅	"	"	"	"
141	CH ₃	CH ₃	"	"	"	"
142	C ₂ H ₅	"	"	"	"	"
143	C ₃ H ₇	"	"	"	"	"
144	i-C ₃ H ₇	"	"	"	"	"

Tabela 2 (Continuação)

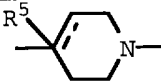
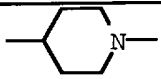
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
145	C ₄ H ₉	CH ₃	H	-CH ₂ -		benzilo
146	sec-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"
147	i-C ₄ H ₉	"	"	"	"	"
148	C ₅ H ₁₁	"	"	"	"	"
149	C ₇ H ₁₅	"	"	"	"	"
150	C ₉ H ₁₉	"	"	"	"	"
151	Cl	CH ₃	"	"	"	"
152	Br	"	"	"	"	"
153	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		"	"	"	"
154	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -		"	"	"	"
155	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -		"	"	"	"
156	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-		"	"	"	"
157	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)-		"	"	"	"
158	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)-		"	"	"	"
159	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₂ H ₅)-		"	"	"	"
160	-CH ₂ CH ₂ CH(OC ₃ H ₇)-		"	"	"	"
161	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH=CH ₂)-		"	"	"	"
162	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ -C ₆ H ₅)-		"	"	"	"
163	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOH)-		"	"	"	"

Tabela 2 (Continuação)

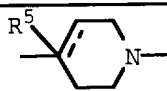
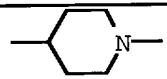
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
164	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₃)-		H	-CH ₂ -		benzilo
165	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₂ H ₅)-		"	"	"	"
166	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₃ H ₇)-		"	"	"	"
167	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₅ H ₁₁)-		"	"	"	"
168	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOC ₉ H ₁₉)-		"	"	"	"
169	-CH ₂ CH ₂ CH(OCOCH ₂ -C ₆ H ₅)-		"	"	"	"
170	-CH ₂ CH ₂ CH(OCO-C ₆ H ₅)-		"	"	"	"
171	-CH ₂ CH ₂ CH(F)-		"	"	"	"
172	-CH ₂ CH ₂ CH(Cl)-		"	"	"	"
173	-CH ₂ CH ₂ CH(Br)-		"	"	"	"
174	-CH ₂ CH ₂ C(F) ₂ -		"	"	"	"
175	-CH(Br)CH ₂ CH(Br)-		"	"	"	"
176	CH ₃	Cl	"	"	"	"
177	"	Br	"	"	"	"
178	"	CH ₂ OH	"	"	"	"
179	"	CH ₂ OCH ₃	"	"	"	"
180	"	CH ₂ OCOCH ₃	"	"	"	"
181	"	CH ₂ F	"	"	"	"
182	"	CH ₂ Cl	"	"	"	"

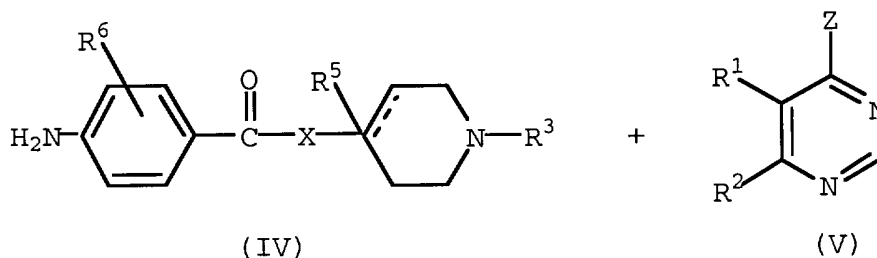
Tabela 2 (Continuação)

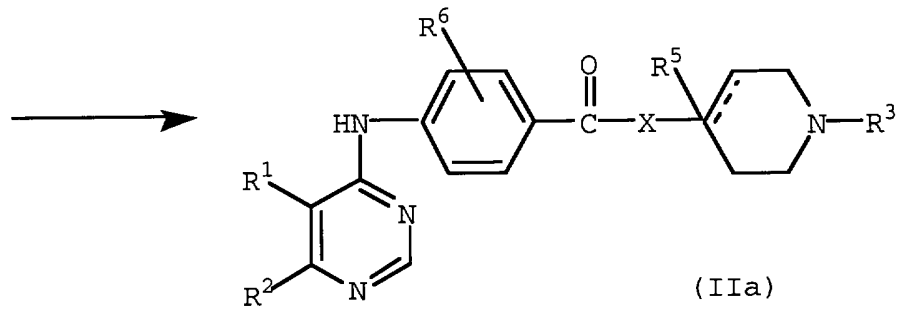
Nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y		R ³
183	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	-CH ₂ -		2-pirimidinilmetilo
184	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		"	"	"	benzilo
185	-CH ₂ CH ₂ CH(O-C ₆ H ₅)-		"	"	"	"

Na fórmula (II), os compostos (IIa a e) em que R⁴ é um átomo de hidrogénio podem ser preparados pelo [Processo de preparação 1-1], [Processo de preparação 2-1], [Processo de preparação 3-1] ou [Processo de preparação 4-1], e na fórmula (III), os compostos (IIIa a e) em que R⁴ é um átomo de hidrogénio podem ser preparados pelo [Processo de preparação 1-2], [Processo de preparação 2-2], [Processo de preparação 3-2] ou [Processo de preparação 4-2].

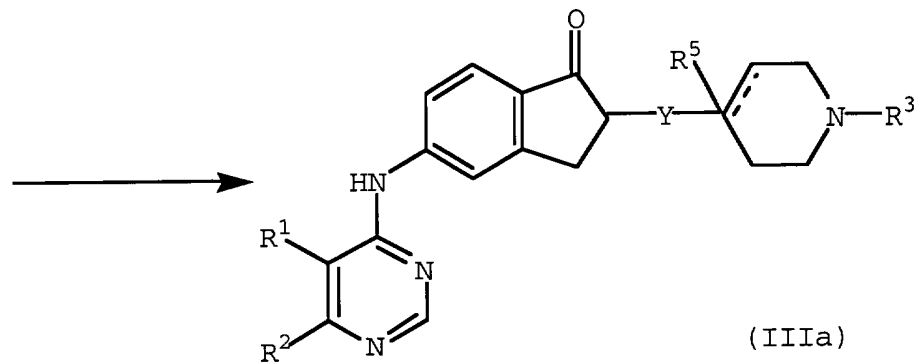
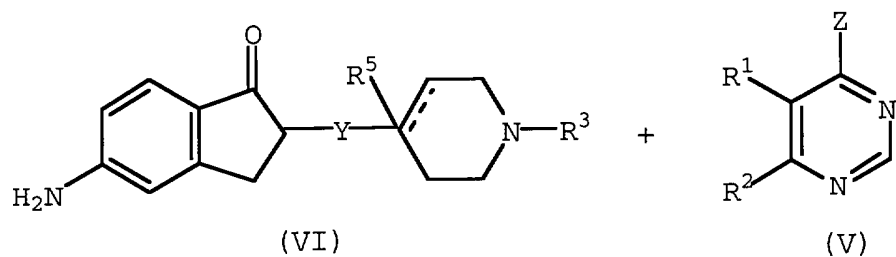
Por outro lado, na fórmula (II), o composto (IIif) em que R⁴ é um grupo acilo pode ser preparado [Processo de preparação 5-1] e na fórmula III, o composto (IIIif) em que R⁴ é um grupo acilo pode ser preparado [Processo de preparação 5-2].

[Processo de preparação 1-1]





[Processo de preparação 1-2]



(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X , Y e $---$ têm os mesmos significados que os descritos acima e Z representa um átomo de halogéneo).

No [Processo de Preparação 1-1] ou no [Processo de preparação 1-2], o composto (IIa) ou (IIIa) é preparado por reacção do composto (IV) ou (VI) com o composto (V) em 1-5 vezes a quantidade molar, preferencialmente 1-2 vezes a quantidade molar num solvente na presença ou ausência de um ácido.



O solvente a ser utilizado não está particularmente limitado desde que seja inerte às reacções descritas acima, e pode incluir, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.; solventes polares apróticos tais como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, triamida do ácido hexametilfosfórico, etc.; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, tetracloreto de carbono, dicloroetano, etc.; ésteres tais como acetato de etilo, etc.; e nitrilos tais como acetonitrilo, etc.. São preferidos os álcoois, hidrocarbonetos halogenados e solventes polares apróticos acima referidos.

Como ácido a ser utilizado, pode referir-se, por exemplo, um ácido de Brønsted tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, etc.; e um ácido de Lewis tal como cloreto estanoso, cloreto estânico, cloreto de zinco, cloreto de alumínio, tetracloreto de titânio, etc., preferencialmente ácido clorídrico, cloreto estanoso, cloreto estânico e cloreto de zinco. A quantidade a ser utilizada é geralmente de 0,01-10 vezes a quantidade molar, preferencialmente de 0,1-5 vezes a quantidade molar com base no composto (V).

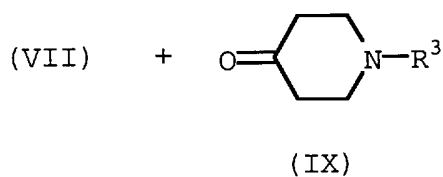
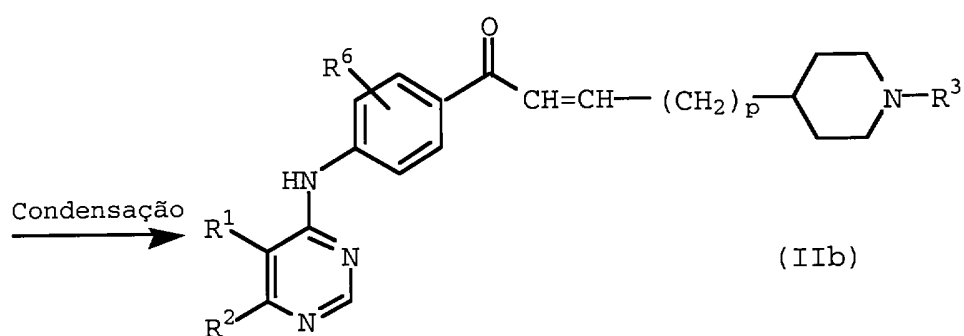
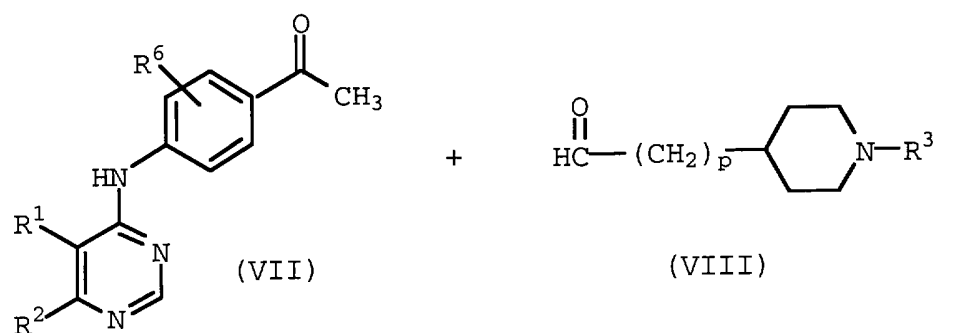
A temperatura da reacção é de 0 até 200°C, sendo a reacção preferencialmente realizada na gama desde 0 até 150°C. O tempo da reacção varia dependendo de outras condições que não as descritas acima, mas a reacção é realizada geralmente durante 5 minutos até 24 horas, preferencialmente durante 10 minutos até 12 horas.

O composto (IV) é geralmente utilizado como o material livre, mas também se pode utilizar um sal com o ácido de Brønsted ou um complexo com o ácido de Lewis tal como referido acima. Nesse caso, a reacção pode decorrer suavemente sem adição

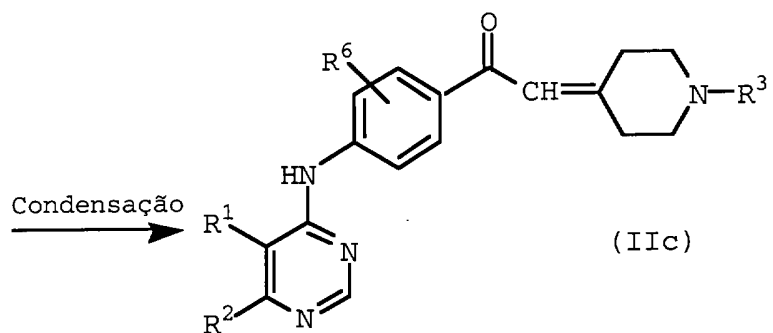
ao sistema reaccional de mais ácido de Brønsted ou ácido de Lewis tal como referido acima.

Além disso, quando se faz reagir o composto (IV) ou (VI) em que R^5 é um grupo hidroxilo com o álcool anteriormente referido na presença de um ácido, como composto (IIa) ou (IIIa) que se formam, pode obter-se para além do composto em que R^5 é um grupo hidroxilo, um composto (por exemplo, na reacção em etanol, um composto em que R^5 é um grupo etoxi) em que R^5 é um grupo alcoxi que pode ser obtido por substituição do grupo hidroxilo com um álcool do solvente e um composto com uma ligação dupla que é um produto de desidratação.

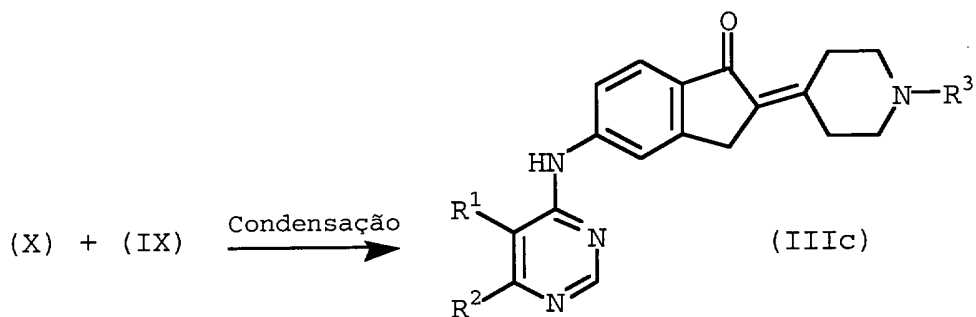
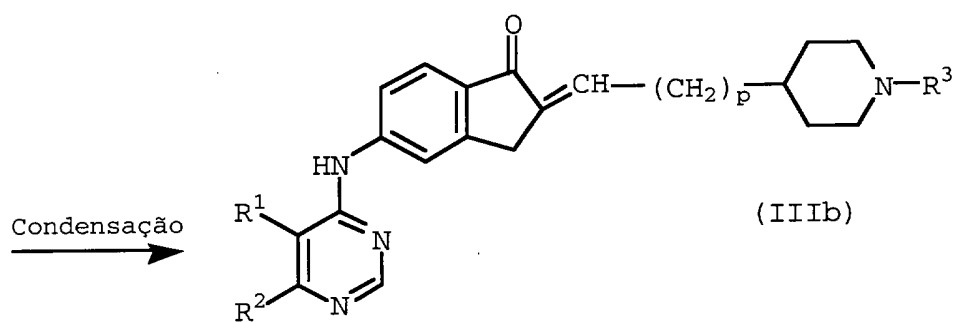
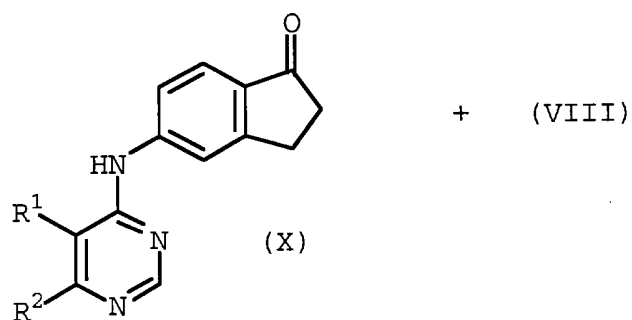
[Processo de preparação 2-1]



Handwritten signature



[Processo de preparação 2-2]



(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 e p têm os mesmos significados que os descritos acima).



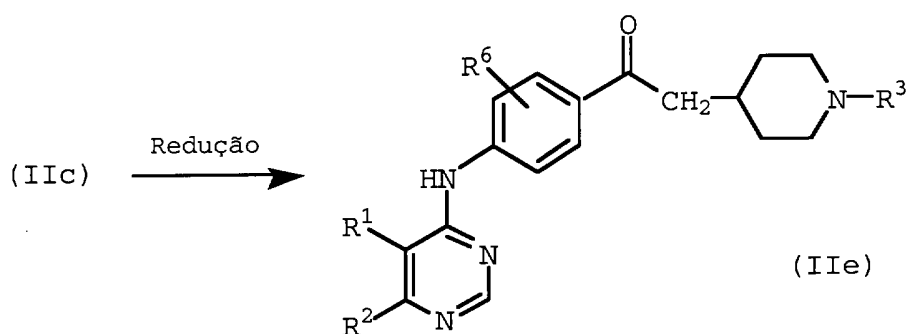
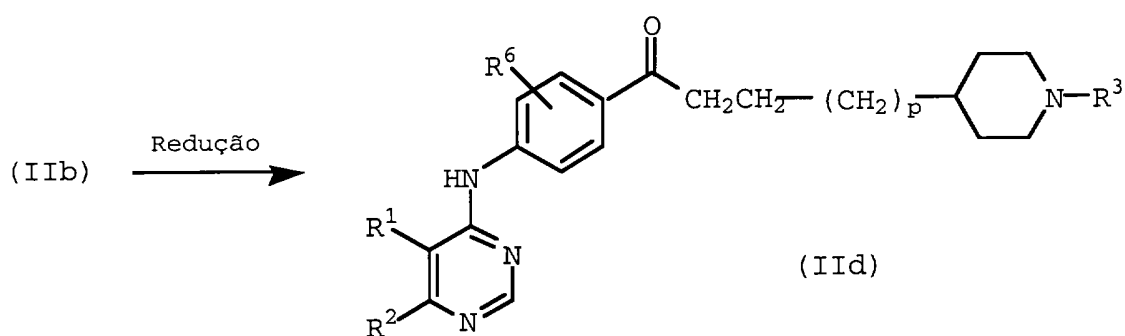
No [Processo de preparação 2-1] ou no [Processo de preparação 2-2], o composto (IIb), (IIc), (IIIb) ou (IIIc) é preparado submetendo o composto (VII) ou (X) e o composto (VIII) ou (IX) em 1-5 vezes a quantidade molar, preferencialmente 1-2 vezes a quantidade molar a uma reacção de condensação num solvente em presença de uma base.

O solvente a ser utilizado não está particularmente limitado desde que seja inerte às reacções descritas acima, e pode incluir, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.; éteres tais como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; solventes polares apróticos tais como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, etc.; nitrilos tais como acetonitrilo, etc.; e ésteres tais como acetato de etilo, etc. São preferidos os álcoois, éteres e nitrilos acima referidos.

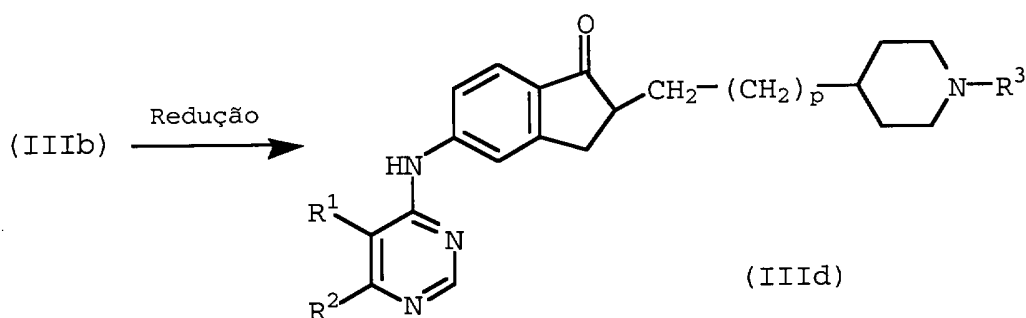
Como base a ser utilizada, pode referir-se, por exemplo, alcóxidos de metais alcalinos tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, etc.; alquilos de lítio tais como butil lítio, t-butil lítio, etc.; hidretos de metais alcalinos tais como hidreto de sódio, hidreto de lítio, etc.; amidas de metais alcalinos tais como amida de sódio, etc.; aminas tais como trietilamina, tributilamina, diisopropil-etilamina, piridina, picolina, lutidina, etc.; hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.; e carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc. São preferidos os alcóxidos de metais alcalinos, alquilos de lítio, hidretos de metais alcalinos e aminas acima referidos. A quantidade a ser utilizada é geralmente de 1-10 vezes a quantidade molar, preferencialmente de 1-5 vezes a quantidade molar com base no composto (VII) ou (X).

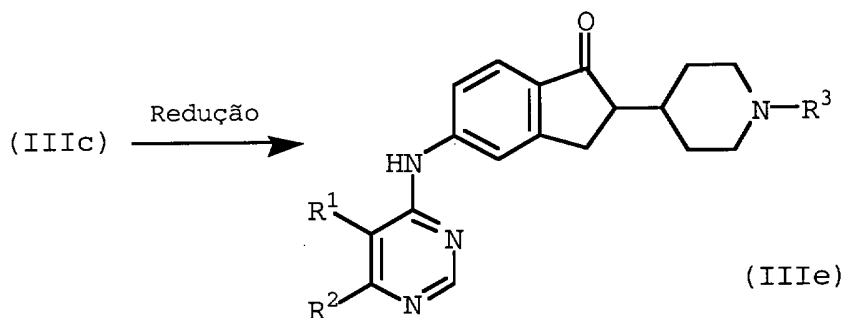
A temperatura da reacção é de -70 até 150°C , sendo a reacção preferencialmente realizada na gama desde -50 até 100°C . O tempo da reacção varia dependendo de outras condições que não as descritas acima, mas a reacção é realizada geralmente durante 15 minutos até 100 horas, preferencialmente durante 30 minutos até 72 horas.

[Processo de preparação 3-1]



[Processo de preparação 3-2]





(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 e p têm os mesmos significados que os descritos acima).

No [Processo de preparação 3-1] ou no [Processo de preparação 3-2], o composto (IIId), (IIe), (IIIId) ou (IIIe) é preparado submetendo o composto (IIb), (IIc), (IIIb) ou (IIIc) a redução catalítica com hidrogénio gasoso num solvente na presença de um catalisador ou a uma redução por um agente redutor.

O solvente a ser utilizado quando é realizada redução catalítica com hidrogénio gasoso não está particularmente limitado desde que seja inerte à reacção acima referida, e pode incluir, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.; éteres tais como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; água; e ácido acético. São preferidos os álcoois acima referidos. Quando o composto (IIb), (IIc), (IIIb) ou (IIIc) não é facilmente solúvel no solvente acima referido, a dissolução pode ser acelerada por um método de mistura destes solventes, adicionando uma pequena quantidade de ácido clorídrico, etc., com o que a reacção pode ser acelerada.

Como catalisador a ser utilizado, pode referir-se, por exemplo, um catalisador do tipo de metal nobre tal como óxido de platina, paládio-carvão, platina-carvão, etc., preferencialmente óxido de platina e paládio-carvão. A quantidade de catalisador a ser utilizada é geralmente de 0,01 até 50% em peso,

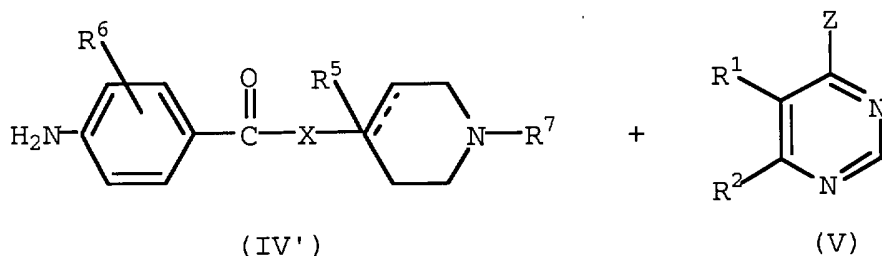
preferencialmente de 0,1 até 50% em peso com base no composto (IIb), (IIc), (IIIb) ou (IIIc).

O hidrogénio gasoso pode ser passado na mistura reaccional à pressão normal ou pode fazer-se reagir num autoclave sob pressão até 100 kg/cm². A pressão é preferencialmente desde a pressão normal até 50 kg/cm².

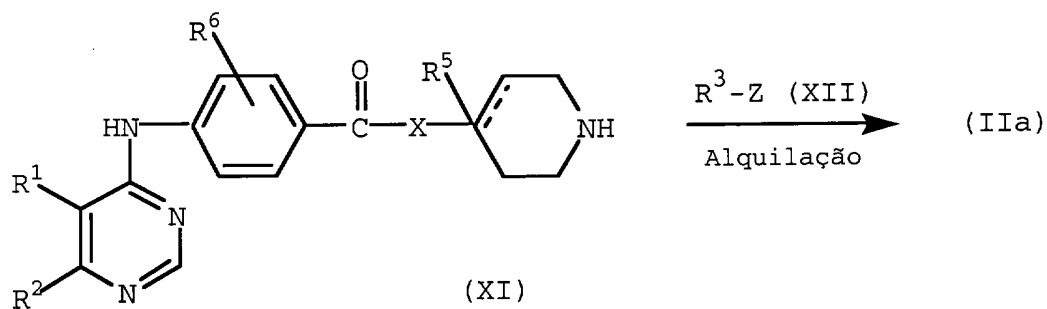
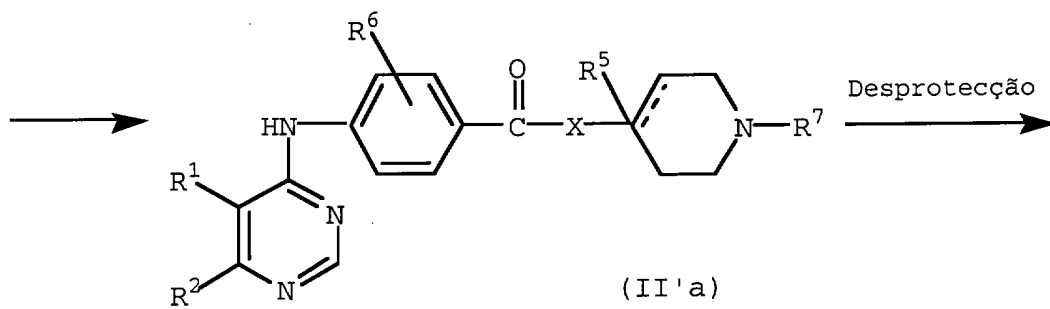
A temperatura da reacção é de 0 até 200°C, sendo a reacção preferencialmente realizada na gama desde 0 até 150°C. O tempo da reacção varia dependendo de outras condições que não as descritas acima, mas a reacção é realizada geralmente durante 10 minutos até 24 horas, preferencialmente durante 15 minutos até 12 horas.

Por outro lado, quando a redução é realizada utilizando um agente redutor, como agente redutor é preferido um agente redutor utilizado para a redução de uma cetona α,β -insaturada, tal como lítio metálico-amónia, trietilsilano-ácido trifluoroacético, hidreto de trifenilestanho, hidreto de alumínio e lítio-iodeto cuproso, etc. Estas reacções podem ser realizadas, por exemplo, nas condições descritas em "New Experimental Chemistry Lecture" editado pela Sociedade Química do Japão, vol. 14 (I), página 5.

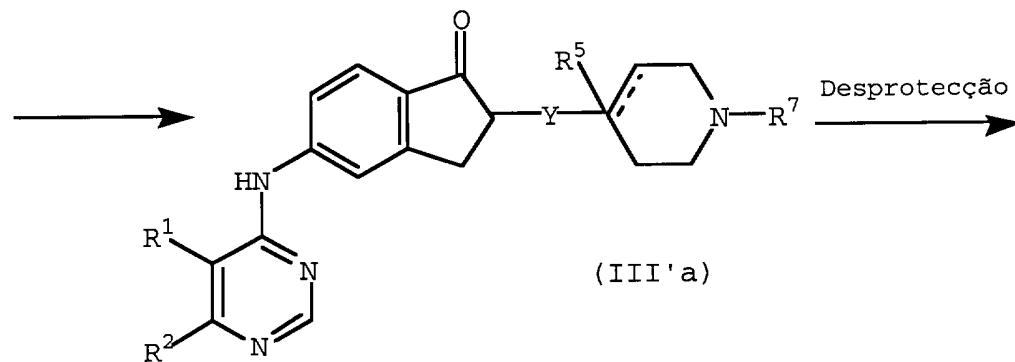
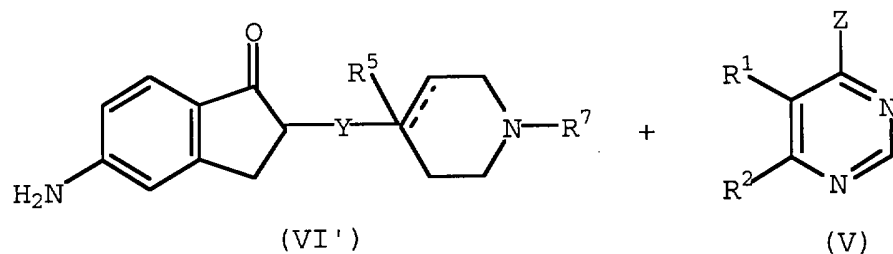
[Processo de preparação 4-1]

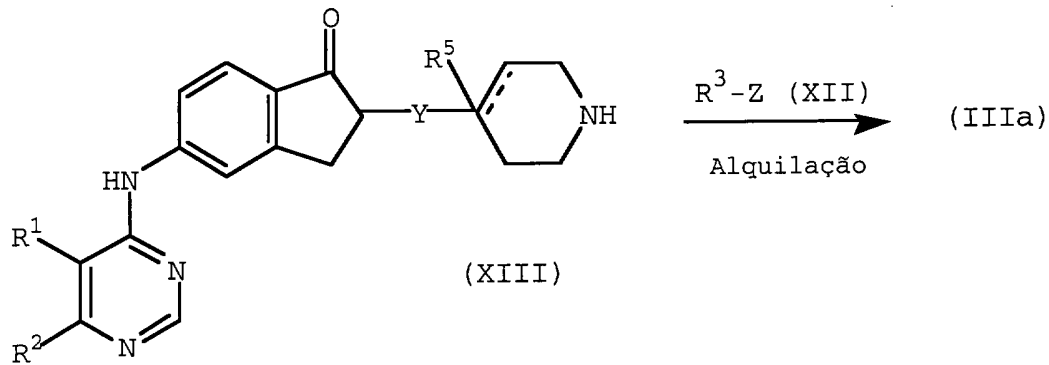


Handwritten signature



[Processo de preparação 4-2]





(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X, Y, Z e ---- têm os mesmos significados que os descritos anteriormente e R^7 representa um grupo protector tal como um grupo t-butoxicarbonilo, um grupo benziloxycarbonilo, um grupo acetilo, um grupo trifluoroacetilo, um grupo benzoílo, um grupo trifenilmetilo e um grupo metoximetilo).

No [Processo de preparação 4-1] ou no [Processo de preparação 4-2], o composto (IIa) ou (IIIa) também pode ser preparado por reacção do composto (IV') ou (VI') tendo o grupo protector R^7 com o composto (V) para preparar o composto (II'a) ou (III'a), removendo o grupo protector e efectuando depois a alquilação.

O grupo protector R^7 pode ser qualquer grupo protector geralmente utilizado como um grupo protector de um grupo amina, e pode referir-se, por exemplo, um grupo protector tal como um grupo t-butoxicarbonilo, um grupo benziloxycarbonilo, um grupo acetilo, um grupo trifluoroacetilo, um grupo benzoílo, um grupo trifenilmetilo e um grupo metoximetilo.

As reacções para obtenção do composto (II'a) a partir dos compostos (IV') e (V) e do composto (III'a) a partir dos compostos (VI') e (V) podem ser realizadas de acordo com o mesmo método descrito acima em [Processo de preparação 1-1] e [Processo de preparação 1-2].



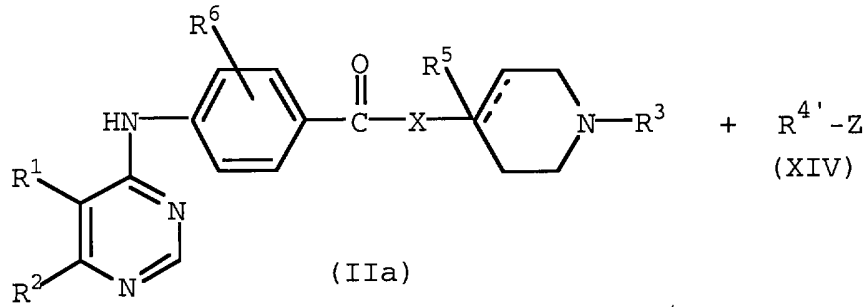
A reacção de desprotecção para a obtenção do composto (XI) a partir do composto (II'a) ou do composto (XIII) a partir do composto (III'a) pode ser realizada por selecção adequada de métodos descritos na literatura (e.g. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons), por exemplo um método utilizando um ácido, um álcali ou uma redução com hidrogénio, etc.

Nas reacções de alquilação para obtenção do composto (IIa) a partir do composto (XI) e do composto (IIIa) a partir do composto (XIII), o solvente a ser utilizado não está particularmente limitado desde que seja inerte às reacções acima referidas, e pode incluir, por exemplo, cetonas tais como acetona, metil etil cetona, etc.; éteres tais como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.; solventes polares apróticos tais como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, triamida do ácido hexametilfosfórico, etc.; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, etc. e outros.

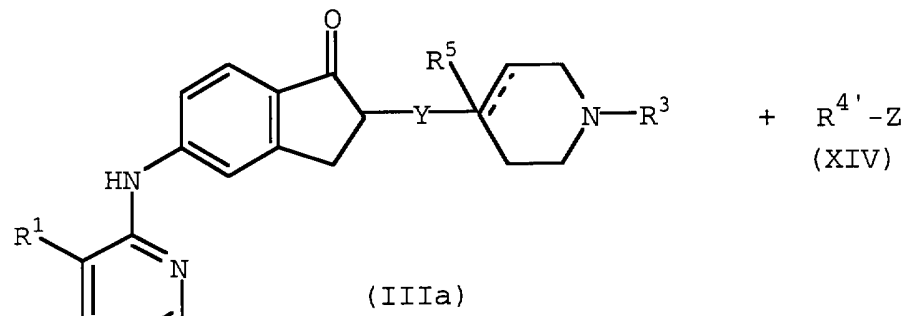
Geralmente é desejável realizar a reacção acima referida na presença de uma base. Como base a ser utilizada, pode referir-se, por exemplo, carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.; e aminas tais como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, etc.


A temperatura da reacção é de 0 até 150°C, sendo a reacção preferencialmente realizada na gama desde 0 até 100°C. O tempo da reacção é geralmente de 15 minutos até 72 horas, sendo a reacção preferencialmente realizada durante 30 minutos até 24 horas.

[Processo de preparação 5-1]



[Processo de preparação 5-2]





(em que R¹, R², R³, R⁵, R⁶, X, Y, Z e ---- têm os mesmos significados que os descritos anteriormente e R^{4'} representa o mesmo grupo acilo descrito em R⁴).

No [Processo de preparação 5-1] ou no [Processo de preparação 5-2], o composto (IIIf) ou (IIIIf) é preparado por reacção do composto (IIa) ou (IIIa) com halogeneto de acilo (XIV) em 1-5 vezes a quantidade molar, preferencialmente de 1-2 vezes a quantidade molar na presença de uma base.

O solvente a ser utilizado não está particularmente limitado desde que seja inerte às reacções acima referidas, e pode incluir, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, dicloroetano, etc.; solventes polares apróticos tais como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, triamida do ácido hexametilfosfórico, etc.; ésteres tais como acetato de etilo, etc.; e nitrilos tais como acetonitrilo, etc. São preferidos os hidrocarbonetos halogenados e solventes polares apróticos acima referidos.

Como base a ser utilizada, pode referir-se aminas tais como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, lutidina, etc.; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc. e outros. São preferidas as aminas. A quantidade a ser utilizada é geralmente de 1-10 vezes a quantidade molar, preferencialmente 1-5 vezes a quantidade molar com base no halogeneto de acilo.

A temperatura da reacção é de -70 até 150°C, sendo a reacção preferencialmente realizada na gama desde -50 até 100°C. O tempo da reacção varia dependendo das condições, mas geralmente a reacção é realizada durante 15 minutos até 100 horas, preferencialmente durante 30 minutos até 72 horas.



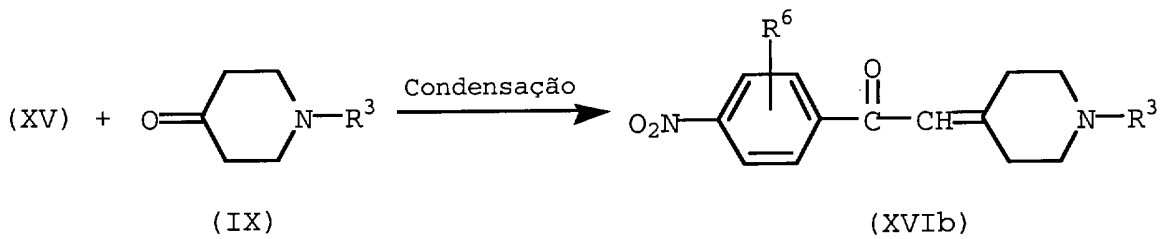
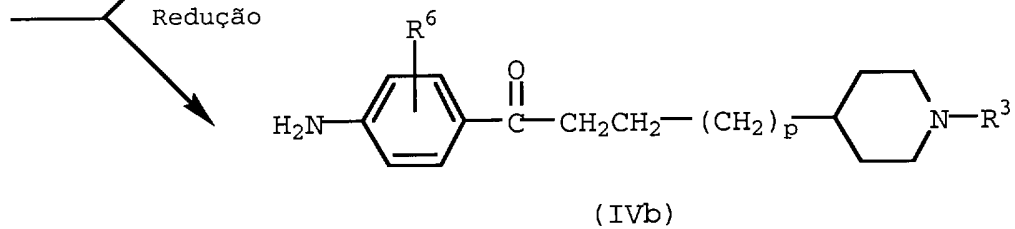
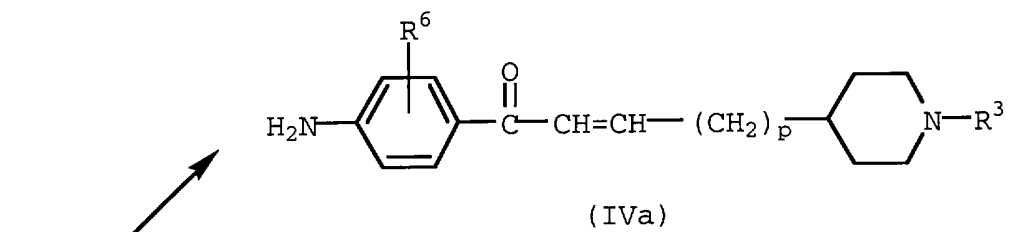
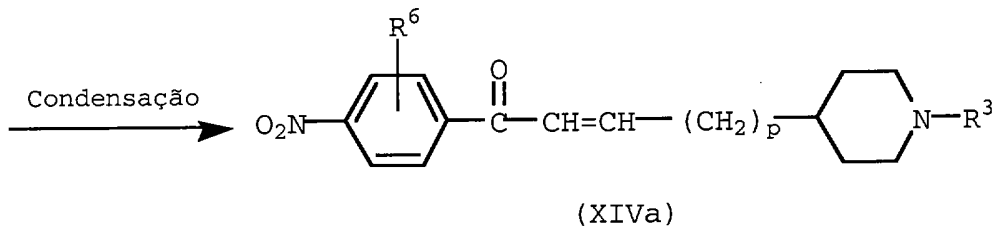
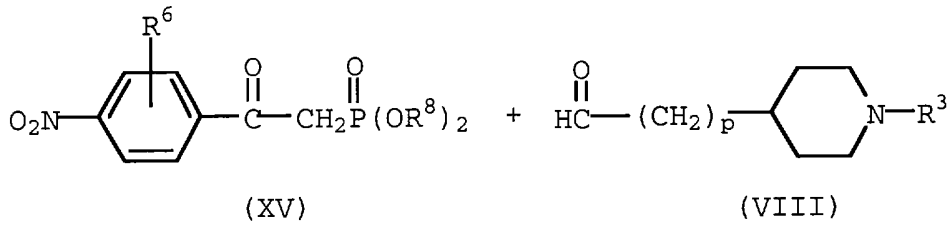
No composto (II) ou (III), quando pelo menos um de R^1 , R^2 e R^3 tem um grupo funcional tal como um grupo hidroxilo, um grupo amina, etc., estes podem ser convertidos num grupo aciloxi, num grupo acilamino, etc., respectivamente, segundo um método conhecido, por exemplo, submetendo-o a uma reacção de acilação. Quando tem um grupo nitro, pode ser convertido num grupo amina por uma reacção de redução.

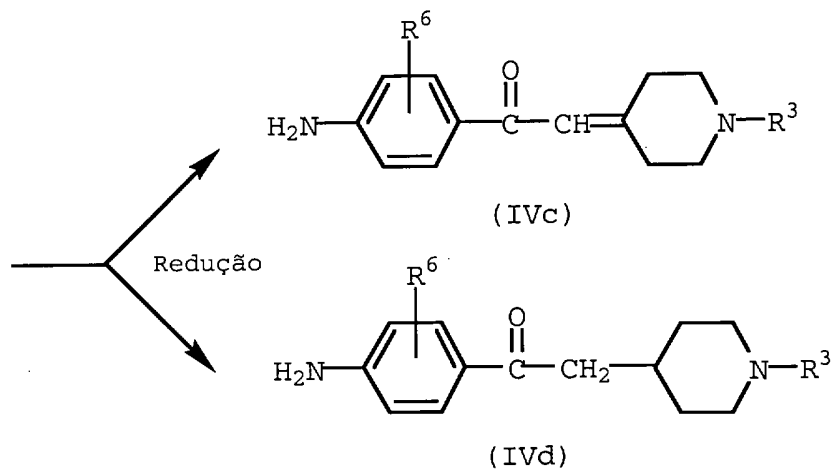
Os compostos (VIII) e (IX) a ser utilizados no [Processo de preparação 2-1] e no [Processo de preparação 2-2] acima referidos são compostos conhecidos ou compostos facilmente preparados a partir de compostos conhecidos segundo métodos convencionais.

Os compostos (V), (VII) e (X) a ser utilizados como materiais de partida no [Processo de preparação 1-1], no [Processo de preparação 1-2], no [Processo de preparação 2-1], no [Processo de preparação 2-2], no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2] podem ser facilmente preparados segundo métodos conhecidos (ver Publicação da Patente Japonesa Provisória N° 203072/1982 e Publicação da Patente Japonesa Provisória N° 70/1987).

Os compostos (IV), (VI), (IV') e (VI') a ser utilizados como materiais de partida no [Processo de preparação 1-1], no [Processo de preparação 1-2], no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2] podem ser preparados pelo [Processo de preparação 6-1], [Processo de preparação 6-2], [Processo de preparação 8-1], [Processo de preparação 8-2], [Processo de preparação 9-1] e [Processo de preparação 9-2] ilustrados adiante.

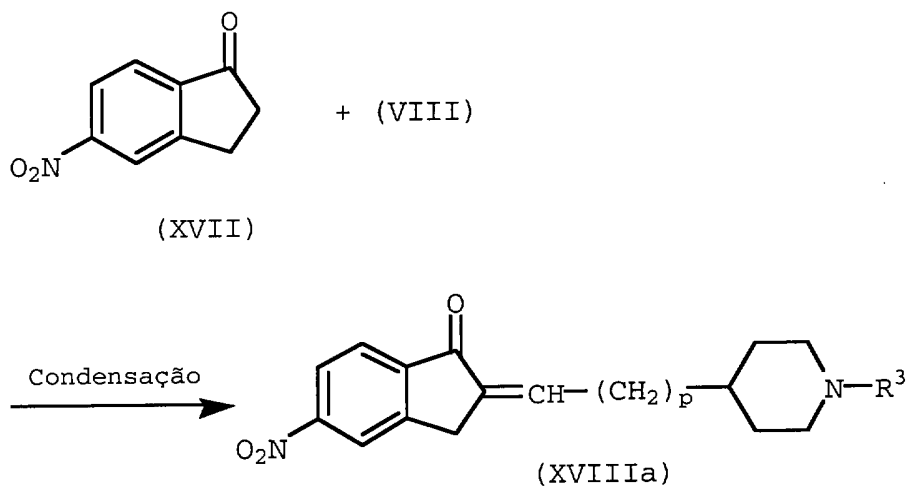
[Processo de Preparação 6-1]

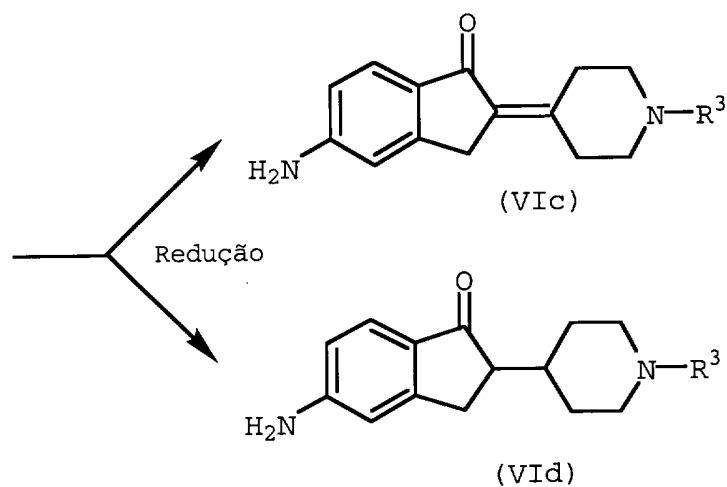
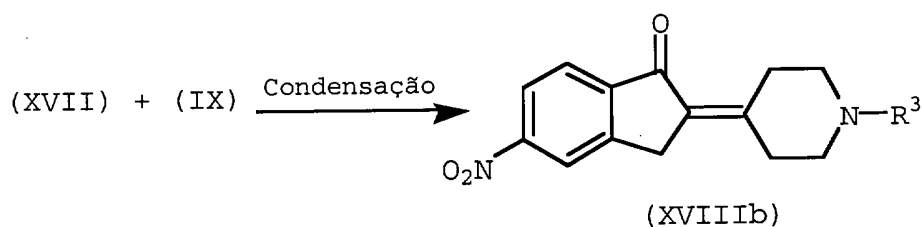
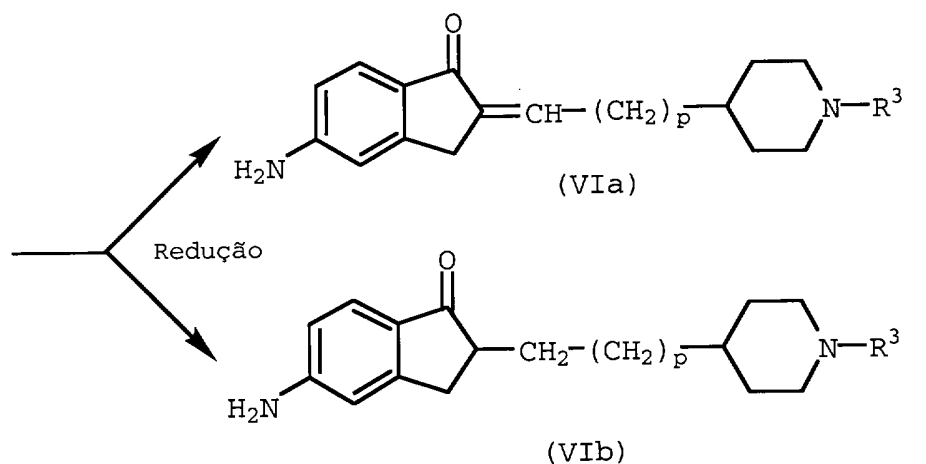




(em que R^3 , R^6 e p têm os mesmos significados que os descritos acima e R^8 representa um grupo metilo, um grupo etilo ou um grupo fenilo)

[Processo de preparação 6-2]





(em que R^3 e p têm os mesmo significados que os descritos acima).

As reacções de condensação do [Processo de preparação 6-1] e do [Processo de preparação 6-2] são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos acima em [Processo de preparação 2-1] e [Processo de preparação 2-2], ou são realizadas por um método conhecido designado como reacção de Horner-Wadsworth-Emmons



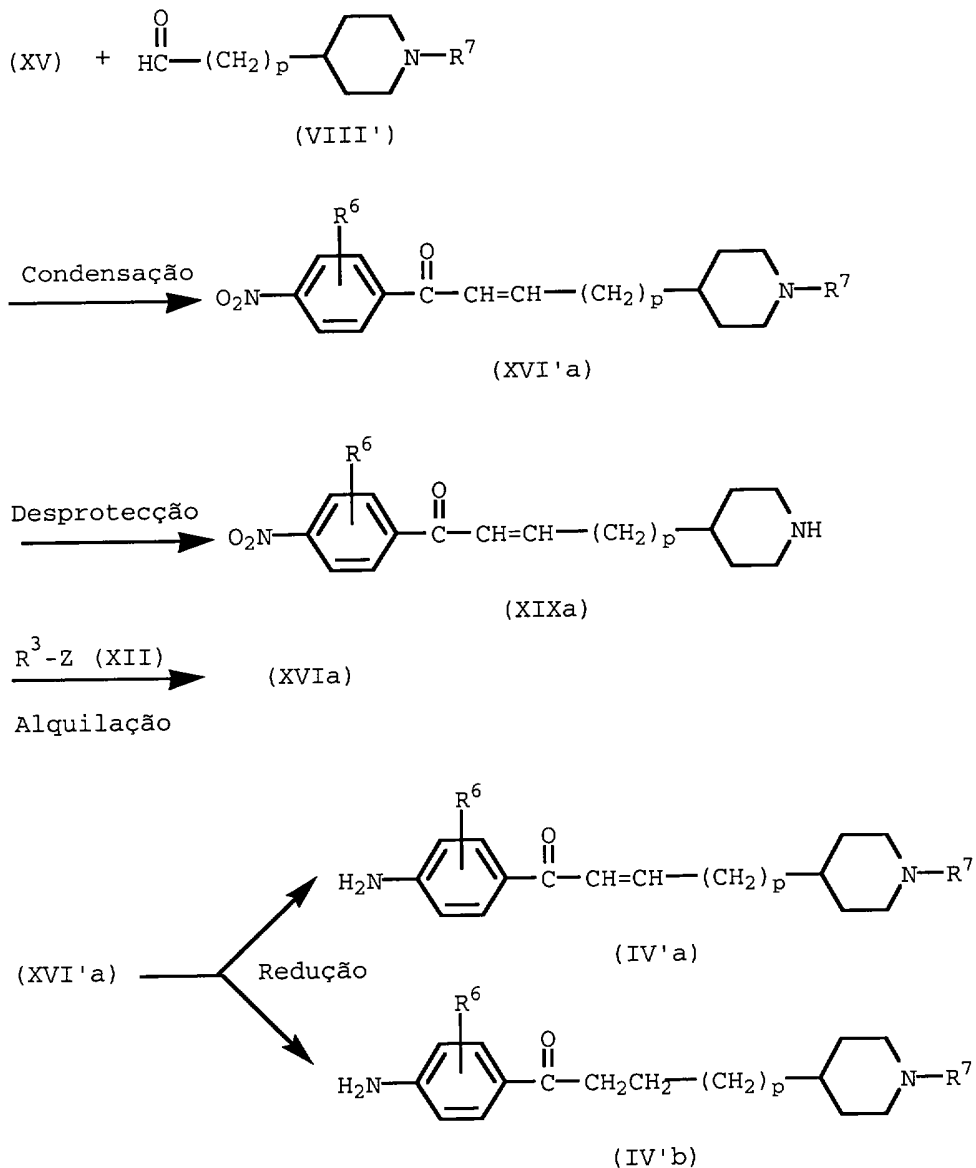
(ver, por exemplo, M. A. Blanchette *et al.*, *Tetrahedron Letters*, vol. 25, 2183).

Nas reacções de redução do [Processo de preparação 6-1] e do [Processo de preparação 6-2], as reacções de redução parcial para obter o composto (IVa) a partir do composto (XVIa), o composto (IVc) a partir do composto (XVIb), o composto (VIa) a partir do composto (XVIIIa) e o composto (VIc) a partir do composto (XVIIIb) são realizadas por um método utilizando cloreto estanoso, estanho, zinco ou ferro, preferencialmente cloreto estanoso ou estanho em condições ácidas ou utilizando zinco em condições neutras ou alcalinas. Como o solvente a ser utilizado para estas reacções, pode referir-se, para além de álcoois tais como metanol, etanol, propanol, etc., acetonitrilo, ácido acético, água, etc. São preferidos álcoois, ácido acético e água. Estes podem ser utilizados como uma mistura. Além disso, como ácido a ser utilizado, pode referir-se ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico ou ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido propiónico. São preferidos ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido acético. Como álcali, pode referir-se um hidróxido de um metal alcalino tal como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. As reacções são geralmente realizadas a uma temperatura de 0 até 200°C, preferencialmente na gama de 0 até 150°C durante 30 minutos até 72 horas, preferencialmente 1 hora até 24 horas.

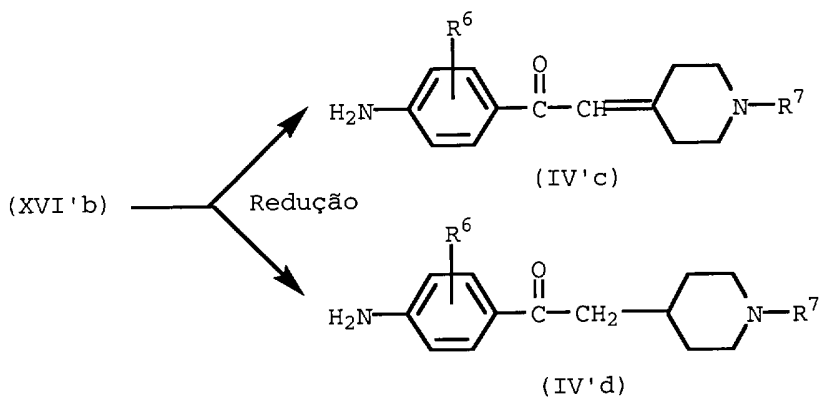
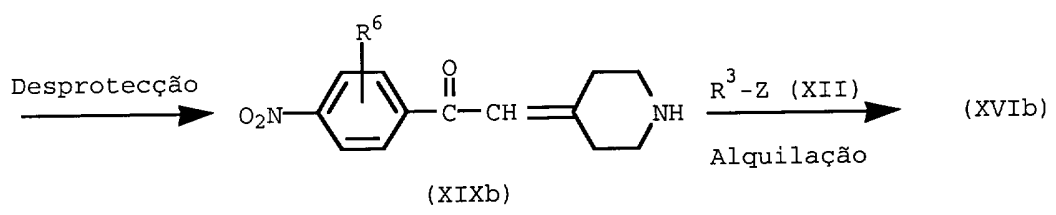
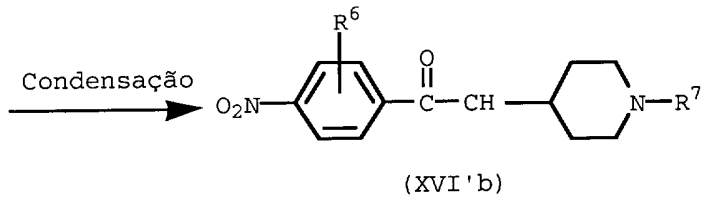
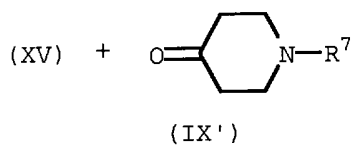
Por outro lado, nas reacções de redução do [Processo de preparação 6-1] e do [Processo de preparação 6-2], as reacções de redução simultânea de grupos nitro e ligações duplas para obtenção do composto (IVb) a partir do composto (XVIa), do composto (IVd) a partir do composto (XVIb), do composto (VIb) a partir do compostos (XVIIIa) e do composto (VIc) a partir do composto (XVIIIb) são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos acima no [Processo de preparação 3-1] e no [Processo de preparação 3-2].

Os compostos nitro (XVIa), (XVIb), (XVIIIa) e (XVIIIb) que são intermediários no [Processo de preparação 6-1] e no [Processo de preparação 6-2] e os compostos (IV') (i.e. IV'a, IV'b, IV'c e IV'd) e os compostos (VI') (i.e., VI'a, VI'b, VI'c e VI'd) que são materiais de partida no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2] também podem ser preparados pelo [Processo de preparação 7-1] e [Processo de preparação 7-2] ilustrados a seguir.

[Processo de preparação 7-1]

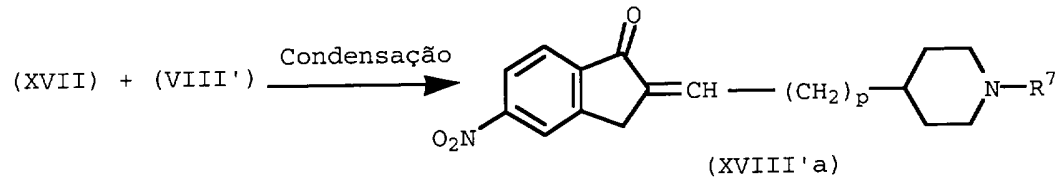


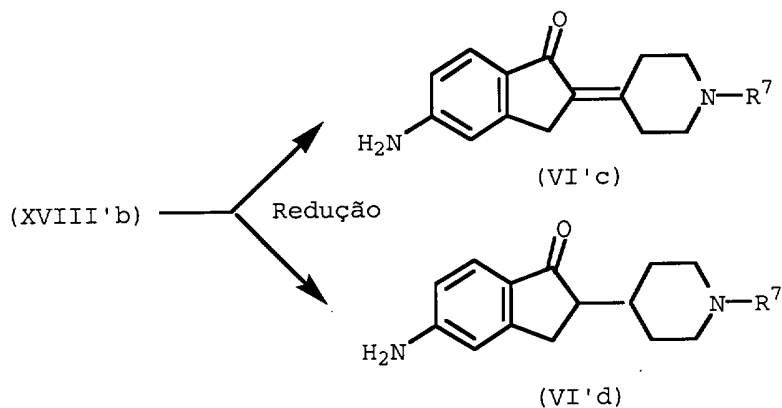
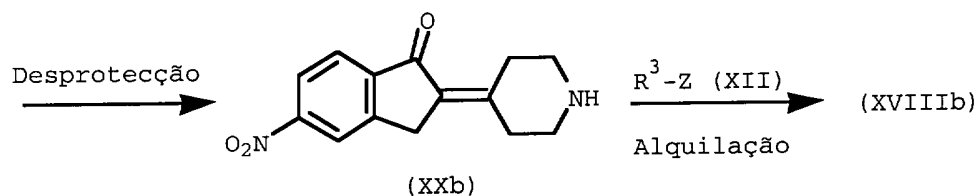
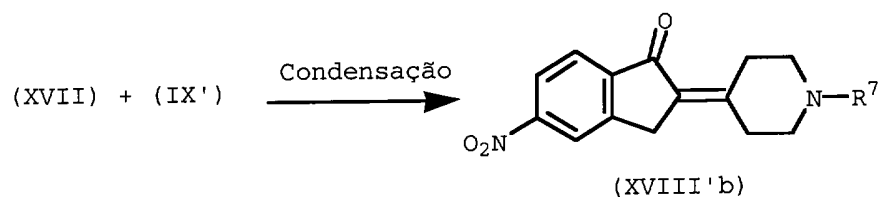
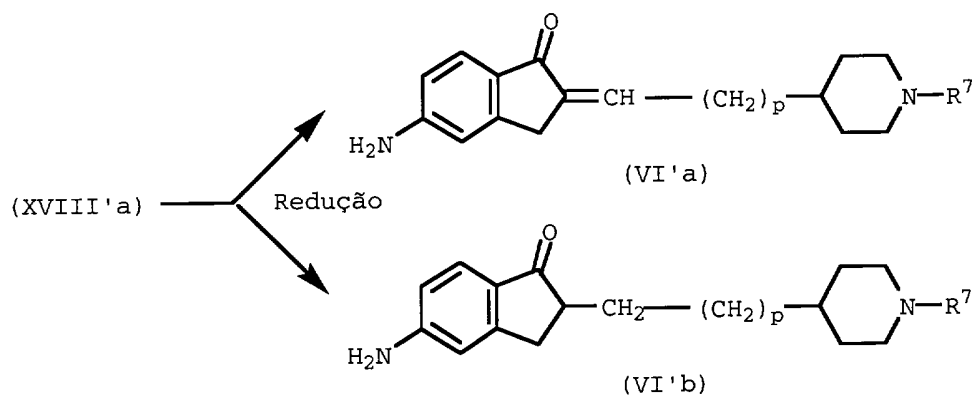
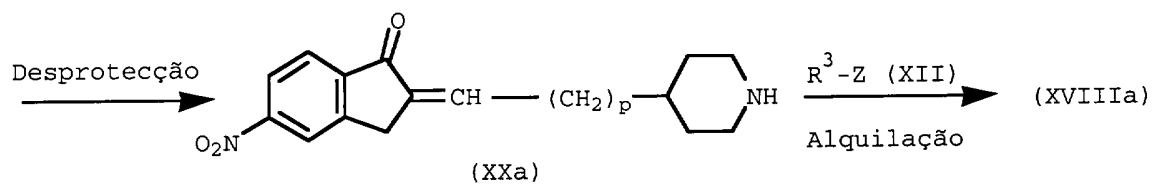
[Handwritten signature]



(em que R³, R⁶, R⁷, Z e p têm os mesmos significados que os descritos acima).

[Processo de preparação 7-2]

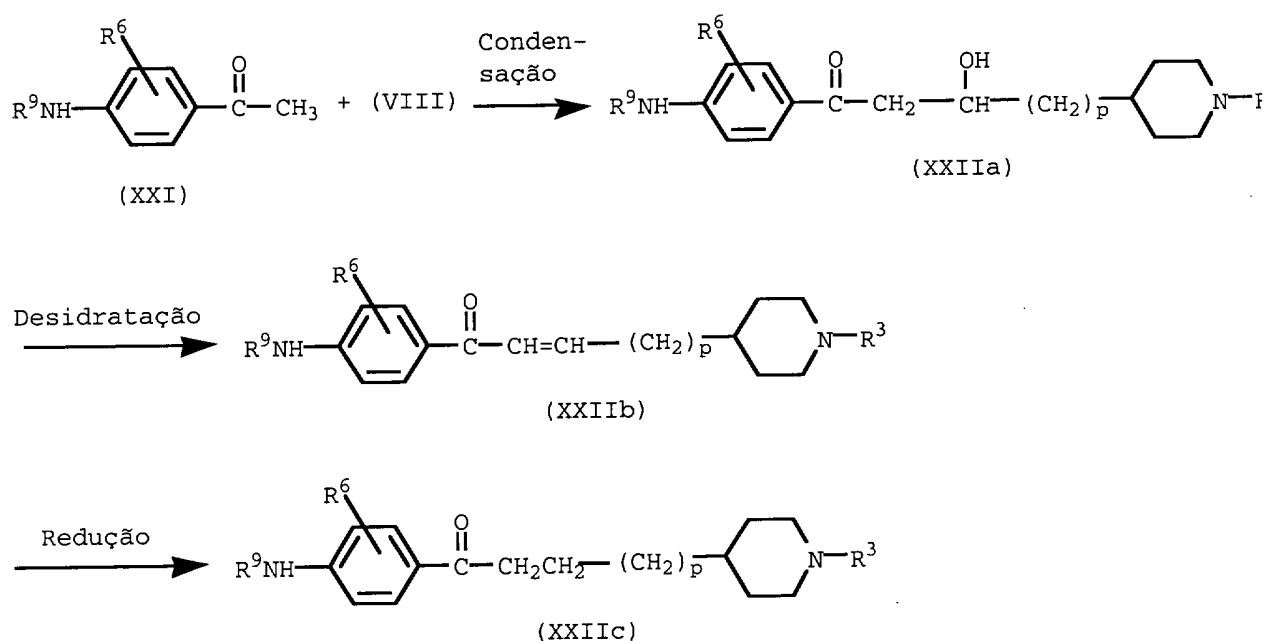




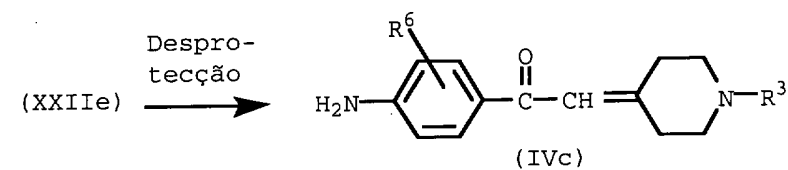
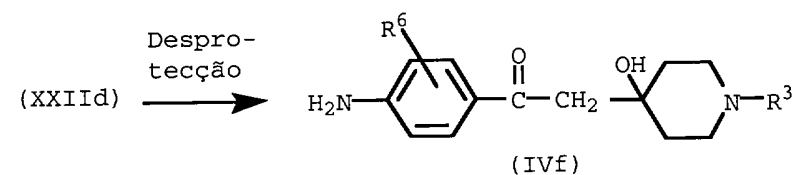
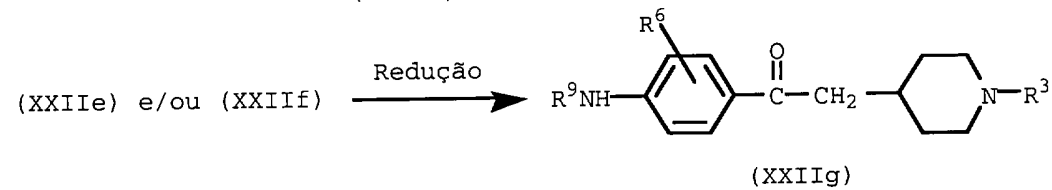
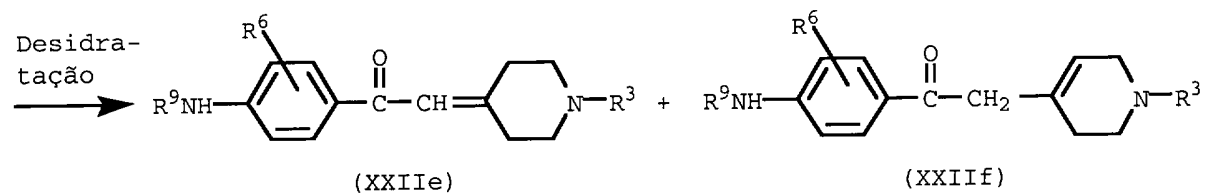
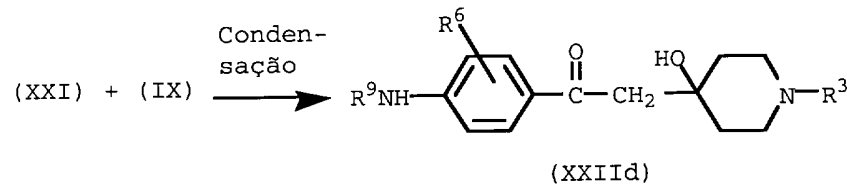
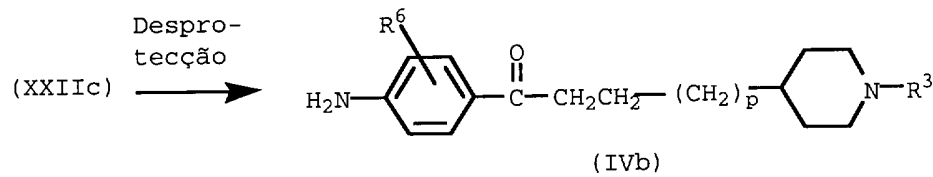
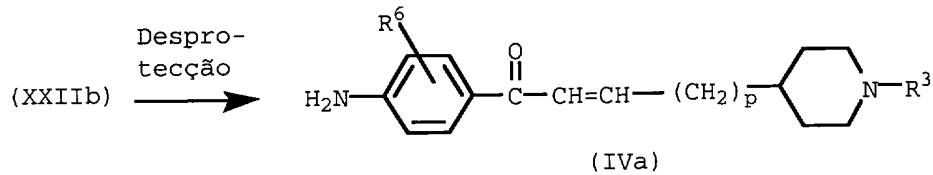
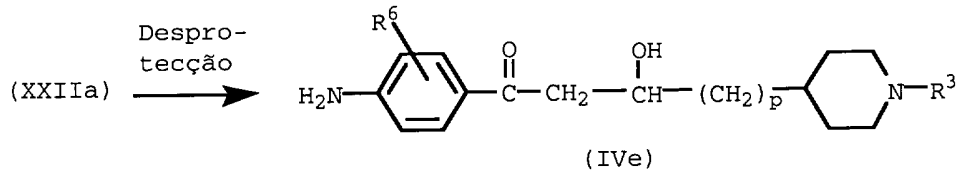
(em que R^3 , R^7 e p têm os mesmos significados que os descritos acima).

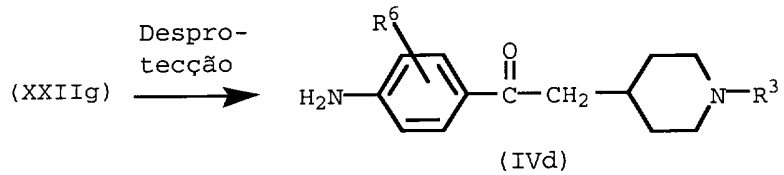
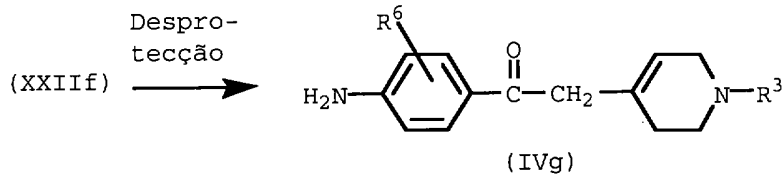
As reacções de condensação do [Processo de preparação 7-1] e do [Processo de preparação 7-2] são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos acima no [Processo de preparação 6-1] e no [Processo de preparação 6-2], e as reacções de desprotecção são realizadas do mesmo modo que no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2], seleccionando adequadamente um método conhecido de utilização de um ácido, de um álcali ou de redução com hidrogénio, etc. Além disso, a reacção de N-alquilação dos compostos (XII) é realizada pelos mesmos métodos que os descritos acima no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2], e as reacções de redução dos compostos (XVI'a), (XVI'b), (XVIII'a) e (XVIII'b) podem ser realizadas pelos mesmos métodos como descritos acima no [Processo de preparação 6-1] e no [Processo de preparação 6-2].

[Processo de preparação 8-1]



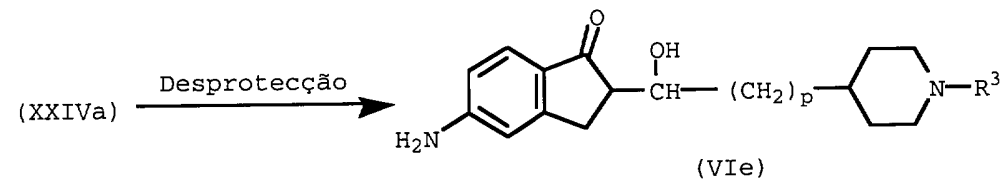
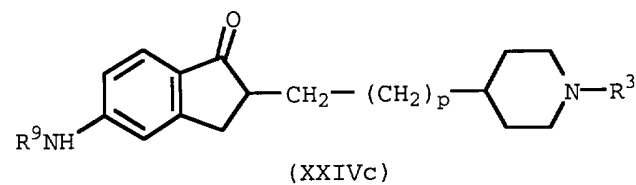
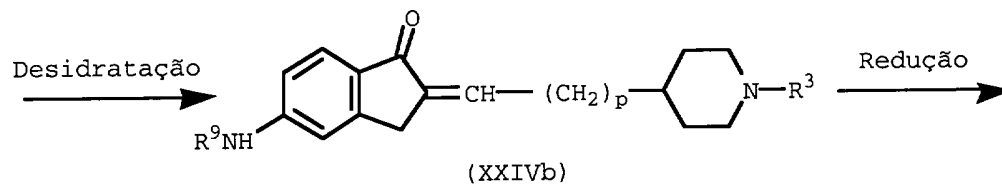
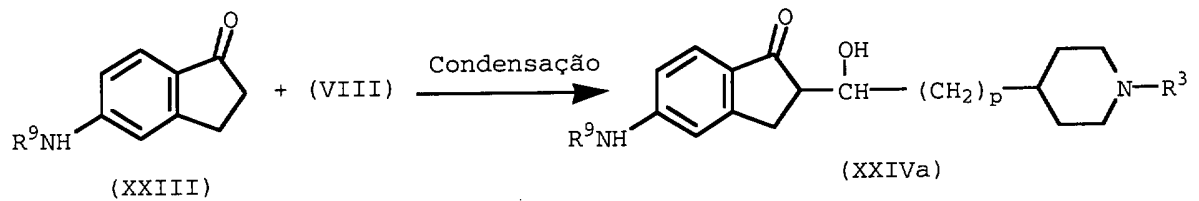
[Handwritten signature]

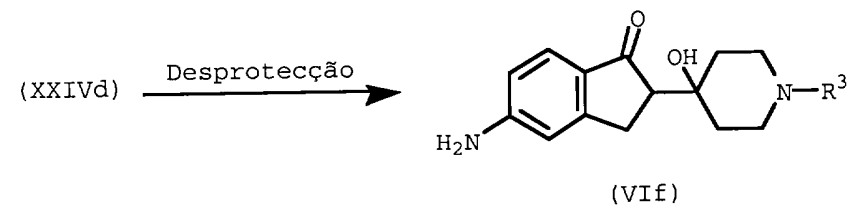
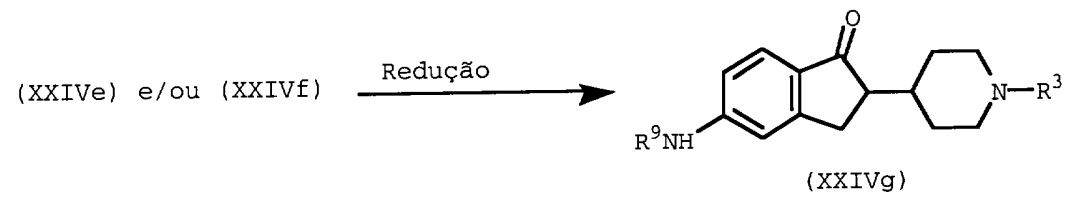
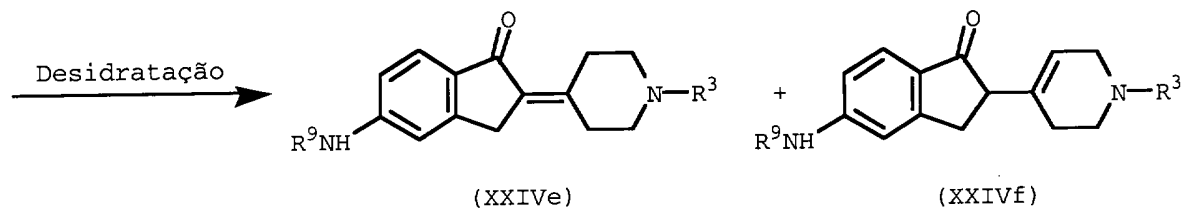
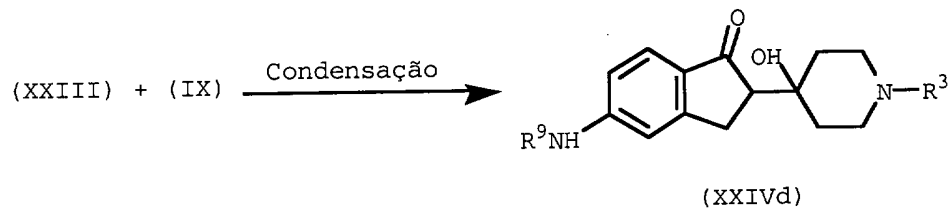
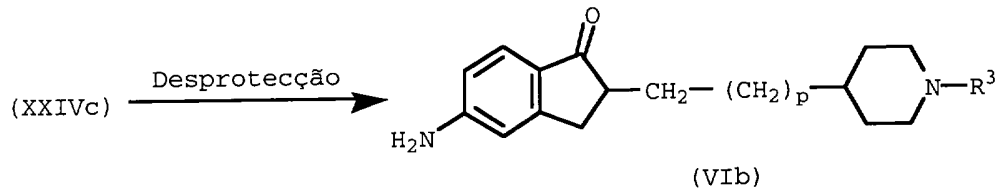
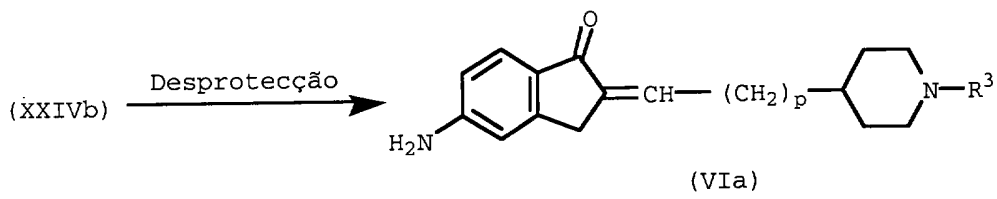


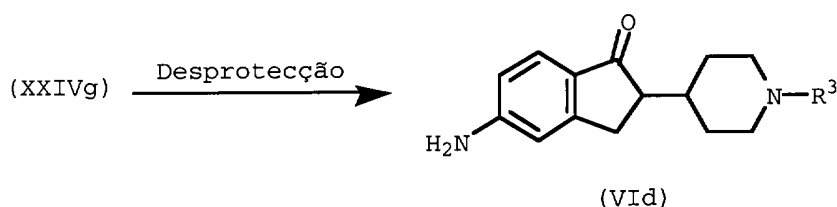
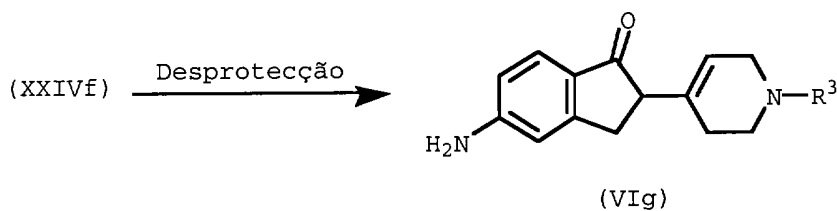
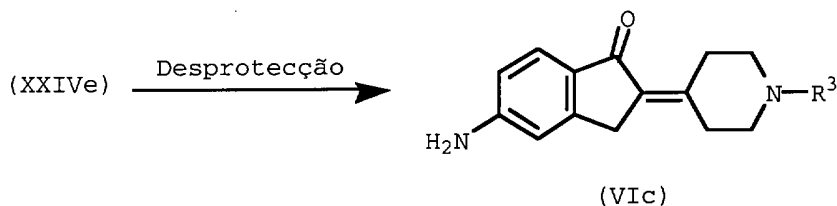


(em que R^3 , R^6 e p têm os mesmos significados que os descritos acima e R^9 representa um grupo protector tal como um grupo t-butoxicarbonilo, um grupo benziloxicarbonilo, um grupo acetilo, um grupo trifluoroacetilo e um grupo benzoílo).

[Processo de preparação 8-2]







(em que R^3 , R^9 e p têm os mesmos significados que os definidos acima).

No [Processo de preparação 8-1] ou no [Processo de preparação 8-2], o composto (XXIIa), (XXIIId), (XXIVa) ou (XXIVd) é preparado submetendo o composto (XXI) ou (XXIII) a uma reacção de condensação com o composto (VIII) ou (IX) em 1-5 vezes a quantidade molar, preferencialmente 1-2 vezes a quantidade molar num solvente em presença de uma base forte.

R^9 como o grupo protector não está particularmente limitado desde que seja estável nestas condições reaccionais, e são preferidos um grupo t-butoxicarbonilo, um grupo benziloxicarbonilo, um grupo acetilo, um grupo trifluoroacetilo, um grupo benzoílo, etc.

Como o solvente a ser utilizado, pode referir-se éteres tais como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos tais como



pentano, hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno, etc.; e solventes polares apróticos tais como triamida do ácido hexametilfosfórico, sulfóxido de dimetilo, etc. Também pode ser utilizada uma mistura destes solventes.

Como base forte a ser utilizada, são preferidos os alquilos de lítio tais como n-butil lítio, t-butil lítio, etc.; amidas de metais alcalinos tais como diisopropilamida de lítio, ditrimetilsililamida de lítio, amida de sódio, etc.; e hidretos de metais alcalinos tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio. A quantidade a ser utilizada é geralmente de 1-5 vezes a quantidade molar, preferencialmente 2-3 vezes a quantidade molar com base no composto (XXI) ou (XXIII).

A temperatura da reacção é -70 a 100°C, sendo a reacção preferencialmente realizada na gama de -70 até 50°C.

As reacções de desidratação do [Processo de preparação 8-1] e do [Processo de preparação 8-2] são geralmente realizadas seleccionando adequadamente de entre vários métodos conhecidos utilizados quando se sintetiza uma olefina a partir de um álcool. Pode referir-se, por exemplo, um método de desidratação em condições ácidas utilizando um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; ou um ácido orgânico tal como ácido p-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, etc., ou um método de desidratação em presença de um agente desidratante tal como cloreto de tionilo, oxiclreto de fósforo, cloreto de metanossulfonilo, anidrido metanossulfónico, anidrido acético, etc. e uma base orgânica tal como piridna, picolina, lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, trietilamina, etc. Particularmente quando o grupo protector R⁹ é instável em condições ácidas, é preferido o último método.

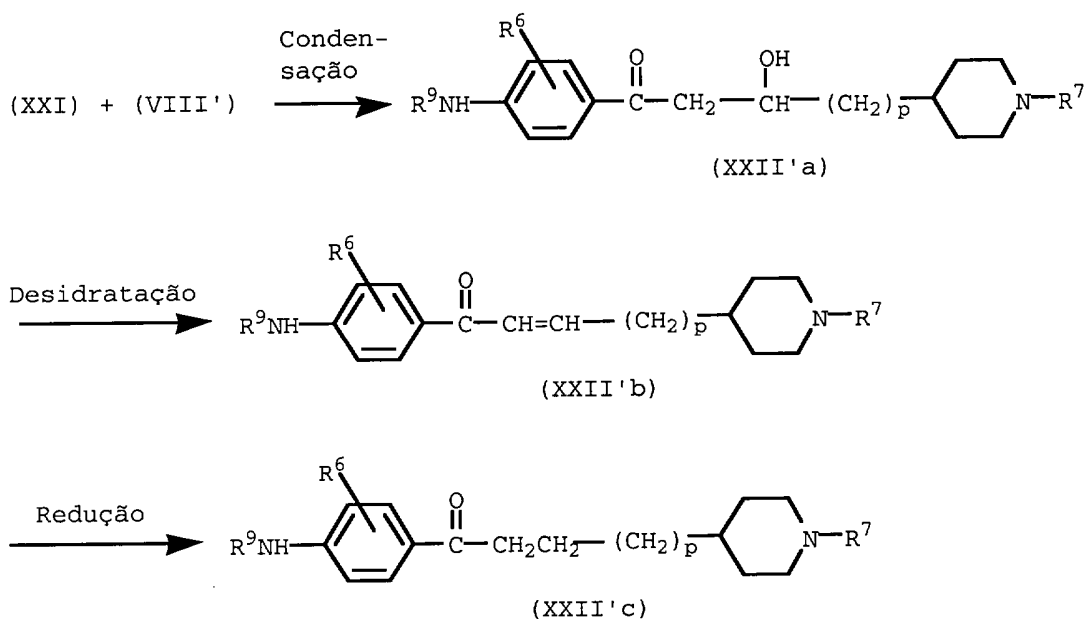
Nas reacções de desidratação referidas acima, como nos exemplos dos compostos (XXIIe) e (XXIIIf), e (XXIVe) e (XXIVf),

podem ser produzidos isómeros que têm a ligação dupla em posições diferentes. Estes podem ser separados e utilizados ou podem ser utilizados como uma mistura quando são utilizados nas reacções de redução.

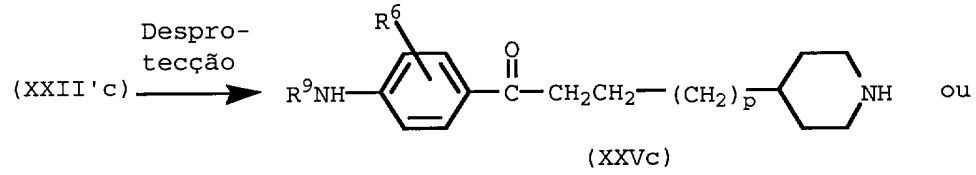
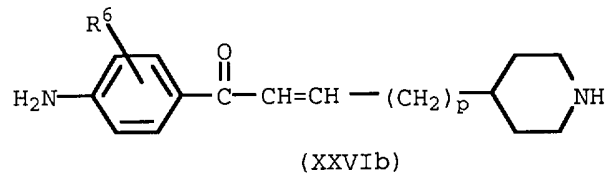
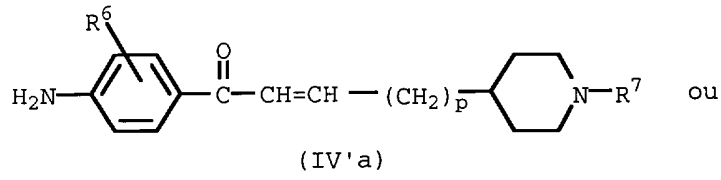
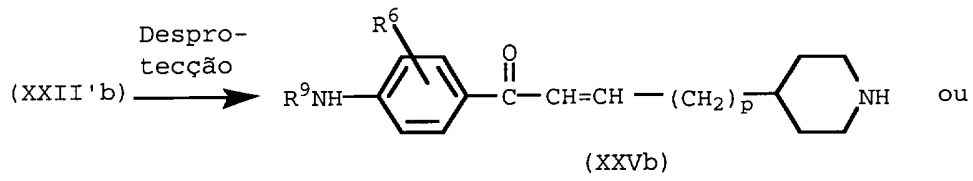
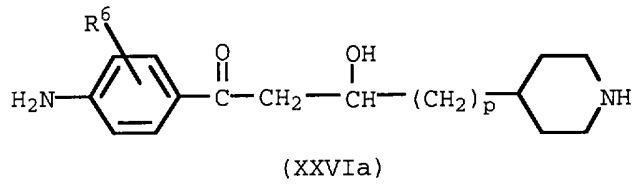
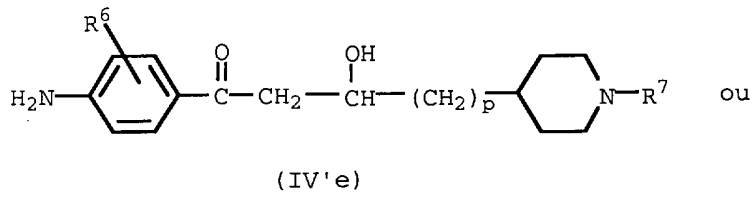
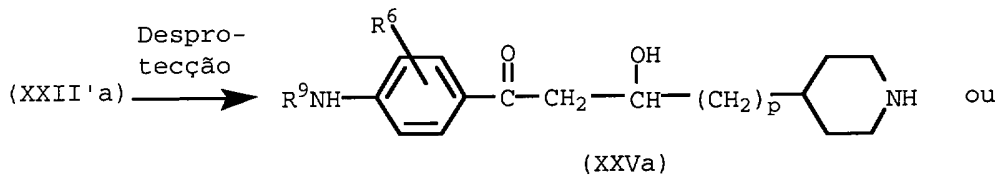
As reacções de redução do [Processo de preparação 8-1] e do [Processo de preparação 8-2] são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos acima no [Processo de preparação 3-1] e no [Processo de preparação 3-2].

Por desprotecção dos compostos (XXIIa), (XXIIb), (XXIIc), (XXIIId), (XXIIe), (XXIIf), (XXIIg), (XXIVa), (XXIVb), (XXIVc), (XXIVd), (XXIVe), (XXIVf) e (XXIVg), são preparados os compostos (IVe), (IVa), (IVb), (IVf), (IVc), (IVg), (IVd), (VIe), (VIa), (VIb), (VI f), (VIc), (VIg) e (VId), respectivamente. As reacções de desprotecção são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos acima no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2].

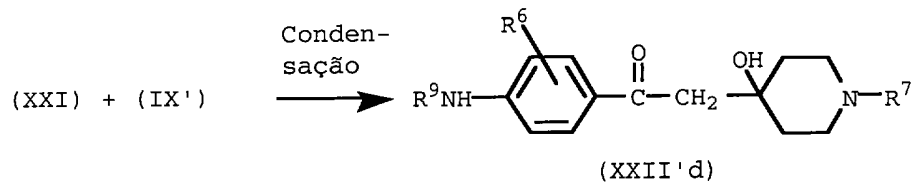
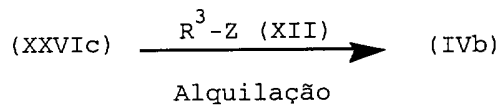
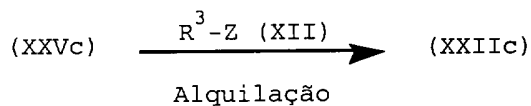
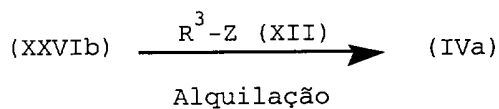
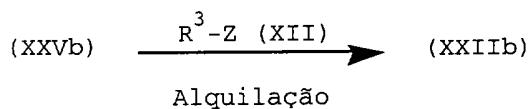
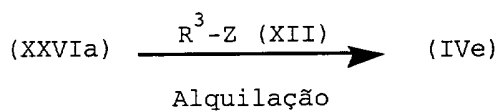
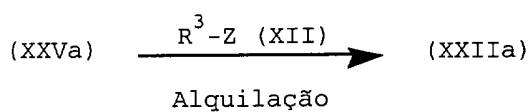
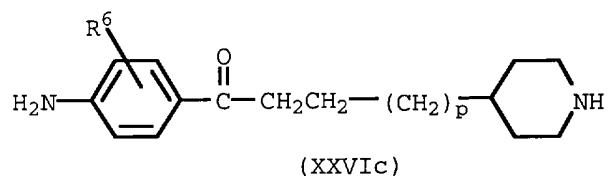
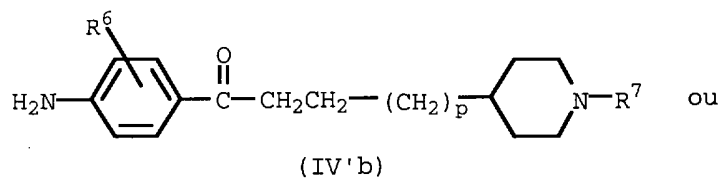
[Processo de preparação 9-1]



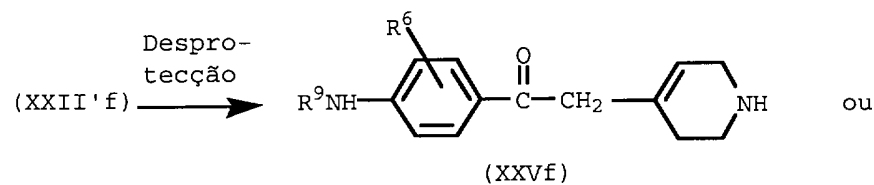
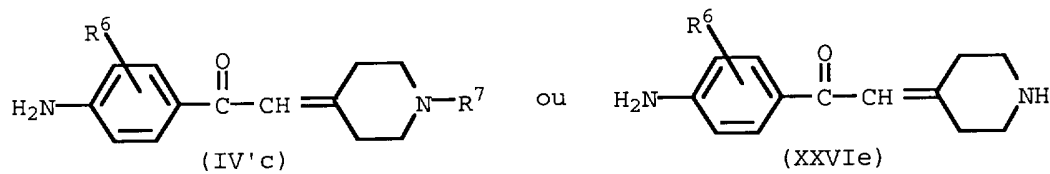
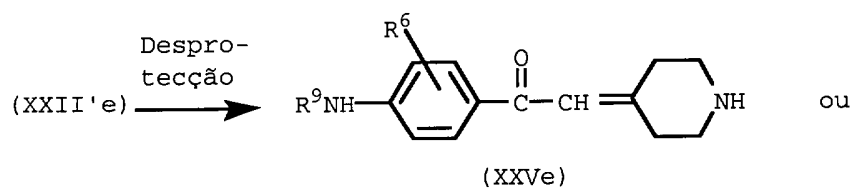
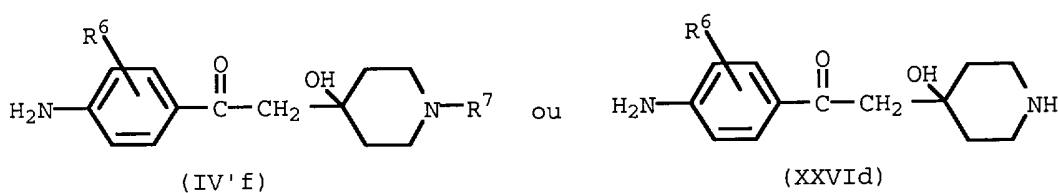
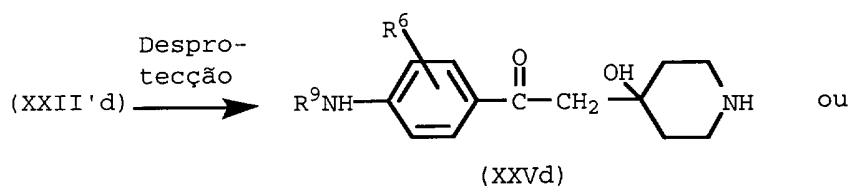
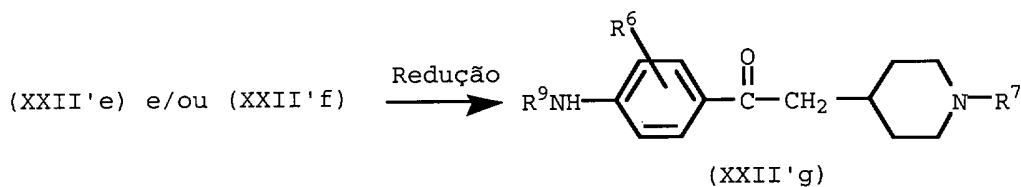
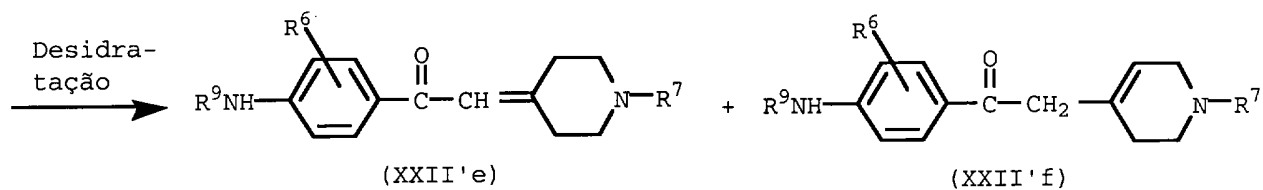
[Handwritten signature]



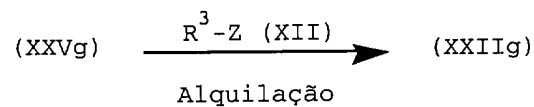
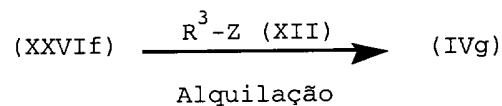
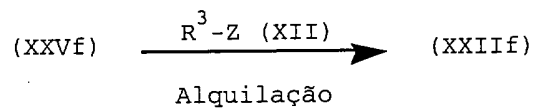
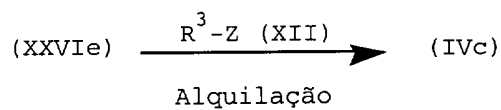
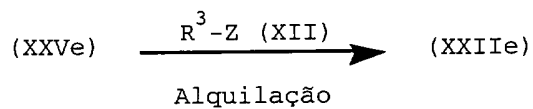
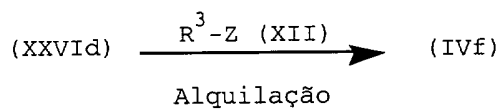
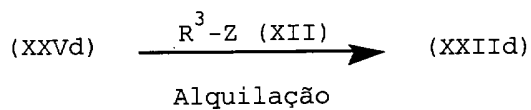
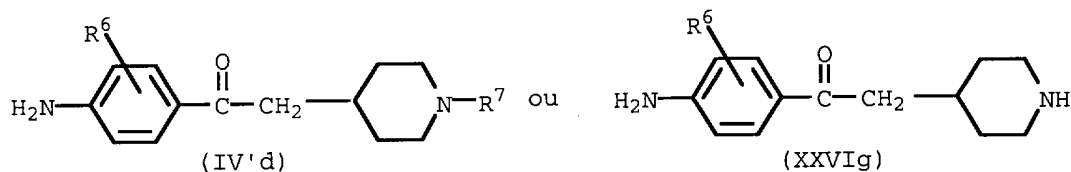
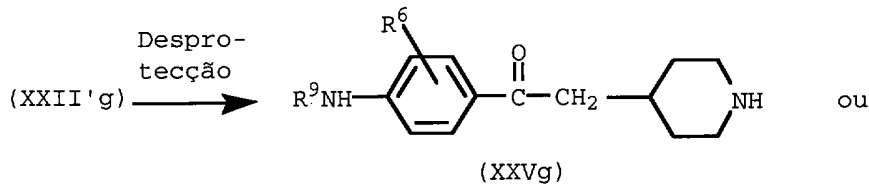
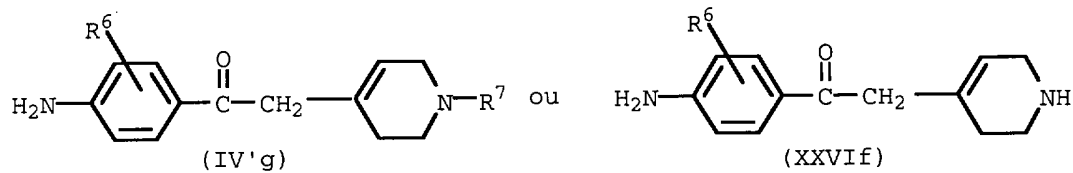
Handwritten signature

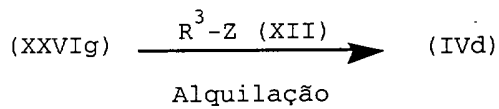


Handwritten signature



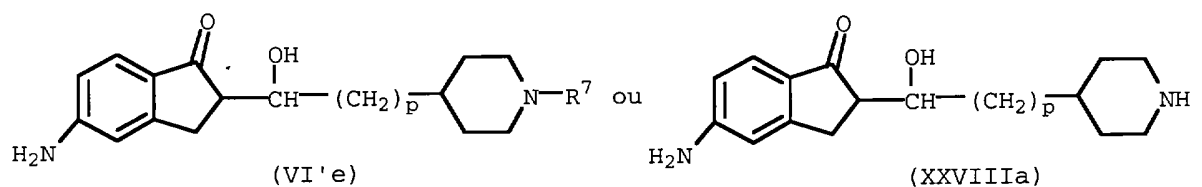
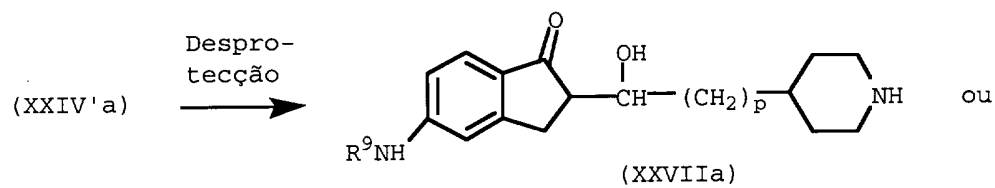
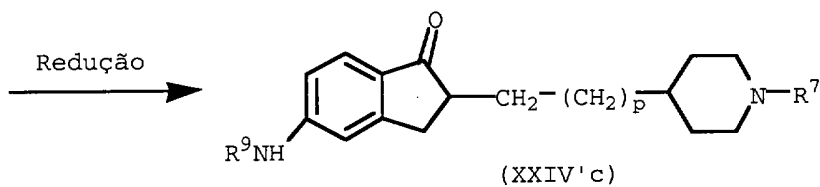
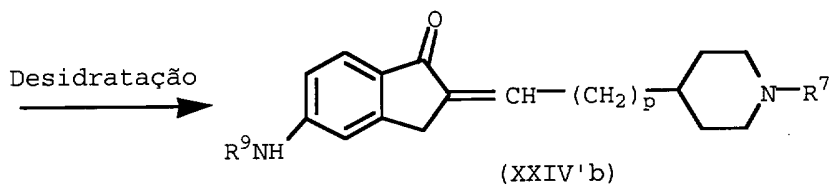
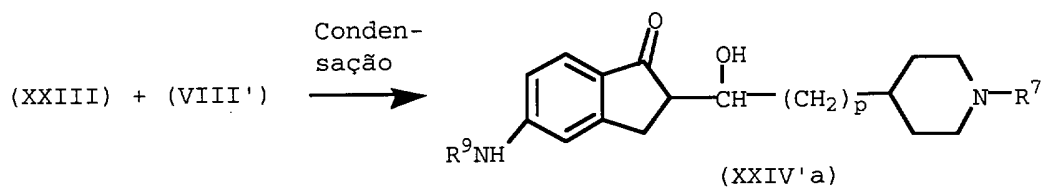
Handwritten signature



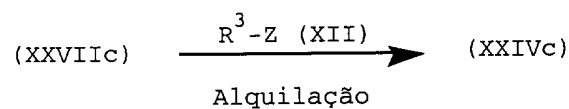
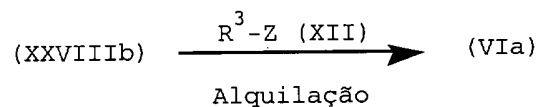
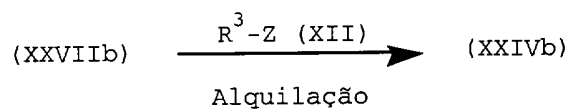
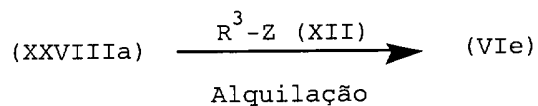
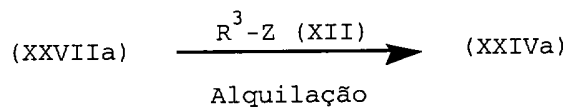
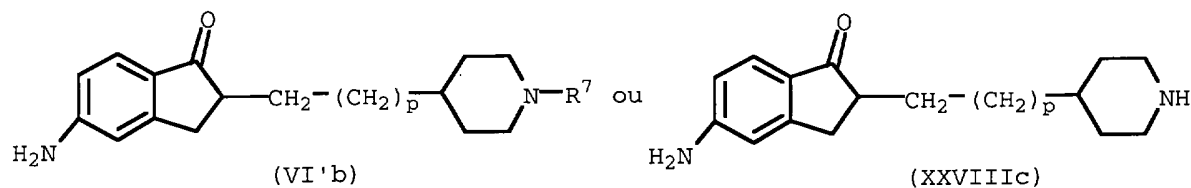
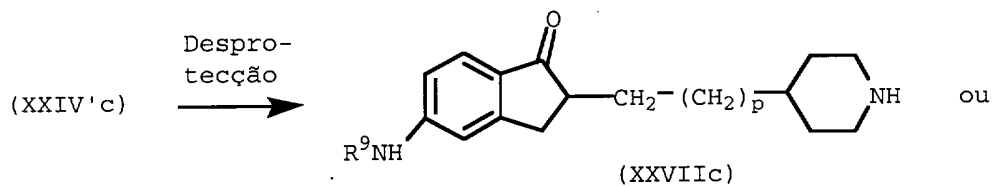
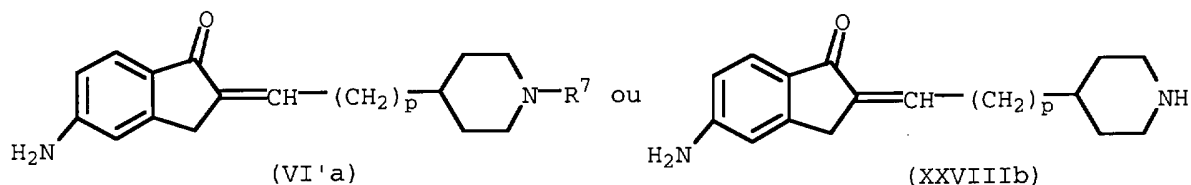
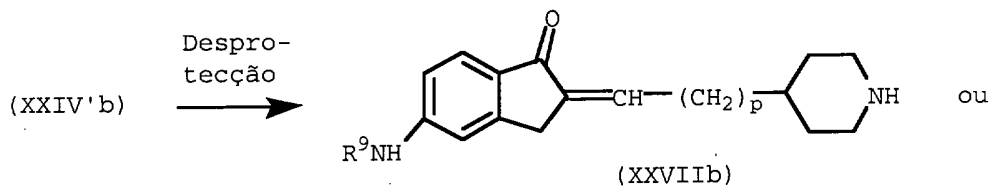


(em que R^3 , R^6 , R^7 , R^9 , Z e p t\~{e}m os mesmos significados que os descritos acima)

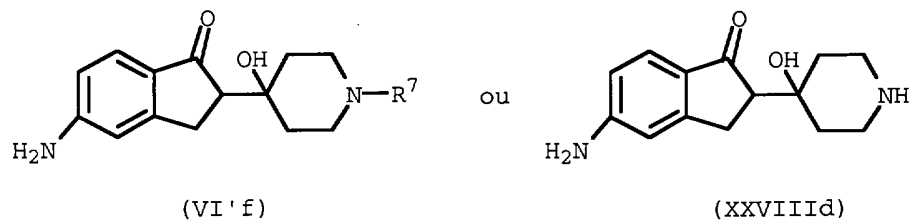
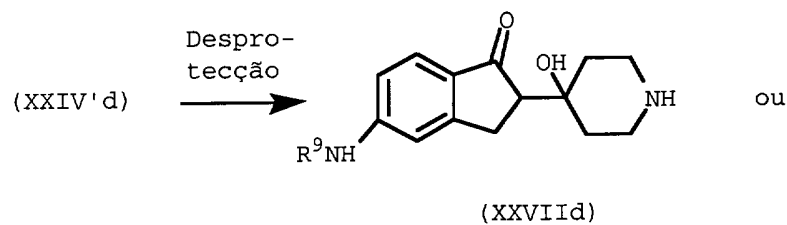
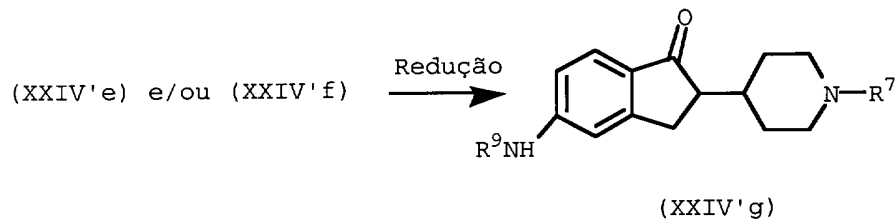
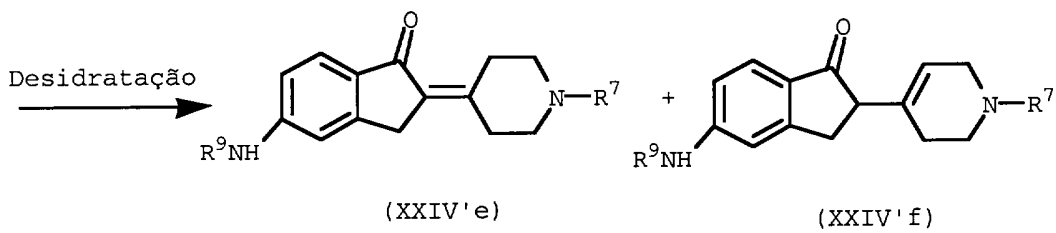
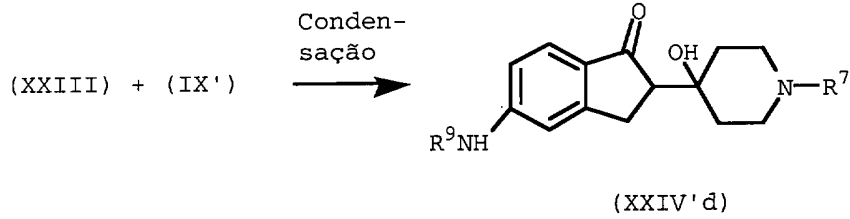
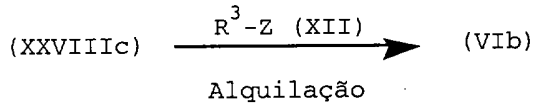
[Processo de prepara\c{c}\~{a}o 9-2]



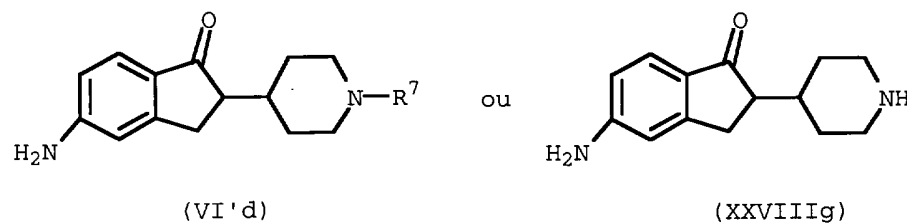
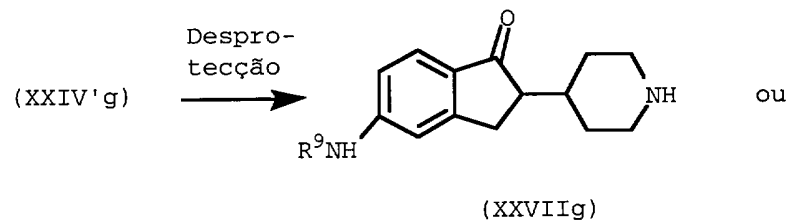
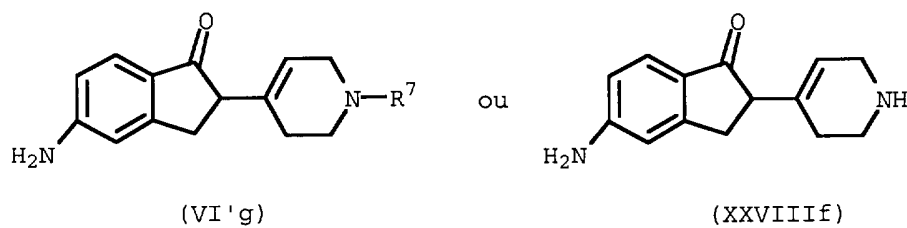
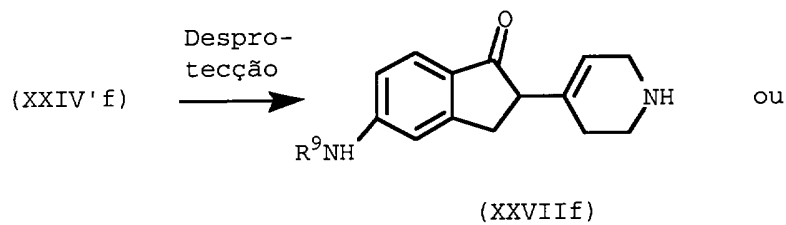
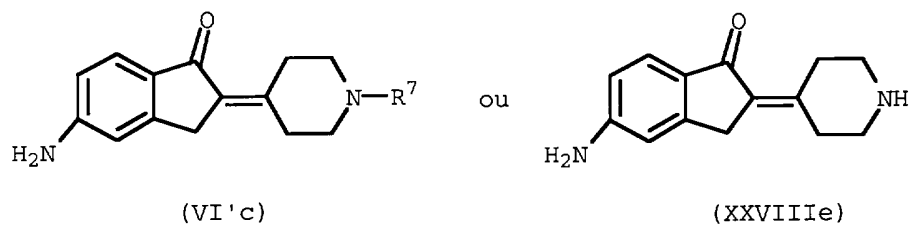
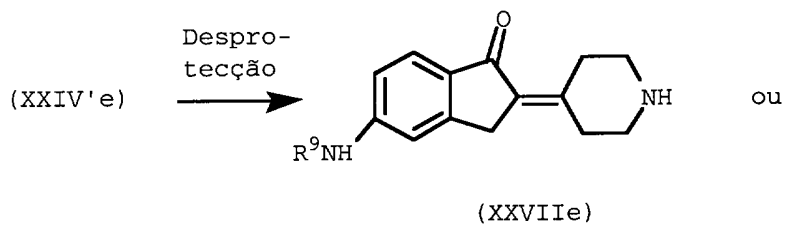
Handwritten signature

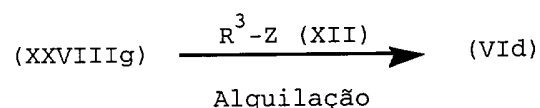
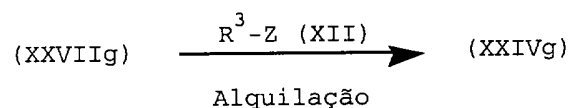
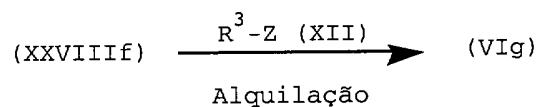
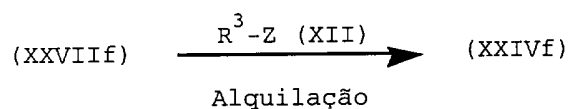
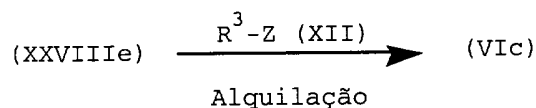
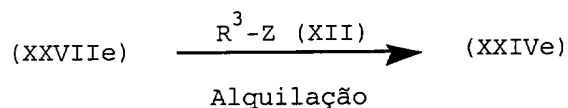
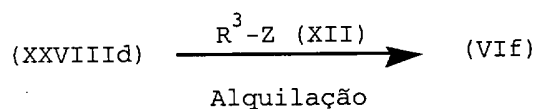
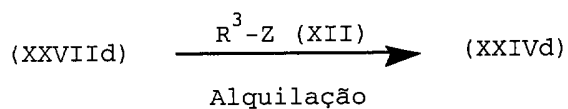


Handwritten signature



Alvares





(em que R^3 , R^6 , R^7 , R^9 , Z e p têm os mesmos significados que os descritos acima).

No [Processo de preparação 9-1] e no [Processo de preparação 9-2], as reacções de condensação, as reacções de desidratação e as reacções de redução são realizadas pelos mesmos métodos que os descritos no [Processo de preparação 8-1] e no [Processo de preparação 8-2].



R^7 e R^9 como grupos protectores podem ser diferentes ou podem ser iguais. Os compostos respectivos obtidos nas respectivas reacções do [Processo de preparação 9-1] e no [Processo de preparação 9-2] são utilizados nas reacções de desprotecção, respectivamente. Neste caso, por selecção adequada dos tipos dos dois grupos protectores R^7 e R^9 ou por selecção adequadas das condições de desprotecção, qualquer um de R^7 e R^9 pode ser removido selectivamente. Além disso, podem ser ambos removidos simultaneamente. As selecções destes R^7 e R^9 e das condições de desprotecção podem ser realizadas por referência à literatura, por exemplo, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic synthesis", John Wiley & Sons.

Os compostos (XXVa), (XXVIa), (XXVb), (XXVIb), (XXVc), (XXVIc), (XXVd), (XXVIId), (XXVe), (XXVIE), (XXVf), (XXVIf), (XXVg), (XXVIg), (XXVIIa), (XXVIIIa), (XXVIIb), (XXVIIIb), (XXVIIc), (XXVIIIc), (XXVIId), (XXVIIIId), (XXVIIe), (XXVIIIe), (XXVIIIf), (XXVIIIIf), (XXVIIg) e (XXVIIIg) assim obtidos podem ser convertidos em (XXIIa), (IVe), (XXIIb), (IVa), (XXIIc), (IVb), (XXIIId), (IVf), (XXIIe), (IVc), (XXIIIf), (IVg), (XXIIg), (IVd), (XXIVa), (VIe), (XXIVb), (VIa), (XXIVc), (VIb), (XXIVd), (VIIf), (XXIVE), (VIc), (XXIVf), (VIg), (XXIVg) e (VID), respectivamente, submetendo a alquilação utilizando o composto (XII) (R^3-Z) pelos mesmos métodos tal como descritos no [Processo de preparação 4-1] e no [Processo de preparação 4-2], respectivamente.

Depois de completadas as reacções, os compostos desejados das respectivas reacções podem ser obtidos por tratamento das misturas reaccionais de acordo com um método convencional e podem ser adicionalmente purificados por utilização de meios de purificação convencionais tais como recristalização, cromatografia em coluna, etc., se necessário. Os compostos de fórmula (I), de fórmula (II) e de fórmula (III) da presente invenção são convertidos nos sais desejados de acordo com um método convencional, se necessário.




Nos compostos de fórmula (I), de fórmula (II) e de fórmula (III) assim preparados, podem existir isómeros ópticos ou geométricos (cis e trans ou E e Z). Nesse caso, por realização das reacções descritas acima utilizando compostos de partida que são opticamente resolvidos ou separados, consoante desejado, podem ser obtidos os isómeros ópticos ou os isómeros geométricos dos correspondentes compostos desejados. Além disso, por tratamento de uma mistura de isómeros ópticos ou de isómeros geométricos de acordo com um método de resolução óptica ou um método de separação convencionais, podem ser obtidos os respectivos isómeros.

Na fórmula (I), na fórmula (II) e na fórmula (III), todos os isómeros ópticos, isómeros geométricos e suas misturas são representados pelas mesmas fórmulas, mas os respectivos isómeros e suas misturas estão incluídos na presente invenção.

MELHOR FORMA DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

A seguir, descreve-se a presente invenção em mais pormenor apresentando Exemplos, mas o âmbito da presente invenção não é limitado por estes.



Exemplo 1

(E)-N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzil-piperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-199 na Tabela 1)

Adicionou-se 1,27 g de 4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno a uma solução mista de 10 mL de ácido acético e 2 mL de ácido clorídrico, e em seguida adicionou-se 1,38 g de cloreto estanoso com arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada durante 24 horas enquanto se adicionou mais 0,69 g de cloreto estanoso por duas vezes durante a reacção. O solvente foi removido a pressão reduzida para dar (E)-4-[3-(1-benzil-piperidin-4-il)propenoíl]anilina em bruto. Em seguida, esta foi dissolvida em 15 mL de etanol, e à solução adicionou-se 0,67 g de 4-cloro-5,6-dimetilpirimidina. Subsequentemente, fez-se reagir a mistura por aquecimento a 60°C durante 30 minutos. A mistura reaccional foi neutralizada por adição de uma solução a 28% de metóxido de sódio.metanol com arrefecimento, os sólidos foram removidos por filtração, e em seguida o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,02 g do composto em epígrafe como um pó amarelo pálido.

p.f. 188 a 190°C (decompôs-se)

Massa; m/z = 426 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,45 a 1,87 (4H, m), 1,96 a 2,13 (2H, m), 2,13 a 2,40 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,86 a 3,02 (2H, m), 3,52 (2H, s), 6,62 (1H, s, largo), 6,87 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J=15,6 Hz, J=6,5 Hz), 7,18 a 7,43 (5H, m), 7,74 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, s)

Exemplo 2



N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-150 na Tabela 1)

Adicionou-se 0,82 g de (E)-N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina obtida no Exemplo 1 a um solvente misto de 30 mL de etanol e 40 mL de dioxano, e em seguida adicionou-se 0,05 g de óxido de platina. A mistura foi agitada sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Após remoção do catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,39 g do composto em epígrafe como um pó amarelo pálido.

p.f. 168 a 170°C

Massa; m/z = 428 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,20 a 1,46 (3H, m), 1,60 a 1,85 (4H, m), 1,85 a 2,07 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,83 a 3,04 (4H, m), 3,50 (2H, s), 6,60 (1H, s, largo), 7,20 a 7,40 (5H, m), 7,72 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, s)

Exemplo 3

N-(5-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-160 na Tabela 1)

0,29 g de N-(5-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina obtida do mesmo modo que no Exemplo 1 foi dissolvida num solvente misto de 10 mL de acetato de etilo e 5 mL de etanol, e adicionou-se uma solução saturada com HCl gasoso em acetato de etilo à mistura até pH 3. Os cristais que precipitaram foram recolhidos por filtração e secos para dar 0,21 g do composto em epígrafe como um pó branco.



(como o aduto com 1/2H₂O)

p.f. 217 a 220°C

Massa; m/z = 448 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,70 a 1,90 (7H, m), 2,71 (3H, s), 2,82 a 3,23 (4H, m), 3,34 a 3,42 (2H, m), 4,28 (2H, d, J=4,9 Hz), 7,43 a 7,46 (3H, m), 7,67 a 7,69 (2H, m), 7,83 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,71 (1H, s), 10,24 (1H, s), 11,15 (1H, s, largo)

Do mesmo modo que no Exemplo 1, Exemplo 2 ou Exemplo 3, foram sintetizados os compostos seguintes.

Exemplo 4

N-(5-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzil-piperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-162 na Tabela 1)

Pó branco

p.f. 164 a 166°C

Massa; m/z = 446 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,49 a 1,70 (2H, m), 1,73 a 1,88 (2H, m), 1,98 a 2,10 (2H, m), 2,18 a 2,36 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,90 a 2,98 (2H, m), 3,52 (2H, s), 6,87 (1H, d, J=15 a 16 Hz), 7,04 (1H, dd, J=15 a 16 Hz, J=6 a 7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=8 a 9 Hz), 7,98 (2H, d, J=8 a 9 Hz), 8,58 (1H, s)

Exemplo 5

N-(6-cloropirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina.HCl (sal de HCl do Composto II-146 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/2H₂O)

Pó amarelo pálido

p.f. 246 a 260°C (com decomposição)

Massa; m/z = 434 (M⁺)



RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,40 a 1,72 (4H, m), 1,72 a 2,03 (3H, m), 2,77 a 3,20 (6H, m), 4,22 (2H, d, J=4,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,38 a 7,49 (3H, m), 7,38 a 7,63 (2H, m), 7,83 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,52 (1H, s), 10,05 (1H, largo), 10,28 (1H, s)

Exemplo 6

(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-5 na Tabela 1)

Pó amarelo pálido

p.f. 212 a 214°C

Massa; m/z = 438 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,46 a 1,87 (4H, m), 1,93 a 2,38 (5H, m), 2,78 a 3,06 (6H, m), 3,52 (2H, s), 6,61 (1H, s, largo), 6,87 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J=15,6 Hz, J=6,4 Hz), 7,20 a 7,40 (5H, m), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 7

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-2 na Tabela 1)

Pó amarelo pálido

p.f. 203 a 205°C

Massa; m/z = 440 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,23 a 1,41 (3H, m), 1,63 a 1,77 (4H, m), 1,88 a 1,99 (2H, m), 2,14 a 2,26 (2H, m), 2,78 a 3,07 (8H, m), 3,49 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,20 a 7,30 (2H, m), 7,20 a 7,26 (3H, m), 7,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 8

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-2 na Tabela 1)

(como o aduto com H₂O)

Cristais brancos acinzentados

p.f. 198 a 201°C (com decomposição)

Massa; m/z = 440 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,52 a 2,21 (7H, m), 2,20 a 2,42 (2H, m), 2,68 a 3,55 (10H, m), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 7,38 a 7,52 (3H, m), 7,60 a 7,80 (2H, m), 7,80 a 8,03 (4H, m), 8,60 (1H, s), 11,53 a 11,80 (1H, m, largo)

Exemplo 9

(E)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-175 na Tabela 1)

Cristais brancos

p.f. 171 a 172°C

Massa (CI); m/z = 453 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,52 a 2,15 (10H, m), 2,18 a 2,36 (1H, m), 2,56 a 2,60 (2H, m), 2,82 a 2,88 (2H, m), 2,92 a 3,13 (2H, m), 3,55 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J=6,4 Hz, J=15,6 Hz), 7,25 a 7,35 (5H, m), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,60 (1H, s)

Exemplo 10

N-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-163 na Tabela 1)

(como o aduto com 3/4H₂O)

Cristais brancos



p.f. 156 a 157°C

Massa (CI) ; m/z = 455 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,22 a 1,44 (3H, m), 1,61 a 1,74 (4H, m), 1,90 a 2,00 (6H, m), 2,52 a 2,58 (2H, m), 2,79 a 2,98 (6H, m), 3,48 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,25 a 7,32 (5H, m), 7,74 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (1H, s)

Exemplo 11

(E)-N-(7-metoxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-173 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/4H₂O)

Cristais brancos

p.f. 193 a 195°C (com decomposição)

Massa; m/z = 468 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,50 a 1,82 (4H, m), 2,00 a 2,38 (4H, m), 2,40 a 2,56 (1H, m), 2,64 a 2,80 (1H, m), 2,90 a 3,12 (3H, m), 3,54 (2H, s), 3,58 (3H, s), 4,72 a 4,77 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J=6,4 Hz, J=15,6 Hz), 7,26 a 7,34 (5H, m), 7,79 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,75 (1H, s)

Exemplo 12

N-(7-metoxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-168 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/4H₂O)

Cristais brancos

p.f. 178 a 180°C

Massa; m/z = 470 (M⁺)



RMN (δ , CDCl₃); 1,19 a 1,45 (3H, m), 1,60 a 1,81 (4H, m), 1,88 a 2,01 (2H, m), 2,07 a 2,24 (1H, m), 2,39 a 2,60 (1H, m), 2,64 a 2,78 (1H, m), 2,85 a 3,02 (5H, m), 3,48 (2H, s), 3,58 (3H, s), 4,71 a 4,76 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,21 a 7,28 (5H, m), 7,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz)

Exemplo 13

(E)-N-(7-fluoro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-188 na Tabela 1)

Pó amarelo pálido

Massa; m/z = 456 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,47 a 1,90 (4H, m), 1,96 a 2,16 (2H, m), 1,86 a 2,16 (1H, m), 2,16 a 2,76 (3H, m), 2,76 a 3,23 (4H, m), 3,54 (2H, s), 5,70 a 5,78 e 5,96 a 6,06 (total 1H, m cada), 6,89 (1H, d, J=15 a 16 Hz), 7,02 (1H, dd, J=15 a 16 Hz, J=5 a 6 Hz), 7,18 a 7,40 (5H, m), 7,86 a 8,04 (4H, m), 8,46 (1H, s), 8,74 (1H, s)

Exemplo 14

N-(7-fluoro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-183 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/2H₂O)

Cristais brancos

p.f. 173 a 175°C

Massa; m/z = 458 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,55 a 1,98 (7H, m), 2,16 a 2,80 (2H, m), 2,80 a 3,47 (8H, m), 4,30 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,95 a 6,02 e 6,20 a 6,31 (total 1H, m cada), 7,36 a 7,53 (3H, m), 7,59 a 7,76 (2H, m), 7,90 a 8,12 (4H, m), 8,88 (1H, s), 10,70 (1H, s), 10,88 (1H, largo)

Exemplo 15

(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-[1-(4-metoxibenzil)piperidin-4-il]propenoíl]anilina (Composto II-29 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/2H₂O)

Pó branco

p.f. 198 a 199,5°C

Massa; m/z = 468 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,50 a 1,68 (2H, m), 1,76 a 1,82 (2H, m), 2,00 a 2,28 (5H, m), 2,88 a 3,04 (6H, m), 3,47 (2H, s), 3,80 (3H, s), 6,80 a 6,95 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J=15,1 Hz, J=6,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,57 (1H, s), 7,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,61 (1H, s)

Exemplo 16

(E)-N-(5,6-dietilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina (Composto II-200 na Tabela 1)

Pó amarelo pálido

Massa (CI); m/z = 455 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,20 a 1,38 (6H, m), 1,46 a 1,88 (4H, m), 1,96 a 2,16 (2H, m), 2,15 a 2,40 (1H, m), 2,60 a 2,84 (4H, m), 2,88 a 3,02 (2H, m), 3,51 (2H, s), 6,71 (1H, s, largo), 6,88 (1H, d, J=15 a 16 Hz), 7,04 (1H, dd, J=15 a 16 Hz, J=6 a 7 Hz), 7,20 a 7,45 (5H, m), 7,35 (2H, d, J=8 a 9 Hz), 7,97 (2H, d, J=8 a 9 Hz), 8,64 (1H, s)

Exemplo 17

(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]propenoíl}anilina (Composto II-11 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/2H₂O)

Pó branco



p.f. 209 a 210,5°C

Massa; m/z = 456 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,52 a 1,64 (2H, m), 1,80 a 1,84 (2H, m), 2,05 a 2,10 (2H, m), 2,13 a 2,22 (2H, m), 2,23 a 2,31 (1H, m), 2,90 a 3,02 (6H, m), 3,49 (2H, s), 6,90 (1H, d, J=15,1 Hz), 6,92 a 7,03 (3H, m), 7,28 a 7,30 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,60 (1H, s)

Exemplo 18

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-8 na Tabela 1)

(como o aduto com 1/2H₂O)

Pó amarelo pálido

p.f. 179-181°C

Massa; m/z = 458 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,29 a 1,45 (3H, m), 1,66 a 1,80 (4H, m), 1,94 a 2,10 (2H, m), 2,15 a 2,26 (2H, m), 2,82 a 3,05 (8H, m), 3,56 (2H, s, largo), 6,46 (1H, s), 6,96 a 7,05 (2H, m), 7,25 a 7,36 (2H, m), 7,78 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,66 (1H, s)

Exemplo 19


(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-fluorobenzil)piperidin-4-il]propenoíl}anilina (Composto II-17 na Tabela 1)

Pó branco

p.f. 210 a 211°C

Massa (CI); m/z = 457 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,51 a 1,85 (4H, m), 2,02 a 2,30 (5H, m), 2,83, a 3,06 (6H, m), 3,52 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,89 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,95 a 7,12 (4H, m), 7,23 a 7,35 (1H, m), 7,78 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,66 (1H, s)



Exemplo 20

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-fluorobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-14 na Tabela 1)

(como o aduto com 3/2H₂O)

Pó branco

p.f. > 252°C (com decomposição)

Massa (CI); m/z = 459 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,24 a 1,40 (3H, m), 1,54 a 1,77 (4H, m), 1,89 a 2,02 (2H, m), 2,15 a 2,25 (2H, m), 2,82 a 2,91 (4H, m), 2,91 a 3,05 (4H, m), 3,47 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,89 a 6,96 (1H, m), 7,02 a 7,11 (2H, m), 7,22 a 7,28 (1H, m), 7,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 21

4-[1-Oxo-2-(1-benzilpiperidin-4-il)metilenoindan-5-il]amino-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina (Composto II-3 na Tabela 2)

Com arrefecimento com gelo, adicionou-se 1,70 g de uma solução a 28% de metóxido de sódio.metanol a 1,96 g de 4-(1-oxoindan-5-il)amino-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina dissolvida em tetrahidrofurano, e em seguida adicionou-se gota a gota 1,80 g de 1-benzil-4-formil-piperidina. Depois de a mistura ter sido agitada durante 1,5 horas, adicionou-se à mistura reaccional uma solução saturada de cloreto de sódio, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel e depois recristalizado de clorofórmio para dar 1,35 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.



(como o aduto com 1/2H₂O)

p.f. > 260°C (com decomposição)

Massa; m/z = 450 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,45 a 1,85 (4H, m), 1,96 a 2,46 (5H, m), 2,80 a 3,10 (6H, m), 3,56 (2H, s), 3,70 (2H, s), 6,55 (1H, s), 6,70 (1H, d, J=9,8 Hz), 7,24 a 7,41 (6H, m), 7,82 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,18 (1H, s), 8,66 (1H, s)

Exemplo 22

4-[1-Oxo-2-(1-benzilpiperidin-4-il)metilindan-5-il]amino-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina (Composto III-4 na Tabela 2)

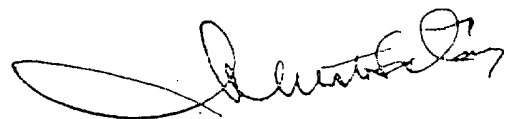
Adicionou-se 0,53 g de óxido de platina a 1,35 g de 4-[1-oxo-2-(1-benzilpiperidin-4-il)metilenoindan-5-il]amino-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina dissolvida numa solução mista de 60 mL de tetrahydrofurano, 60 mL de etanol e 1 mL de ácido acético, e a mistura foi agitada sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 8 horas. Após a remoção do catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,31 g do composto em epígrafe como um pó amarelo pálido.

p.f. 200 a 202°C

Massa; m/z = 452 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,18 a 2,12 (9H, m), 2,12 a 2,30 (2H, m), 2,62 a 3,08 (8H, m), 3,25 a 3,44 (1H, m), 3,55 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,20 a 7,41 (6H, m), 7,71 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,10 (1H, d, J=1 a 2 Hz), 8,66 (1H, s)

Exemplo 23



N-(5-etilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-205 na Tabela 1)

A 10 mL de etanol adicionou-se 0,23 g de 4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina e 0,13 g de 4-cloro-5-etilpirimidina, e após a adição de 2 mL de uma solução etanólica de ácido clorídrico (contendo 0,071 g de ácido clorídrico), fez-se reagir a mistura por aquecimento a refluxo durante 2 horas. Após arrefecimento, adicionou-se à mistura reaccional uma solução a 28% de metóxido de sódio metanol para a tornar alcalina, e em seguida a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,18 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

p.f. 136,5 a 138°C

Massa (CI); m/z = 429 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,24 a 1,43 (3H, m), 1,37 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,56 a 1,80 (4H, m), 1,87 a 2,05 (2H, m), 2,61 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,81 a 3,00 (4H, m), 3,51 (2H, s), 6,63 (1H, s, largo), 7,18 a 7,37 (5H, m), 7,77 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,98 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,27 (1H, s), 8,71 (1H, s)

Exemplo 24

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-nitrobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-242 na Tabela 1)

(1) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina

A 80 mL de clorofórmio adicionou-se 4,53 g de 4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina e 3,83 g de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina, e após a adição de 10 mL de uma solução de ácido clorídrico em clorofórmio (contendo



0,9 g de ácido clorídrico), a mistura foi aquecida a refluxo durante 5 horas. Depois de completada a reacção, adicionou-se à mistura uma solução a 28% de metóxido de sódio com arrefecimento com gelo para a tornar alcalina e em seguida o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 6,16 g do composto em epígrafe como um pó castanho.

Massa; $m/z = 392$ (M^+)

RMN (δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1,00 a 1,27 (2H, m), 1,52 a 1,87 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,03 a 2,23 (2H, m), 2,45 a 2,61 (2H, m), 2,87 a 3,11 (6H, m), 3,76 a 3,89 (1H, m), 4,46 a 4,58 (1H, m), 7,86 a 7,96 (4H, m), 8,51 (1H, s), 8,70 (1H, s)

(2) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(piperidin-4-il]propanoíl}anilina.sal de 2HCl

Adicionou-se 30 mL de ácido clorídrico concentrado a 6,16 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il]propanoíl}anilina, e após aquecimento a refluxo durante 7 horas, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi lavado com metanol para dar 3,38 g do composto em epígrafe como um pó amarelo.

Massa; $m/z = 350$ (M^+)

RMN (δ , CD_3OD); 1,36 a 1,56 (2H, m), 1,64 a 1,83 (3H, m), 1,95 a 2,09 (2H, m), 2,92 a 3,24 (8H, m), 3,35 a 3,46 (2H, m), 7,08 a 7,25 (1H, m), 7,90 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,08 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,75 (1H, s)

(3) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-{3-[1-(2-nitrobenzil]piperidin-4-il]acetil}anilina

Adicionou-se 30 mL de acetona, 7,12 g de carbonato de potássio e 0,62 g de brometo de 2-nitrobenzilo a 1,00 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(piperidin-



4-il]propanoíl}anilina.sal de 2HCl, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e deixada em repouso de um dia para o outro. Em seguida, após separação do sólido por filtração e remoção do solvente por destilação a pressão reduzida, o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,72 g do composto em epígrafe como um pó branco,

p.f. 164 a 166°C

Massa (SIMS); m/z = 486 (M⁺+1)

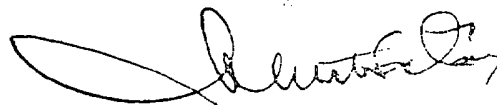
RMN (δ , CDCl₃); 1,16 a 1,40 (3H, m), 1,52 a 1,77 (4H, m), 1,94 a 2,08 (2H, m), 2,09 a 2,27 (2H, m), 2,72 a 3,06 (8H, m), 3,75 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,32 a 7,43 (1H, m), 7,48 a 7,59 (1H, m), 7,60 a 7,68 (1H, m), 7,76 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,74 a 7,83 (1H, m), 7,96 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 25

N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-220 na Tabela 1)

A 70 mL de clorofórmio adicionou-se 7,00 g de 4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina.sal de 2HCl e 8,38 g de 4-cloro-5-metilpirimidina, e após a adição de mais 10 mL de uma solução etanólica de ácido clorídrico (contendo 1,7 g de ácido clorídrico), fez-se reagir a mistura por aquecimento a refluxo durante 5 horas. Após a reacção, adicionou-se à mistura reaccional uma solução a 28% de metóxido de sódio-metanol para a tornar alcalina e em seguida a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 5,30 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

p.f. 211 a 213°C



Massa; $m/z = 400 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,26 a 1,47 (2H, m), 1,63 a 1,80 (3H, m), 1,89 a 2,08 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,76 a 2,93 (4H, m), 3,48 (2H, s), 6,58 (1H, s, largo), 7,17 a 7,38 (5H, m), 7,78 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,97 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (1H, s), 8,70 (1H, s)

Exemplo 26

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-1 na Tabela 1)

(1) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]anilina

A 50 mL de clorofórmio adicionou-se 6,63 g de 4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]anilina.trifluoroacetato e 3,01 g de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina, e após a adição de 10 mL de uma solução de ácido clorídrico em clorofórmio (contendo 0,6 g de ácido clorídrico), fez-se reagir a mistura por aquecimento a refluxo durante 3 horas. Após a reacção, adicionou-se à mistura reaccional uma solução a 28% de metóxido de sódio-metanol com arrefecimento para a tornar alcalina. Após a remoção do material sólido, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 6,08 g do composto em epígrafe como um pó branco amarelado.

p.f. 225 a 227°C

Massa (CI); $m/z = 379 (M^++1)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,12 a 1,33 (2H, m), 1,72 a 1,92 (2H, m), 2,04 a 2,35 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,52 a 2,68 (1H, m), 2,68 a 2,93 (4H, m), 2,93 a 3,18 (3H, m), 3,94 a 4,12 (1H, m), 4,55 a 4,70 (1H, m), 6,65 (1H, s, largo), 7,79 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,65 (1H, s)



(2) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(piperidin-4-il)acetil]anilina.sal de 2 HCl

Adicionou-se 50 mL de ácido clorídrico concentrado a 6,08 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]anilina, e após aquecimento da mistura a refluxo, removeu-se o solvente por destilação a pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com etanol quente para dar 5,13 g do composto em epígrafe como um pó branco amarelado.

Massa (CI); $m/z = 337 (M^+ + 1)$

RMN (δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1,48 a 1,69 (2H, m), 1,84 a 2,00 (2H, m), 2,10 a 2,35 (3H, m), 2,72 a 3,21 (8H, m), 3,21 a 3,38 (2H, m), 7,92 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 7,99 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,84 (1H, s), 10,64 (1H, s)

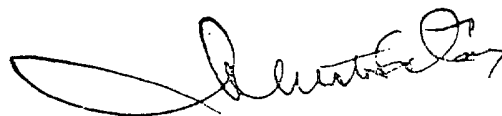
(3) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina

Adicionou-se 50 mL de acetona, 1,14 g de carbonato de potássio e 0,4 mL de brometo de benzilo a 1,34 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(piperidin-4-il)acetil]anilina, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após separação do sólido por filtração e remoção do solvente por destilação a pressão reduzida, o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,05 g do composto em epígrafe como um pó branco amarelado.

p.f. 212 a 214°C (com decomposição)

Massa; $m/z = 426 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,28 a 1,48 (2H, m), 1,67 a 1,80 (2H, m), 1,90 a 2,09 (3H, m), 2,12 a 2,28 (2H, m), 2,79 a 2,90 (6H, m), 3,49 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,20 a 7,38 (5H, m), 7,77 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,96 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,66 (1H, s)



Exemplo 27

N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-{[1-(2-piridilmetil)-piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-219 na Tabela 1)

Do mesmo modo que no Exemplo 26(1), (2) e (3) excepto que se utilizou 4-cloro-5-metilpirimidina em vez de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina e utilizando 2-clorometilpiridina em vez de brometo de benzilo no Exemplo 26(1), (2) e (3), obteve-se os seguintes compostos, respectivamente.

(1) N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-acetilpiperidin-4-il)-acetil]anilina

Sólido branco amarelado

Massa (CI); m/z = 353 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,12 a 1,30 (2H, m), 1,73 a 1,93 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,52 a 2,67 (1H, m), 2,84 a 2,93 (2H, m), 3,02 a 3,17 (1H, m), 3,73 a 3,86 (1H, m), 4,54 a 4,67 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,82 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,97 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,24 (1H, s), 8,69 (1H, s)

(2) N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(piperidin-4-il)acetil]-anilina

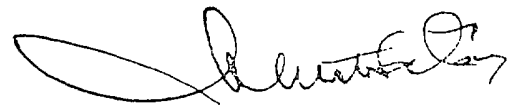
Pó branco amarelado.

Massa (CI); m/z = 311 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,46 a 1,70 (2H, m), 1,82 a 1,98 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,83 a 3,09 (2H, m), 3,02 (2H, d, J=6,7 Hz), 3,21 a 3,38 (2H, m), 7,85 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,02 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,43 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,36 (1H, s)

(3) N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-{[1-(2-piridilmetil)-piperidin-4-il]acetil}anilina

Cristais brancos



p.f. 207 a 209°C

Massa (CI); m/z = 402 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,33 a 1,50 (2H, m), 1,66 a 1,81 (2H, m), 1,81 a 1,94 (1H, m), 2,07 a 2,20 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,86 (2H, d, J=6,7 Hz), 2,78 a 2,95 (2H, m), 3,64 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,11 a 7,20 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,61 a 7,70 (1H, m), 7,79 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,98 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=4,8 Hz), 8,70 (1H, s)

Exemplo 28

(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-butenóil]anilina (Composto II-6 na Tabela 1)

Adicionou-se 30 mL de etanol e 0,58 g de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina a 1,21 g de 4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-hidroxibutanoil]anilina.trifluoroacetato, adicionou-se 1 mL de uma solução de ácido clorídrico em etanol (contendo 0,29 g de ácido clorídrico) e a mistura foi agitada com aquecimento a 60°C durante 40 minutos. Em seguida adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,40 g do composto em epígrafe como um pó amarelo.

p.f. 184 a 185°C

Massa (CI); m/z = 453 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,24 a 1,60 (3H, m), 1,60 a 1,82 (2H, m), 1,88 a 2,05 (2H, m), 2,10 a 2,34 (4H, m), 2,80 a 2,98 (4H, m), (4H, m), 2,98 a 3,08 (2H, m), 3,50 (2H, s), 6,48 (1H, s, largo), 6,90 (1H, d, J=16,9 Hz), 6,98 a 7,12 (1H, m), 7,12 a



7,41 (5H, m), 7,78 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz),
8,66 (1H, s)

Exemplo 29

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)butanoíl]anilina (Composto II-3 na Tabela 1)

Adicionou-se 30 mL de etanol e 0,1 g de óxido de platina a 0,24 g de (E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-butenóil]anilina, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob uma corrente de hidrogénio durante 45 minutos. Após a remoção do catalisador por filtração, o solvente foi removido por destilação e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,19 g do composto em epígrafe como um pó branco.

p.f. 170 a 173°C

Massa (CI); m/z = 455 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,14 a 1,38 (5H, m), 1,56 a 1,83 (6H, m), 1,83 a 2,01 (2H, m), 2,14 a 2,27 (2H, m), 2,85 a 2,96 (4H, m), 2,96 a 3,06 (2H, m), 3,49 (2H, s), 6,42 (1H, s, largo), 7,19 a 7,35 (5H, m), 7,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 30

(a) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-216 na Tabela 1),



(b) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzil-4-etoxipiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-215 na Tabela 1) e

(c) N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)acetil]anilina (Composto II-217 na Tabela 1)

Adicionou-se 30 mL de etanol e 0,59 g de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina a 1,04 g de 4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil]anilina.trifluoroacetato, depois adicionou-se à mistura 1 mL de uma solução de ácido clorídrico em etanol (contendo 0,29 g de ácido clorídrico) e a mistura foi agitada a 60°C durante 45 minutos. Em seguida, adicionou-se 1 mL de trietilamina e água, e a mistura reaccional foi extraída com clorofórmio e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente por destilação a pressão reduzida, o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,60 g, 0,23 g e 0,05 g dos compostos em epígrafe (a), (b) e (c), respectivamente.

Composto de (a)

Cristais brancos amarelados

p.f. 193 a 195°C

Massa (CI); m/z = 443 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,62 a 1,88 (4H, m), 2,12 a 2,30 (2H, m), 2,42 a 2,58 (2H, m), 2,58 a 2,72 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,93 a 3,06 (2H, m), 3,08 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,14 (2H, s), 6,49 (1H, s, largo), 7,21 a 7,38 (5H, m), 7,79 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,66 (1H, s)

Composto de (b)

Cristais brancos amarelados

p.f. 142 a 143°C

Massa (CI); m/z = 471 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,13 (3H, t, J=7,7 Hz), 1,74 a 1,95 (4H, m), 2,13 a 2,28 (2H, m), 2,28 a 2,44 (2H, m), 2,54 a 2,70 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,10 (2H,



s), 3,40 a 3,48 (2H, m), 3,51 (2H, s, largo), 6,43 (1H, s), 7,18 a 7,38 (5H, m), 7,76 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,65 (1H, s)

Composto de (c)

Cristais amarelos pálidos

p.f. 165 a 167°C

Massa; 424 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 2,12 a 2,28 (4H, m), 2,53 a 2,66 (2H, m), 2,78 a 2,91 (2H, m), 2,91 a 3,08 (4H, m), 3,60 (2H, s), 3,61 (2H, s), 5,54 (1H, s, largo), 6,47 (1H, s), 7,20 a 7,59 (5H, m), 7,77 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,99 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 31

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzil4-piperidinilideno)acetil]anilina (Composto II-4 na Tabela 1)

A um solvento misto de 40 mL de clorofórmio e 20 mL de etanol adicionou-se 2,33 g de 4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)acetil]anilina e 1,63 g de 4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina, e adicionou-se à mistura mais 6 mL de uma solução etanólica de ácido clorídrico (contendo 0,4 g de ácido clorídrico) e a mistura foi agitada com aquecimento a 50 a 60°C durante 3,5 horas. Em seguida, com arrefecimento com gelo, adicionou-se à mistura uma solução a 28% de metóxido de sódio-metanol para a tornar alcalina, e depois o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,3 g do composto em epígrafe como um pó branco amarelado.

Massa (CI); m/z = 425 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 2,13 a 2,24 (2H, m), 2,40 a 2,51 (2H, m), 2,51 a 2,65 (4H, m), 2,75 a 2,90 (2H, m), 2,90 a 3,06 (4H, m),



3,54 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,18 a 7,43 (5H, m),
7,61 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 32

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-104 na Tabela 1)

Adicionou-se 30 mL de 1,2-dicloroetano e 0,07 mL de trietilsilano a 0,20 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina, depois adicionou-se à mistura 0,35 mL de ácido trifluoroacético e a mistura foi agitada com aquecimento a 50°C durante 3 horas. Após a reacção, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, adicionou-se ao resíduo uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N e o resíduo foi extraído com clorofórmio. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar um sólido de cor ocre. O sólido foi recristalizado de álcool isopropílico e adicionalmente tratado com ácido clorídrico para dar 0,05 g do composto em epígrafe como um pó branco.

(como o aduto com 3/4H₂O)

p.f. 187°C (com decomposição)

Massa (CI); m/z = 447 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃); 1,14 a 1,46 (2H, m), 1,46 a 1,84 (5H, m),
1,88 a 2,12 (2H, m), 2,12 a 2,20 (2H, m), 2,74 a 3,10 (8H, m),
3,70 a 3,85 (2H, m), 6,40 (1H, s), 6,87 a 7,02 (2H, m), 7,16 a
7,20 (6H, m), 7,76 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,5 Hz),
8,65 (1H, s)

Exemplo 33



N-(7-hidroxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-167 na Tabela 1)

A 15 mL de etanol adicionou-se 0,60 g de 4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina e 0,51 g de 7-acetoxi-4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina, depois adicionou-se à mistura 3 mL de uma solução etanólica de ácido clorídrico (contendo 0,19 g de ácido clorídrico) e fez-se reagir a mistura a refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento, adicionou-se à mistura reaccional uma solução a 28% de metóxido de sódio-metanol para a tornar alcalina, e a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,49 g do composto em epígrafe como cristais brancos.

p.f. 189 a 190°C

Massa; m/z = 456 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,21 a 1,45 (3H, m), 1,56 a 1,81 (4H, m), 1,86 a 2,11 (3H, m), 2,47 a 3,08 (7H, m), 3,50 (2H, s), 4,83 (1H, largo), 5,05 a 5,17 (1H, m), 7,16 a 7,38 (5H, m), 7,87 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,16 (1H, s), 8,68 (1H, s)

Exemplo 34

N-(7-hidroxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-236 na Tabela 1)

Realizou-se a reacção do mesmo modo que no Exemplo 33 excepto que utilizando 4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina em vez de 4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina, para dar o composto em epígrafe como cristais brancos.

p.f. 174 a 176°C

Massa; m/z = 422 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,18 a 1,48 (3H, m), 1,66 a 1,80 (2H, m), 1,88 a 2,13 (4H, m), 2,50 a 2,66 (1H, m), 2,66 a 3,05 (3H, m), 2,85 (2H, d, J=6,7 Hz), 3,49 (2H, s), 5,09 a 5,20 (1H, m), 7,18 a 7,43 (6H, m), 7,85 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,95 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,69 (1H, s)

Exemplo 35

N-(7-acetoxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-237 na Tabela 1)

Adicionou-se 20 mL de clorofórmio e 0,65 mL de anidrido acético a 0,35 g de N-(7-hidroxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]-anilina, e a mistura foi aquecida a refluxo durante 4 horas. Em seguida, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,16 g do composto em epígrafe como cristais brancos.

(como aduto com 1/2H₂O)

p.f. 210 a 212°C

Massa; m/z = 484 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,29 a 1,47 (3H, m), 1,54 a 1,63 (2H, m), 1,68 a 1,94 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,67 a 3,04 (4H, m), 2,86 (2H, d, J=6,7 Hz), 3,50 (2H, s, largo), 6,07 a 6,14 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,19 a 7,34 (5H, m), 7,78 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,78 (1H, s)

Exemplo 36

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-aminobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-272 na Tabela 1)

A 0,59 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-nitrobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina adicionou-se 20 mL de etanol, 40 mL de metanol, 5 mL de ácido acético e 0,05 g de óxido de platina, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob uma corrente de hidrogénio durante 4 horas. Em seguida, após remoção do sólido pr filtração e remoção do solvente por destilação a pressão reduzida, adicionou-se ao resíduo uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. O solvente foi removido por destilação a pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado de etanol para dar 0,32 g do composto em epígrafe como cristais castanhos claros.

Massa; $m/z = 455 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,12 a 1,32 (3H, m), 1,56 a 1,77 (4H, m), 1,83 a 1,98 (2H, m), 2,14 a 2,28 (2H, m), 2,79 a 3,07 (8H, m), 3,47 (2H, s), 4,81 (2H, s, largo), 6,43 (1H, s, largo), 6,62 a 6,68 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 7,05 a 7,11 (1H, m), 7,76 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,97 (2H, s, $J=9,2$ Hz), 8,65 (1H, s)

Exemplo 37

N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-acetilaminobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-249 na Tabela 1)

A 0,17 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-aminobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina adicionou-se 30 mL de clorofórmio, 1 mL de anidrido acético e 0,38 g de 4-dimetilaminopiridina, e a mistura foi agitada a 50°C durante 10 minutos. Em seguida, o solvente foi removido



por destilação a pressão reduzida e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,06 g do composto em epígrafe como cristais brancos.

p.f. 219 a 221,5°C

Massa; m/z = 497 (M⁺)

RMN (δ , CDCl₃); 1,14 a 1,34 (2H, m), 1,34 a 1,50 (1H, m), 1,66 a 1,89 (4H, m), 1,96 a 2,10 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,11 a 2,28 (2H, m), 2,80 a 3,08 (8H, m), 3,57 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,94 a 7,01 (1H, m), 7,25 (2H, d, J=6,1 Hz), 7,23 a 7,31 (1H, m), 7,78 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,27 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,65 (1H, s), 11,04 (1H, s)

Exemplo 38

N-acetil-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-221 na Tabela 1)

A 10 mL de uma solução de clorofórmio contendo 0,72 g de N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina adicionou-se com arrefecimento com gelo 0,66 g de trietilamina e 0,46 mL de cloreto de acetilo. Após agitação com arrefecimento com gelo durante uma hora, adicionou-se à mistura uma solução saturada de cloreto de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar o composto em epígrafe na forma livre. Este material foi dissolvido em acetato de etilo e tratado com cloreto de hidrogénio gasoso para dar 0,54 g do composto em epígrafe como cristais castanhos pálidos.

(como o aduto com H₂O)

p.f. 128 a 131,5°C

Massa (CI); m/z = 483 (M⁺+1)



RMN (δ , CDCl₃); 1,52 a 1,96 (5H, m), 2,00 a 2,38 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,53 a 2,86 (4H, m), 2,93 a 3,12 (2H, m), 3,34 a 3,57 (4H, m), 4,16 (2H, d, J=4,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,40 a 7,53 (3H, m), 7,57 a 7,70 (2H, m), 8,08 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,83 (1H, s), 12,25 (1H, s, largo)

Exemplos 39 a 78


Do mesmo modo que nos Exemplos 1, 2, 3, 23, 24 ou 36, foram obtidos os compostos seguintes.

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
39	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-fluorobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-20 na Tabela 1)	(como o aduto com 3/2H ₂ O) Pó branco p.f. 205 a 209°C (com decomposição)
40	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-50 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 213 a 216°C
41	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-clorobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-56 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/4H ₂ O) Cristais amarelos p.f. 189 a 191°C
42	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-metoxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-32 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Pó branco amarelado p.f. 186 a 188°C
43	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-metoxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-38 na Tabela 1)	Pó branco amarelado p.f. 169,5 a 172°C
44	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-benziloxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-239 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Pó branco amarelado p.f. 193 a 195°C



45	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina.HCl (sal de HCl do Composto II-68 na Tabela 1)	Pó branco amarelado p.f. 192 a 195°C (com decomposição)
46	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-metilbenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-214 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Pó branco p.f. 116 a 117,5°C

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
47	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-trifluorometilbenzil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-80 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/4H ₂ O) Cristais brancos amarelados p.f. 216 a 218°C
48	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-trifluorometilbenzil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-232 na Tabela 1)	Cristais amarelos p.f. 209 a 211,5°C
49	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-218 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 180 a 182,5°C
50	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-cianobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-225 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 188 a 190°C (com decomposição)
51	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(1-naftilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-224 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 197 a 199°C
52	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(sec-fenetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-86 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 190 a 193°C (com decomposição)




53	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-piridilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-110 na Tabela 1)	Cristais amarelos p.f. 181,5 a 183°C
54	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-210 na Tabela 1)	Cristais castanhos claros p.f. 167 a 169°C

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
55	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-116 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/4H ₂ O) Cristais castanhos claros p.f. 174 a 175°C
56	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(6-metil-2-piridilmetil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-238 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 200 a 201,5°C
57	(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-107 na Tabela 1)	Cristais brancos amarelados p.f. 199 a 200°C
58	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3,4-metilenodioxibenzil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-231 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f.198,5 a 200°C
59	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3,4-etilenodioxibenzil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-235 na Tabela 1)	Cristais brancos amarelados p.f. 185 a 186°C




60	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(2,3-dimetoxibenzil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (Composto II-233 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 179 a 181°C
61	N-(6,6-dimetil-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-198 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Cristais amarelos pálidos p.f. 225 a 227°C
62	N-(pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)-propanoíl]anilina (Composto II-136 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 149,5 a 151°C

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
63	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)-propanoíl]anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-189 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Pó branco p.f. 180 a 184°C
64	N-(5,6-dietilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina (Composto II-223 na Tabela 1)	Cristais em agulhas brancas p.f. 137 a 139°C
65	N-(5-butil-6-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-154 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 149,5 a 151°C
66	N-(5-etoxicarbonilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-222 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 117 a 118,5°C
67	N-(6-etoxipirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)-propanoíl]anilina (Composto II-149 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 168 a 170°C
68	N-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-190 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Cristais em agulhas brancas p.f. 175 a 177°C
69	N-(5-cloropirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-229 na Tabela 1)	Cristais castanhos claros p.f. 142 a 144°C
70	N-(5-bromopirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-230 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 151 a 153°C



71	N-(5-nitro-6-metoxipirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzil-piperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-240 na Tabela 1)	Cristais amarelos p.f. 126 a 128°C
72	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[3-(2-piridilmetil)piperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-248 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 142 a 143°C



Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
73	N-(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzil-piperidin-4-il)propanoíl]-anilina (Composto II-241 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/4H ₂ O) Cristais laranja amarelados p.f. 163 a 165°C
74	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-nitrobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-74 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 200 a 202°C
75	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-nitrobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-243 na Tabela 1)	Pó branco p.f. 184,5 a 186°C
76	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-aminobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-271 na Tabela 1)	Pó castanho claro p.f. 174 a 176,5°C
77	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(3-aminobenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-244 na Tabela 1)	(como o aduto com 1/2H ₂ O) Cristais em agulhas brancas p.f. 187 a 188°C

78	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{3-[1-(4-hidroxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (Composto II-44 na Tabela 1)	Pó branco RMN (δ , CD ₃ OD); 1,20-1,49 (3H, m), 1,58-1,80 (4H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,15-2,27 (2H, m), 2,87-3,03 (8H, m), 3,59 (2H, s), 6,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,51 (1H, s)
----	---	--

Exemplos 79 a 91

Do mesmo modo que no Exemplo 3, 25, 26, 27 ou 31, obteve-se os seguintes compostos.

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
79	N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-234 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 212 a 214°C
80	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzil)piperidin-4-il)acetil]-2-metoxi-anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-245 na Tabela 1)	(como o aduto com 3/2H ₂ O) Cristais brancos p.f. 228 a 232°C
81	N-(5,6,7,8-tetrahydroquinazo-lin-4-il)-4-[(1-benzil-piperidin-4-il)acetil]2-metoxi-anilina.2HCl (sal de 2HCl do Composto II-246 na Tabela 1)	(como o aduto com H ₂ O) Cristais brancos p.f. 215 a 219°C
82	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]-2-cloroanilina (Composto II-247 na Tabela 1)	Cristais amarelos pálidos p.f. 128 a 130°C
83	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(4-fluorobenzil)-4-piperidinili-deno]acetil}anilina (Composto II-10 na Tabela 1)	Cristais amarelos p.f. 195 a 197°C (com decomposição)
84	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-7 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 191 a 193°C
85	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(2-piridilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-109 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 196 a 197,5°C



86	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(2-metoxibenzil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-37 na Tabela 1)	Cristais brancos amarelados p.f. 168 a 170°C
87	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-103 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 197 a 199°C

Exemplo	Composto	Propriedades físicas características
88	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-{[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-258 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 209 a 211°C
89	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-fenetilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-301 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 193 a 194°C
90	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-difenilmetilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-302 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 195,5 a 197°C
91	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(2-furilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-269 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 207 a 209°C
92	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-{[1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-317 na Tabela 1)	Cristais brancos amarelados p.f. 167,5 a 169°C
93	N-(5-etilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-252 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 169 a 171°C
94	N-(5-propilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina (Composto II-253 na Tabela 1)	Cristais amarelos p.f. 140,5 a 141,5°C
95	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-{[1-(3-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-259 na Tabela 1)	Cristais brancos p.f. 212 a 214°C



96	N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-4-{[1-(3-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil}anilina (Composto II-267 na Tabela 1)	Cristais brancos amarelados p.f. 193 a 195°C
97	N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]-3-metoxianilina (Composto II-266 na Tabela 1)	Cristais castanhos claros p.f. 168 a 170°C



Exemplo de referência 1

4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno

Com arrefecimento com gelo, adicionou-se 0,40 g de hidreto de sódio a 64% em 3,03 g de (4-nitrobenzoílmethyl)fosfonato de dietilo dissolvido em 30 mL de tetrahydrofurano. Após cerca de 10 minutos, adicionou-se à mistura 4,07 g de 4-formil-1-benzilpiperidina. A mistura foi agitada com arrefecimento com gelo durante 30 minutos e depois agitada à temperatura ambiente durante cerca de 16 horas. Após estar completada a reacção, adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,99 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

Massa; $m/z = 350 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,47 a 1,70 (2H, m), 1,70 a 1,87 (2H, m), 1,97 a 2,16 (2H, m), 2,16 a 2,40 (1H, m), 2,86 a 3,02 (2H, m), 3,53 (2H, m), 6,82 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=-1$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=6,4$ Hz), 7,21 a 7,37 (5H, m), 8,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,32 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 2

(E)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina

Adicionou-se 1,27 g de (E)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno a uma solução mista de 10 mL de ácido acético e 2 mL de ácido clorídrico, e em seguida adicionou-se 1,38 g de cloreto estanoso com arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada durante 24 horas. Durante a reacção, adicionou-se 0,69 g de cloreto estanoso por mais duas vezes. Após estar completada a reacção, a mistura reaccional



foi concentrada a pressão reduzida para dar 5,50 g do composto em epígrafe em bruto. Este foi utilizado sem purificação adicional na reacção seguinte.

Massa; $m/z = 320 (M^+)$

Valor de R_f em TLC; 0,42 (sílica gel produzida por Merck Co.; 60F254, solvente: clorofórmio/metanol = 9/1)

Exemplo de referência 3

4-[3-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)propenoíl]-nitrobenzeno

Adicionou-se 0,28 g de cloreto de lítio, 0,85 g de diisopropiletilamina e 2,13 g de 4-formil-1-t-butoxicarbonilpiperidina a 2,0 g de (4-nitrobenzoíl-metil)fosfonato de dietilo dissolvido em 20 mL de acetonitrilo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 3 horas. Em seguida, adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com tolueno. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,76 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

Massa (CI); $m/z = 261 (M^+-99)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,37 a 1,53 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,77 a 1,86 (2H, m), 2,40 a 2,52 (2H, m), 2,74 a 2,87 (2H, m), 4,08 a 4,28 (2H, m), 6,85 (1H, dd, $J=1,5$ Hz, $J=15,6$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=6,4$ Hz, $J=15,1$ Hz), 8,05 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,32 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 4

(E)-4-[3-(piperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno

Adicionou-se 3 mL de ácido trifluoroacético a 2,25 g de (E)-4-[3-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)propenoíl]nitro-



benzeno dissolvido em 20 mL de cloreto de metileno, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Subsequentemente, adicionou-se à mistura mais 7 mL de ácido trifluoroacético, e a mistura foi agitada durante 3 horas. Em seguida, o solvente foi removido por destilação, e adicionou-se ao resíduo uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. Depois de a mistura ter sido extraída com acetato de etilo, o extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado. O sólido obtido foi lavado com cloreto de metileno para dar 0,7 g do composto em epígrafe como um pó amarelo pálido.

Massa (CI); $m/z = 261 (M^+ + 1)$

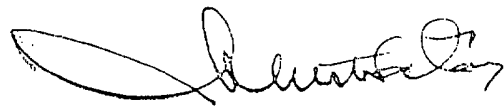
RMN (δ , $CDCl_3$ -DMSO- d_6); 1,80 a 2,12 (4H, m), 2,30 a 2,70 (1H, m), 2,89 a 3,08 (2H, m), 3,44 a 3,68 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=15$ a 16 Hz), 7,04 (1H, dd, $J=15$ a 16 Hz, $J=6$ a 7 Hz), 8,06 (2H, d, $J=8$ a 9 Hz), 8,32 (2H, d, $J=8$ a 9 Hz)

Exemplo de referência 5

(E)-4-{3-[1-(3-fluorobenzil)piperidin-4-il]propenoíl}-nitrobenzeno

Adicionou-se 1,11 g de brometo de 3-fluorobenzilo e 2,53 g de carbonato de potássio a 3,0 g de (E)-4-[3-(piperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno dissolvido em 30 mL de dimetilformamida à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 2 horas. Após estar completada a reacção, adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,06 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

Massa (CI); $m/z = 369 (M^+ + 1)$



RMN (δ , CDCl_3); 1,46 a 1,88 (4H, m), 2,00 a 2,12 (2H, m), 2,18 a 2,40 (1H, m), 2,84 a 3,50 (2H, m), 3,51 (2H, s), 6,82 (1H, dd, $J=-1$ Hz, $J=15,6$ Hz), 6,88 a 6,99 (1H, m), 7,03 a 7,14 (3H, m), 7,20 a 7,34 (1H, m), 8,04 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,31 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Do mesmo modo que no Exemplo de referência 5, obteve-se os seguintes compostos.

Exemplo de referência 6

(E)-4-{3-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]propenoíl}-nitrobenzeno

Pó cor de laranja

Massa (CI); $m/z = 369$ (M^++1)

RMN (δ , CDCl_3); 1,45 a 1,88 (4H, m), 1,92 a 2,16 (2H, m), 2,16 a 2,40 (1H, m), 2,85 a 3,00 (2H, m), 3,47 (2H, s), 6,81 (1H, dd, $J=-1$ Hz, $J=15,6$ Hz), 6,95 a 7,05 (2H, m), 7,07 (1H, dd, $J=6,4$ Hz, $J=15,6$ Hz), 7,24 a 7,31 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,31 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 7

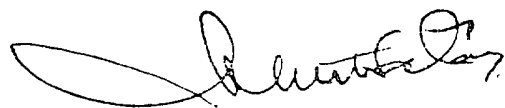
(E)-4-{3-[1-(4-metoxibenzil)piperidin-4-il]propenoíl}-nitrobenzeno

Produto oleoso castanho

Massa; $m/z = 380$ (M^+)

RMN (δ , CDCl_3); 1,46 a 1,84 (4H, m), 1,97 a 2,10 (2H, m), 2,20 a 2,35 (1H, m), 2,91 a 2,99 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,88 a 6,92 (3H, m), 7,10 (1H, dd, $J=6$ a 7 Hz, $J=115$ a 16 Hz), 7,22 a 7,35 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J=8$ a 9 Hz), 8,32 (2H, d, $J=8$ a 9 Hz)

Exemplo de referência 8



(E)-4-{3-[1-(4-picolil)piperidin-4-il]propenoil}-
nitrobenzeno

Cristais castanhos

Massa; $m/z = 351 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,55 a 1,66 (2H, m), 1,78 a 1,85 (2H, m),
1,85 a 2,14 (2H, m), 2,25 a 2,37 (1H, m), 2,87 a 2,97 (2H, m),
3,53 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J=6,8$ Hz,
 $J=15,6$ Hz), 7,28 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 8,05 (2H, d, $J=8,8$ Hz),
8,32 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,55 (2H, d, $J=5,9$ Hz).

Exemplo de referência 9

4-cloro-7-fluoro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina

(1) Adicionou-se 5,54 g de hidrato de hidróxido de lítio a 24,2 g de 7-acetoxi-4-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina dissolvida em 150 mL de tetrahydrofurano, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 20 horas. Após a reacção, adicionou-se água à mistura reaccional, e em seguida a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrado. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 10,5 g de 4-cloro-7-hidroxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina.

Massa; $m/z = 170$

RMN (δ , $CDCl_3$); 2,00 a 2,23 (1H, m), 2,52 a 2,73 (1H, m),
2,79 a 3,02 (1H, m), 3,02 a 3,24 (1H, m), 5,20 (1H, largo),
5,30 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 8,90 (1H, s)

(2) Com arrefecimento com gelo, adicionou-se gota a gota 3,9 mL de triflureto de dietilaminossulfito (DAST) a 5,00 g de 4-cloro-7-hidroxi-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidina obtida acima dissolvida em 40 mL de clorofórmio, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 10 minutos. Após a remoção do solvente a pressão reduzida, adicionou-se água à



mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 3,09 g do composto em epígrafe como um produto oleoso amarelo.

Massa; $m/z = 172$ (M^+)

RMN (δ , $CDCl_3$); 2,23 a 2,77 (2H, m), 2,87 a 3,40 (2H, m), 5,78 a 5,89 e 6,05 a 6,18 (total 1H, m cada), 9,01 (1H, s)

Exemplo de referência 10

4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina

Adicionou-se 2,00 g de (E)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno a um solvente misto de 30 mL de etanol e 5 mL de ácido acético, e depois adicionou-se 0,20 g de óxido de platina. Em seguida, a mistura foi agitada sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 7,5 horas. Após a reacção, o catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 0,69 g do composto em epígrafe como cristais amarelos pálidos.

Massa; $m/z = 322$ (M^+)

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,32 a 1,54 (3H, m), 1,63 a 1,78 (4H, m), 2,14 a 2,25 (2H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,09 a 3,18 (2H, m), 3,77 (2H, s), 6,63 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,28 a 7,37 (5H, m), 7,78 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

Exemplo de referência 11

(E)-4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)propenoíl]nitrobenzeno

Realizou-se a reacção do mesmo modo que no Exemplo de referência 3 excepto que utilizando 4-formil-1-



acetilpiperidina em vez de 4-formil-t-butoxicarbonilpiperidina, para dar o composto em epígrafe como um sólido laranja amarelado.

Massa; $m/z = 302 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,36 a 1,57 (2H, m), 1,83 a 1,99 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,48 a 2,75 (2H, m), 3,10 a 3,25 (1H, m), 3,85 a 3,96 (1H, m), 4,63 a 4,75 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=15,9$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=15,8$ Hz, $J=6,7$ Hz), 8,06 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,32 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,32 (2H, d, $J=9,2$ Hz)

Exemplo de referência 12

4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoíl]nitrobenzeno

A 6,74 g de (E)-4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)propenoíl]-nitrobenzeno adicionou-se 300 mL de metanol e 0,30 g de óxido de platina, e a mistura foi agitada sob uma corrente de hidrogênio à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, o sólido foi removido por filtração, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 4,81 g do composto em epígrafe como um pó branco acastanhado.

Massa; $m/z = 274 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,02 a 1,25 (2H, m), 1,46 a 1,86 (5H, m), 2,08 (3H, s), 2,43 a 2,61 (1H, m), 2,90 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,95 a 3,09 (1H, m), 3,70 a 3,86 (1H, m), 4,27 (2H, s, largo), 4,52 a 4,64 (1H, m), 6,65 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

Exemplo de referência 13

N-acetil-4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil]-anilina



Uma solução mista compreendendo 140 mL de uma solução de tetrahidrofurano contendo 10,00 g de 4-acetilaminoacetofenona e 10 mL de triamida do ácido hexametilfosfórico (HMPA) foi arrefecida a -60°C sob uma corrente de árgon, e em seguida adicionou-se gota a gota à mistura 83 mL de uma solução de tetrahidrofurano contendo 1,5 M de diisopropilamida de lítio. Depois de completada a adição gota a gota, a mistura foi agitada a -35 a -30°C durante 20 minutos e de novo arrefecida a -60°C . À mistura adicionou-se gota a gota 10,68 g de 1-benzil-4-piperidona, e a temperatura da mistura resultante foi gradualmente aumentada até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi tratada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, e recolheu-se por filtração 3,62 g do composto em epígrafe precipitado. O filtrado foi adicionalmente extraído com acetato de etilo e concentrado, e em seguida o condensado foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 8,28 g do composto em epígrafe.

Cristais brancos

Massa (CI); $m/z = 349 (M^{+1}-H_2O)$

RMN (δ , CDCl_3); 1,67 a 1,89 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,50 a 2,77 (4H, m), 3,05 (2H, s), 3,62 (2H, s), 4,14 (1H, s), 7,21 a 7,45 (5H, m), 7,66 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 7,87 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 8,07 (1H, s, largo)

Exemplo de referência 14

N-acetil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)acetil]anilina e
N-acetil-4-[(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)acetil]anilina

A uma solução de clorofórmio contendo 11,90 g de N-acetil-4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil]anilina adicionou-se 15 mL de piridina com arrefecimento com gelo, e



em seguida adicionou-se gota a gota 3,8 mL de cloreto de tionilo. Depois de completada a adição gota a gota, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 6 horas. Uma vez completada a reacção, adicionou-se água gelada e depois adicionou-se à mistura uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N para a tornar fracamente alcalina, em seguida a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrado. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 7,11 g de uma mistura dos compostos em epígrafe.

Líquido castanho

Massa (CI); $m/z = 349 (M^{+}+1)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 2,20 (3H, s), 2,37 a 2,63, 2,85 a 3,02 e 3,60 (total 8H, m cada), 3,53 e 3,56 (total 2H, s cada), 5,52 e 6,62 (total 1H, m e s, respectivamente), 7,18 a 7,39 (5H, m), 7,62 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,85 a 8,05 (3H, m)

Exemplo de referência 15

N-acetil-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina

Dissolveu-se 7,10 g de uma mistura de N-acetil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)acetil]anilina e N-acetil-4-[(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)acetil]anilina obtidas no Exemplo de referência 14 numa solução mista de 80 mL de etanol e 30 mL de tolueno, e depois adicionou-se 0,10 g de óxido de platina. A mistura foi agitada sob uma corrente de hidrogénio durante 5,5 horas. Após a reacção, o catalisador foi removido por filtração e condensada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 5,54 g do composto em epígrafe.

Cristais amarelos pálidos

Massa (CI); $m/z = 351 (M^{+}+1)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,25 a 1,44 (2H, m), 1,63 a 1,77 (2H, m), 1,88 a 2,07 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,76 a 2,92 (4H, m), 3,48

(2H, s), 7,18 a 7,38 (5H, m), 7,62 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,89 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,13 (1H, s, largo)

Exemplo de referência 16

4-[(1-Benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina.sal de 2HCl

Adicionou-se 5,54 g de N-acetil-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina a uma solução mista de 15 mL de etanol e 20 mL de ácido clorídrico concentrado, e em seguida a mistura foi aquecida a refluxo durante 4,5 horas. Após a reacção, a mistura reaccional foi concentrada a pressão reduzida, e o sólido obtido foi lavado com etanol para dar 6,20 g do composto em epígrafe.

Cristais castanhos claros

Massa (CI); m/z = 309 (M⁺+1)

RMN (δ , CDCl₃-DMSO-d₆); 1,68 a 1,97 (4H, m), 2,07 a 2,28 (1H, m), 2,82 a 3,10 (4H, m), 3,29 a 3,43 (2H, m), 4,27 (2H, d, J=5,5 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,31 a 7,51 (3H, m), 7,58 a 7,76 (2H, m), 7,87 (2H, d, J=8,7 Hz)

Exemplo de referência 17

N-t-butoxicarbonil-4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)-acetil]anilina

Adicionou-se 30 mL de tetrahydrofurano a 2,00 g de N-t-butoxicarbonil-4-acetil-anilina, e adicionou-se 8,8 mL de uma solução 1,7 M de t-butil lítio em pentano sob uma corrente de árgon a -78°C. Em seguida, dissolveu-se 1,41 g de 1-benzil-4-piperidona em 20 mL de tetrahydrofurano, e adicionou-se a solução gota a gota. Após agitação durante 2 horas, adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, e a mistura foi extraída com acetato de etilo e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido



por destilação a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 2,07 g do composto em epígrafe como um pó branco.

Massa (CI); $m/z = 307 (M^+ - 118)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,53 (9H, s), 1,60 a 1,75 (2H, m), 1,75 a 1,83 (2H, m), 2,43 a 2,53 (2H, m), 2,56 a 2,65 (2H, m), 3,06 (2H, s), 3,54 (2H, s), 4,10 (1H, s, largo), 6,74 (1H, s, largo), 7,23 a 7,35 (5H, m), 7,45 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 18

4-[(1-benzil-4-hidroxi-+piperidin-4-il)-acetil]anilina.
trifluoroacetato

Adicionou-se 30 mL de clorofórmio a 2,07 g de N-t-butoxicarbonil-4-[(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)-acetil]-anilina, adicionou-se ácido trifluoroacético três vezes numa quantidade total de 8 mL, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,14 g do composto em epígrafe como um pó branco avermelhado.

Massa (CI); $m/z = 325 (M^+ + 1)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,88 a 1,96 (2H, m), 2,01 a 2,16 (2H, m), 3,03 (2H, s), 3,13 a 3,36 (4H, m), 4,19 (2H, s), 5,01 (2H, largo), 6,63 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,38 a 7,55 (5H, m), 7,73 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 12,07 (1H, largo)

Exemplo de referência 19

(a) N-t-butoxicarbonil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)-acetil]anilina e (b) N-t-butoxicarbonil-4-[(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)acetil]anilina



Adicionou-se 100 mL de clorofórmio a 14,9 g de N-t-butoxicarbonil-4-[2-(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil]-anilina. Depois da adição de 3,1 mL de cloreto de tionilo à mistura com arrefecimento com gelo, adicionou-se gota a gota 11,8 mL de trietilamina. Depois de a mistura ter sido agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar os compostos em epígrafe, respectivamente.

Composto de (a)

Pó branco

Massa (CI); $m/z = 407 (M^{+1})$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,57 (9H, s), 2,38 a 2,49 (2H, m), 2,49 a 2,67 (4H, m), 2,86 a 3,00 (2H, m), 3,56 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,23 a 7,39 (5H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,90 (2H, d, $J=8,5$ Hz)

Composto de (b)

Pó branco

Massa (CI); $m/z = 407 (M^{+1})$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,52 (9H, s), 2,11 a 2,22 (2H, m), 2,22 a 2,54 (2H, m), 2,95 a 3,04 (2H, m), 3,57 (4H, s), 5,50 a 5,56 (1H, m), 6,76 (1H, s, largo), 7,19 a 7,39 (5H, m), 7,43 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,92 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 20

4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)acetil]anilina

Adicionou-se 4,12 g de N-t-butoxicarbonil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)acetil]anilina a 50 mL de clorofórmio, e depois adicionou-se 10 mL de ácido trifluoroacético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após a reacção, a mistura reaccional foi concentrada a pressão



reduzida, e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio. Em seguida, a solução foi neutralizada por adição de uma solução a 28% de metóxido de sódio.metanol. O resíduo obtido por concentração a pressão reduzida foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 2,33 g do composto em epígrafe como um pó verde azulado.

Massa; $m/z = 306 (M^+)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 2,29 a 2,69 (2H, m), 2,69 a 3,05 (2H, m), 3,31 a 3,86 (4H, m), 4,22 (2H, s), 6,64 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,71 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J=9,2$ Hz)

Exemplo de referência 21

N-t-butoxicarbonil-4-[(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)-acetil]anilina

Realizou-se a reacção do mesmo modo que no Exemplo de referência 17 excepto que utilizando 1-acetil-4-piperidona em vez de 1-benzil-4-piperidona, para se obter o composto em epígrafe como um sólido branco.

Massa (SIMS); 377 (M^++1)

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,37 a 1,62 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,75 a 1,95 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,47 a 3,67 (2H, m), 4,32 a 4,47 (2H, m), 7,07 (1H, s, largo), 7,50 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 22

N-t-butoxicarbonil-4-[(1-acetil-4-piperidinilideno)acetil]-anilina e N-t-butoxicarbonil-4-[(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-4-il)acetil]anilina

Realizou-se a reacção do mesmo modo que no Exemplo de referência 14 utilizando o composto obtido no Exemplo de



referência 21 para se obter uma mistura dos compostos em epígrafe.

Pó branco amarelado

Massa (CI); $m/z = 359$ ($M^+ + 1$)

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,53 (9H, s), 2,12 e 2,16 (total 3H, s cada), 1,98 a 2,30, 2,38 a 2,57, 2,85 a 3,01, 3,38 a 3,82 e 3,82 a 4,13 (total 8H, m cada), 5,45 a 5,64 e 7,01 (total 1H, m e s, respectivamente), 6,75 e 7,01 (total 1H, s, respectivamente), 7,47 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,91 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 23

N-t-butoxicarbonil-4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]-anilina

Realizou-se a reacção do mesmo modo que no Exemplo de referência 15 utilizando a mistura obtida no Exemplo de referência 22 para se obter o composto em epígrafe como um pó branco.

Massa (CI); $m/z = 261$ ($M^+ - 99$)

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,11 a 1,32 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,72 a 1,90 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,15 a 2,34 (1H, m), 2,53 a 2,66 (1H, m), 2,82 a 2,90 (2H, m), 3,02 a 3,17 (1H, m), 3,73 a 3,85 (1H, m), 4,57 a 4,68 (1H, m), 6,79 (1H, s, largo), 7,46 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,90 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 24

4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]anilina

Adicionou-se 50 mL de clorofórmio a 6,90 g de N-t-butoxicarbonil-4-[(1-acetilpiperidin-4-il)acetil]anilina, e à mistura adicionou-se ácido trifluoroacético à temperatura ambiente até não ocorrer formação de espuma. O solvente foi



removido por destilação a pressão reduzida, adicionou-se água ao resíduo, e a mistura foi neutralizada com hidrogeno carbonato de sódio e depois extraída com clorofórmio. Após secagem do extracto sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 3,56 g do composto em epígrafe como um sólido amarelo.

Massa (CI); $m/z = 261 (M^{+}+1)$

RMN (δ , $CDCl_3$); 1,10 a 1,30 (2H, m), 1,68 a 1,91 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,12 a 2,34 (1H, m), 2,48 a 2,68 (1H, m), 2,68 a 2,93 (2H, m), 3,00 a 3,17 (1H, m), 3,72 a 3,85 (1H, m), 4,54 (1H, m), 6,66 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 25

N-t-butoxicarbonil-4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-hidroxi]butanoil]anilina

Adicionou-se 50 mL de tetrahydrofurano a 3,80 g de N-t-butoxicarbonil-4-acetil-anilina, e adicionou-se gota a gota 19,0 mL de uma solução 1,7 M de t-butil lítio em pentano sob uma corrente de argon a $-78^{\circ}C$. Subsequentemente, adicionou-se à mistura uma solução de 3,50 g de (1-benzilpiperidin-4-il)-acetaldeído dissolvido em 10 mL de tetrahydrofurano, e a mistura resultante foi agitada até a sua temperatura voltar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, a mistura foi extraída com acetato de etilo, e o extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro. Em seguida, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 4,57 g do composto em epígrafe como um pó branco.

Massa (CI); $m/z = 453 (M^{+}+1)$



RMN (δ , CDCl_3); 1,15 a 1,42 (4H, m), 1,42 a 1,72 (4H, m), 1,53 (9H, s), 1,72 a 1,86 (1H, m), 1,86 a 2,08 (2H, m), 2,84 a 2,95 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,23 a 4,38 (1H, m), 6,86 (1H, s, largo), 7,13 a 7,40 (5H, m), 7,45 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplo de referência 26

4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-hidroxibutanoíl]anilina.
trifluoroacetato

Adicionou-se 50 mL de diclorometano a 4,55 g de N-t-butoxicarbonil-4-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-hidroxibutanoíl]-anilina, e adicionou-se ácido trifluoroacético à mistura à temperatura ambiente até não ocorrer formação de espuma. Em seguida, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi aplicado numa coluna de cromatografia de sílica gel para dar 1,12 g do composto em epígrafe como um pó branco.

Massa (CI); $m/z = 353$ ($M^+ + 1$)

RMN (δ , CDCl_3); 1,22 a 2,08 (7H, m), 2,62 a 2,84 (2H, m), 2,94 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 3,42 a 3,62 (2H, m), 4,20 (3H, m, largo), 6,63 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,36 a 7,55 (5H, m), 7,73 (2H, d, $J=8,8$ Hz)

Exemplos de referência 27 a 42

Do mesmo modo que no Exemplo de referência 5, obteve-se os compostos seguintes.

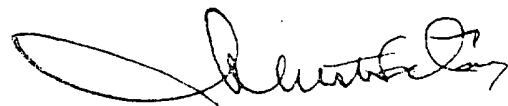
Ex. ref. N°	Composto (características)	Massa (m/z)	RMN (δ , CDCl ₃)
27	(E)-4-{3-[1-(2-fluorobenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}nitrobenzeno (líquido castanho)	368 (M ⁺)	1,54 a 1,67 (2H, m), 1,77 a 1,86 (2H, m), 2,08 a 2,18 (2H, m), 2,22 a 2,37 (1H, m), 2,92 a 3,01 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,00 a 7,17 (3H, m), 7,21 a 7,30 (1H, m), 7,35 a 7,43 (1H, m), 8,03 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,31 (2H, d, J=8,8 Hz)
28	(E)-4-{3-[1-(3-clorobenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}nitrobenzeno (cristais castanhos)	384 (M ⁺)	1,46 a 1,71 (2H, m), 1,75 a 1,89 (2H, m), 2,00 a 2,19 (2H, m), 2,22 a 2,39 (1H, m), 2,85 a 3,04 (2H, m), 3,52 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=15 Hz), 7,09 (1H, dd, J=15 Hz, 6 Hz), 7,15 a 7,41 (4H, m), 8,04 (2H, d, J=9 Hz), 8,32 (2H, d, J=9 Hz)
29	(E)-4-{3-[1-(3-metoxibenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}nitrobenzeno (cristais castanhos amarelados)	381 (CI) (M ⁺⁺¹)	1,53 a 1,67 (2H, m), 1,75 a 1,85 (2H, m), 2,01 a 2,13 (2H, m), 2,24 a 2,37 (1H, m), 2,93 a 3,01 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,80 a 6,84 (1H, m), 6,86 a 6,95 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=15,6 Hz, 8,7 Hz), 7,22 a 7,28 (1H, m), 8,03 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,31 (2H, d, J=8,8 Hz)

30	(E)-4-{3-[1-(2-metoxibenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}nitrobenzeno (cristais amarelos pálidos)	380 (M ⁺)	1,52 a 1,70 (2H, m), 1,70 a 1,85 (2H, m), 2,05 a 2,20 (2H, m), 2,20 a 2,38 (1H, m), 2,94 a 3,06 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,81 (1H, d, J=15,3 Hz), 6,84 a 6,99 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=15,3 Hz, 6,7 Hz), 7,19 a 7,29 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,03 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,31 (2H, d, J=8,5 Hz)
31	(E)-4-{3-[1-(3-metilbenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (cristais amarelos)	364 (M ⁺)	1,47 a 1,71 (2H, m), 1,71 a 1,89 (2H, m), 1,96 a 2,13 (2H, m), 2,21 a 2,40 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,88 a 3,03 (2H, m), 3,49 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=16,9 Hz), 7,02 a 7,29 (5H, m), 8,03 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,31 (2H, d, J=8,8 Hz)
32	(E)-4-{3-[1-(3-fluorometilbenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (líquido castanho)	418 (M ⁺)	1,49 a 1,70 (2H, m), 1,70 a 1,87 (2H, m), 2,00 a 2,16 (2H, m), 2,22 a 2,40 (1H, m), 2,85 a 2,97 (2H, m), 3,57 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=15,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J=15,9 Hz, 6,7 Hz), 7,37 a 7,48 (1H, m), 7,48 a 7,58 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,04 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz)



33	(E)-4-{3-[1-(4-cianobenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (cristais amarelos)	375 (M ⁺)	1,48 a 1,70 (2H, m), 1,75 a 1,87 (2H, m), 2,03 a 2,17 (2H, m), 2,23 a 2,40 (1H, m), 2,82 a 2,97 (2H, m), 3,56 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J=15,4 Hz, 6,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,04 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,32 (2H, d, J=8,8 Hz)
----	--	--------------------------	--

34	(E)-4-{3-[1-(3-cianobenzil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (líquido castanho)	375 (M ⁺)	1,47 a 1,70 (2H, m), 1,75 a 1,89 (2H, m), 2,02 a 2,18 (2H, m), 2,22 a 2,44 (1H, m), 2,82 a 2,96 (2H, m), 3,59 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J=15,4 Hz, 6,6 Hz), 7,37 a 7,50 (1H, m), 7,50 a 7,62 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,32 (2H, d, J=8,8 Hz)
35	(E)-4-{3-[1-(1-naftilmetil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (líquido castanho)	400 (M ⁺)	1,46 a 1,66 (2H, m), 1,71 a 1,85 (2H, m), 2,04 a 2,22 (2H, m), 2,22 a 2,40 (1H, m), 2,93 a 3,07 (2H, m), 3,91 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=16,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J=16,3 Hz, 6,6 Hz), 7,37 a 7,55 (4H, m), 7,74 a 7,89 (2H, m), 8,02 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,30 (3H, d, J=8,8 Hz)
36	(E)-4-{3-[1-(β-fenetil)piperidin-4-il]propenoíl}-nitrobenzeno (líquido castanho avermelhado)	364 (M ⁺)	1,39 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,43 a 2,13 (6H, m), 2,13 a 2,32 (1H, m), 2,81 a 2,93 (1H, m), 3,04 a 3,17 (1H, m), 3,46 (1H, q, J=6,6 Hz), 6,79 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J=15,4 Hz, 6,6 Hz), 7,17 a 7,39 (5H, m), 8,02 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,30 (2H, d, J=8,8 Hz)



37	(E)-4-{3-[1-(3-piridilmetil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (cristais castanhos avermelhados)	352 (CI) (M ⁺ +1)	1,49 a 1,68 (2H, m), 1,74 a 1,88 (2H, m), 2,01 a 2,16 (2H, m), 2,22 a 2,39 (1H, m), 2,83 a 2,99 (2H, m), 3,54 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=15,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J=15,9 Hz, 6,7 Hz), 7,21 a 7,30 (1H, m), 7,63 a 7,72 (1H, m), 8,04 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,46 a 8,58 (2H, m)
----	--	------------------------------	---

38	(E)-4-{3-[1-(6-metil-2-piridil-metil)piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (cristais castanhos amarelados)	366 (CI) (M ⁺⁺¹)	1,53 a 1,72 (2H, m), 1,74 a 1,86 (2H, m), 2,09 a 2,24 (2H, m), 2,24 a 2,39 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,93 a 3,03 (2H, m), 3,65 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=15,3 Hz), 7,03 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J=15,3 Hz, 6,7 Hz), 7,55 (1H, t, J=7,9 Hz), 8,04 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz)
39	(E)-4-{3-[1-(2-tienilmetil)-piperidin-4-il]-propenoíl}-nitrobenzeno (cristais amarelos)	357 (CI) (M ⁺⁺¹)	1,54 a 1,66 (2H, m), 1,76 a 1,85 (2H, m), 2,03 a 2,15 (2H, m), 2,23 a 2,36 (1H, m), 2,96 a 3,04 (2H, m), 3,75 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,99 a 7,03 (1H, m), 7,03 a 7,06 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=15,6 Hz, 6,4 Hz), 7,24 (1H, d, J=6,4 Hz), 8,02 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,31 (3H, d, J=8,8 Hz)
40	(E)-4-{3-[1-(3,4-metilenodioxibenzil)piperidin-4-il]propenoíl}-nitrobenzeno (cristais amarelos pálidos)	394 (M ⁺)	1,48 a 1,67 (2H, m), 1,74 a 1,87 (2H, m), 1,96 a 2,11 (2H, m), 2,20 a 2,37 (1H, m), 2,88 a 3,00 (2H, m), 3,43 (2H, s), 5,94 (2H, s), 6,74 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,85 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J=15,9 Hz, 6,7 Hz), 8,03 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz)

41	(E)-4-{3-[1-(3,4- etilenodioxibenzil) piperidin- 4-il]propenoíl}- nitrobenzeno (líquido castanho)	409 (CI) (M ⁺ +1)	1,49 a 1,72 (2H, m), 1,72 a 1,84 (2H, m), 1,95 a 2,11 (2H, m), 2,20 a 2,36 (1H, m), 2,89 a 2,99 (2H, m), 3,41 (2H, s), 4,25 (4H, s), 6,81 (1H, d, J=15,3 Hz), 6,79 a 6,84 (3H, m), 7,08 (1H, dd, J=15,3 Hz, 6,7 Hz), 8,03 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz)
42	(E)-4-{3-[1-(2,3- dimetoxibenzil)- piperidin-4-il]- propenoíl}- nitrobenzeno (líquido castanho)	410 (M ⁺)	1,46 a 1,66 (2H, m), 1,73 a 1,85 (2H, m), 2,02 a 2,18 (2H, m), 2,18 a 2,37 (1H, m), 2,94 a 3,03 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,80 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,80 a 6,86 (1H, m), 6,95 a 7,00 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=15,3 Hz, 6,7 Hz), 8,03 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,31 (2H, d, J=9,2 Hz)

Exemplos de referência 43 a 56

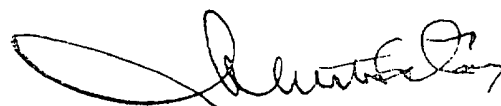
Do mesmo modo que no Exemplo de referência 10, obteve-se os compostos seguintes.

Ex. ref. N°	Composto (características)	Massa (m/z)	RMN (δ , CDCl ₃)
-------------------	-------------------------------	----------------	--------------------------------------

43	4-{3-[1-(2-fluorobenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos pálidos)	340 (M ⁺)	1,19 a 1,40 (3H, m), 1,54 a 1,78 (4H, m), 1,91 a 2,09 (2H, m), 2,77 a 2,96 (4H, m), 3,57 (2H, s), 4,09 (2H, s, largo), 6,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,95 a 7,13 (2H, m), 7,16 a 7,29 (1H, m), 7,34 a 7,43 (1H, m), 7,80 (2H, d, J=8,8 Hz)
44	(4-{3-[1-(4-clorobenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais brancos)	356 (M ⁺)	1,23 a 1,42 (3H, m), 1,63 a 1,75 (4H, m), 1,85 a 2,04 (2H, m), 2,81 a 2,95 (4H, m), 3,39 a 3,54 (2H, largo), 4,09 (2H, largo), 6,64 (2H, d), 7,23 a 7,33 (4H, m), 7,89 (2H, d)
45	4-{3-[1-(2-metoxibenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina. sal de HCl (cristais castanhos amarelados)	352 (M ⁺)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,38 a 1,59 (1H, m), 1,59 a 1,90 (6H, m), 2,38 a 2,62 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,16 a 3,33 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,01 (2H, s, largo), 4,69 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,90 a 7,03 (2H, m), 7,30 a 7,40 (1H, m), 7,54 a 7,63 (1H, m), 7,74 (2H, d, J=8,6 Hz)
46	4-{3-[1-(3-benziloxibenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (líquido castanho)	428 (M ⁺)	1,20 a 1,39 (3H, m), 1,59 a 1,74 (4H, m), 1,85 a 2,00 (2H, m), 2,79 a 3,01 (4H, m), 3,46 (2H, s), 4,09 (2H, s, largo), 5,06 (2H, s), 6,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,82 a 6,91 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,19 a 7,27 (1H, m), 7,31 a 7,48 (5H, m), 7,80 (2H, dd, J=8,6 Hz)

47	4-{3-[1-(3-metilbenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos)	336 (M ⁺)	1,19 a 1,40 (3H, m), 1,53 a 1,77 (4H, m), 1,84 a 2,01 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,76 a 2,96 (4H, m), 3,44 (2H, s), 4,11 (2H, s, largo), 6,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,00 a 7,26 (4H, m), 7,80 (2H, d, J=8,8 Hz)
48	4-{3-[1-(3-trifluorobenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos)	390 (M ⁺)	1,17 a 1,42 (3H, m), 1,56 a 1,80 (4H, m), 1,88 a 2,04 (2H, m), 2,79 a 2,94 (4H, m), 3,51 (2H, s), 4,12 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,37 a 7,45 (1H, m), 7,45 a 7,56 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,6 Hz)
49	4-{3-[1-(4-cianobenzil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais castanhos claros)	347 (M ⁺)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,13 a 1,40 (3H, m), 1,51 a 1,78 (4H, m), 1,87 a 2,05 (2H, m), 2,69 a 2,92 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,98 (2H, s, largo), 6,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,8 Hz)

50	4-{3-[1-(2-naftilmetil)-piperidin-4-il]propanoíl}-anilina.sal de HCl (cristais castanhos amarelados)	372 (M ⁺)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,28 a 1,50 (1H, m), 1,50 a 1,81 (6H, m), 2,10 a 2,50 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,93 a 3,27 (2H, m), 3,81 a 4,27 (2H, largo), 5,29 (2H, s), 6,61 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 a 7,59 (4H, m), 7,69 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,76 a 7,92 (2H, m), 8,23 a 8,34 (1H, m)
51	4-{3-[1-(2-piridilmetil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos)	323 (M ⁺)	1,20 a 1,45 (3H, m), 1,50 a 1,80 (4H, m), 1,95 a 2,15 (2H, m), 2,80 a 3,00 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,09 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,10 a 7,20 (1H, m), 7,38 a 7,47 (1H, m), 7,60 a 7,69 (1H, m), 7,81 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,52 a 8,60 (1H, m)
52	4-{3-[1-(3-piridilmetil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos pálidos)	323 (M ⁺)	1,13 a 1,40 (3H, m), 1,54 a 1,78 (4H, m), 1,84 a 2,03 (2H, m), 2,75 a 2,93 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,19 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,19 a 7,30 (1H, m), 7,62 a 7,71 (1H, m), 7,80 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,45 a 8,58 (2H, m)
53	4-{3-[1-(4-piridilmetil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos pálidos)	323 (M ⁺)	1,18 a 1,41 (3H, m), 1,50 a 1,79 (4H, m), 1,89 a 2,07 (2H, m), 2,73 a 2,93 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,10 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,52 (2H, d, J=5,9 Hz)



54	4-{3-[1-(6-metil-4-piridilmetil)-piperidin-4-il]-propanoíl}anilina (cristais amarelos)	338 (CI) (M ⁺ +1)	1,26 a 1,46 (3H, m), 1,62 a 1,76 (4H, m), 1,97 a 2,13 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,83 a 2,95 (4H, m), 3,61 (2H, s), 4,10 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,00 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,21 a 7,30 (1H, m), 7,49 a 7,58 (1H, m), 7,81 (2H, d, J=9,2 Hz)
----	---	------------------------------------	---

55	4-{3-[1-(3,4-etilenodioxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}-anilina (líquido castanho)	380 (M ⁺)	1,24 a 1,38 (3H, m), 1,61 a 1,74 (4H, m), 1,83 a 1,97 (2H, m), 2,81 a 2,93 (4H, m), 3,37 (2H, s), 4,10 (2H, s, largo), 4,24 (4H, s), 6,64 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,78 a 6,82 (3H, m), 7,80 (2H, d, J=9,2 Hz)
56	4-{3-[1-(2,3-dimetoxibenzil)piperidin-4-il]propanoíl}anilina (líquido castanho)	382 (M ⁺)	1,20 a 1,37 (3H, m), 1,62 a 1,74 (4H, m), 1,94 a 2,07 (2H, m), 2,82 a 2,97 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,12 (2H, s, largo), 6,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,82 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,94 a 7,05 (2H, m), 7,80 (2H, d, J=8,6 Hz)

Exemplos de referência 57 a 66

Do mesmo modo que nos Exemplos de referência 13, 14, 15 e 16, obteve-se os compostos seguintes.

57	N-trifluoroacetil-4-[(1-benzil)-4-piperidinilideno]-acetil]anilina (cristais amarelos pálidos)	403 (M ⁺¹)	2,39 a 2,49 (2H, m), 2,49 a 2,66 (4H, m), 2,87 a 3,00 (2H, m), 3,54 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,17 a 7,41 (5H, m), 7,69 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,38 (1H, largo)
58	N-trifluoroacetil-4-[(1-benzil)-piperidin-4-il]-acetil]anilina (cristais amarelos pálidos)	405 (M ⁺¹)	1,25 a 1,47 (2H, m), 1,63 a 1,79 (2H, m), 1,87 a 2,08 (3H, m), 2,76 a 2,94 (4H, m), 3,49 (2H, s), 7,18 a 7,37 (5H, m), 7,70 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,97 (2H, d, J=9,1 Hz)

59	N-acetil-4-[(1-benzil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-acetil]-2-metoxi-anilina (cristais amarelos pálidos)	397 (M ⁺ +1)	1,56 a 1,90 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,40 a 2,69 (4H, m), 3,09 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,96 (3H, s), 4,10 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,17 a 7,40 (5H, m), 7,67 a 7,80 (2H, m), 8,99 (1H, d, J=2,4 Hz)
60	N-acetil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)-acetil]-2-metoxi-anilina (cristais amarelos pálidos)	379 (M ⁺ +1)	2,22 (3H, s), 2,37 a 2,48 (2H, m), 2,48 a 2,65 (4H, m), 2,88 a 2,99 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,94 (3H, s), 6,65 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,20 a 7,39 (5H, m), 7,67 a 7,80 (2H, m), 8,97 (1H, d, J=2,4 Hz)
61	N-acetil-4-[(1-benzilpiperidin)-4-il]acetil]-2-metoxianilina (líquido castanho amarelado)	381 (M ⁺ +1)	1,30 a 1,44 (2H, m), 1,60 a 1,78 (3H, m), 1,93 a 2,06 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,79 a 2,91 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,94 (3H, s), 6,92 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,20 a 7,36 (5H, m), 7,72 (1H, dd, J=8,8 Hz, 2,0 Hz), 7,76 (1H, s, largo), 8,98 (1H, d, J=2,0 Hz)
62	4-[(1-benzil-piperidin-4-il)-acetil]-2-metoxi-anilina.sal de 2HCl (cristais castanhos claros)	339 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,66 a 1,72 (2H, m), 1,72 a 1,96 (2H, m), 2,09 a 2,23 (1H, m), 2,88 a 3,07 (4H, m), 3,29 a 3,40 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,27 (2H, d, J=4,9 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,39 a 7,46 (3H, m), 7,60 a 7,72 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=8,8 Hz, 2,0 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,0 Hz), 10,82 (1H, largo)

63	N-acetil-4-[(1-benzil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-acetil]-2-cloro-anilina (líquido castanho claro)	382 (M ⁺ -18)	1,58 a 1,87 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,40 a 2,71 (4H, m), 3,05 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,80 (1H, s), 7,20 a 7,36 (5H, m), 7,78 a 7,90 (2H, m), 7,98 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,56 (1H, d, J=9,1 Hz)
64	Mistura de N-acetil-4-[(1-benzil-4-piperidinilideno)-acetil]-2-cloroanilina e N-acetil-4-[(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)acetil]-2-cloro-anilina (líquido castanho claro)	383 (M ⁺⁺¹)	2,08 a 2,22, 2,40 a 2,65, 2,88 a 3,04 e 3,3 a 3,64 (total 10H), 2,28 (3H, s), 5,33 e 6,6 (total 1H), 7,17 a 7,39 (5H, m), 7,73 a 7,91 (2H, m), 7,96 a 8,03 (1H, m), 8,49 a 8,57 (1H, m)

65	N-acetil-4-[(1-benzilpiperidin)-4-il])acetil]-2-cloroanilina.sal de HCl (cristais amarelos pálidos)	385 (M ⁺ +1)	1,81 a 2,03 (2H, m), 2,03 a 2,35 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,59 a 2,80 (2H, m), 2,88 a 2,99 (2H, m), 3,34 a 3,53 (2H, m), 4,14 (2H, s), 7,40 a 7,50 (3H, m), 7,57 a 7,68 (2H, m), 7,77 a 7,88 (2H, m), 7,95 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,55 (1H, d, J=9,1 Hz)
66	4-[(1-benzil-piperidin-4-il)-acetil]-2-cloro-anilina.sal de 2HCl (sólido castanho claro)	343 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,82 a 2,00 (2H, m), 2,00 a 2,32 (3H, m), 2,61 a 2,90 (2H, m), 2,84 (2H, d, J=6,1 Hz), 3,33 a 3,53 (2H, m), 4,15 (2H, d, J=4,9 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,35 a 7,52 (3H, m), 7,52 a 7,74 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=2,4 Hz), 12,22 (1H, largo)
67	N-acetil-4-[(1-benzil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-acetil]-3-metoxi-anilina (líquido castanho claro)	397 (M ⁺ +1)	1,61 a 1,78 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,39 a 2,91 (4H, m), 3,08 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,81 (1H, s, largo), 3,88 (3H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,16 a 7,40 (5H, m), 7,80 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,43 (1H, d, J=2,4 Hz), 11,95 (1H, s, largo)

68	N-acetil-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]-3-metoxianilina (líquido amarelo claro)	381 (M ⁺ +1)	1,27 a 1,46 (2H, m), 1,64 a 1,78 (2H, m), 1,83 a 2,09 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,75 a 2,94 (2H, m), 2,84 (2H, d, J=6,7 Hz), 3,49 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,13 a 7,40 (5H, m), 7,81 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,42 (1H, d, J=2,4 Hz), 12,15 (1H, s, largo)
69	4-[(1-benzil-piperidin-4-il)-acetil]-3-metoxi-anilina.sal de 2HCl (sólido castanho avermelhado)	339 (M ⁺ +1)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,84 a 2,33 (5H, m), 2,74 a 2,98 (2H, m), 2,87 (2H, d, J=6,1 Hz), 3,31 a 3,50 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 6,38 (1H, dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz), 6,52 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,28 a 7,52 (3H, m), 7,52 a 7,38 (3H, m), 11,70 (1H, largo)



EFEITOS DA INVENÇÃO

O composto de fórmula (I) da presente invenção tem excelentes actividades inibidoras selectivas tanto para acetilcolinesterase como monoamino oxidase de tipo A, e é extremamente útil como antidepressivo e como agente para tratamento da demência senil.

Como forma de administração para esses fins, pode referir-se, por exemplo, a administração oral por comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, xaropes, etc. ou a administração parentérica por administração intravenosa, injeção intramuscular, supositório, etc. A dose varia dependendo da idade, peso corporal, sintomas, forma de administração, tempo de administração, etc., mas geralmente para um adulto é de cerca de 1 até 1.000 mg por dia numa dose única ou em doses divididas.

Exemplo de teste 1. Actividade inibidora de acetilcolinesterase

Como fonte da enzima, utilizou-se uma fracção sinaptossomal não purificada de cérebro de rato. A fracção sinaptossomal não purificada foi preparada por homogeneização de cérebro de rato numa solução de sacarose 0,32 M e, após centrifugação, suspensa em tampão fosfato 0,1 M.

A actividade de acetilcolinesterase foi medida por um método parcialmente modificado do método de Ellman et al. (Ellman, G. L. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88 (1961)). Isto é, à fracção sinaptossomal não purificada de cérebro de rato adequadamente diluída em tampão fosfato 0,1 M adicionou-se cada composto de teste, ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico) (daqui em diante designado como DTNB) e acetiltiocolina como substrato, e a mistura foi incubada a



25°C durante um tempo pré-determinado. Subsequentemente, mediu-se a quantidade de aniões amarelos formados por reacção de acetiltiocolina e DTNB como a absorvância a 410 nm para determinar a actividade de acetilcolinesterase.

Os níveis de actividade inibidora da enzima foram calculados a partir de absorvâncias na presença dos compostos de teste a várias concentrações com base nas absorvâncias na ausência dos compostos de teste, sendo a absorvância quando a reacção foi realizada na ausência de substrato definida como o branco. Os valores das IC₅₀ foram calculados por análise de Hill.

Exemplo de teste 2. Actividade inibidora de butirilcolinesterase

Como fonte da enzima, utilizou-se soro de rato.

A actividade de butirilcolinesterase foi medida por um método parcialmente modificado do método de Ellman et al. referido acima. Isto é, ao soro de rato adequadamente diluído em tampão fosfato 0,1 M adicionou-se cada composto de teste, DTNB e butiriltiocolina como substrato, e a mistura foi incubada a 25°C durante um tempo pré-determinado. Subsequentemente, mediu-se a quantidade de aniões amarelos formados por reacção de butiriltiocolina e DTNB como a absorvância a 410 nm para determinar a actividade de butirilcolinesterase.

Os níveis de actividade inibidora da enzima foram calculados a partir de absorvâncias na presença dos compostos de teste a várias concentrações com base nas absorvâncias na ausência dos compostos de teste, sendo a absorvância quando a reacção foi realizada na ausência de substrato definida como o



branco. Os valores da IC₅₀ foram calculados por análise de Hill.

Exemplo de teste 3. Actividade inibidora de monoamino oxidases de tipo A e B

Como fonte da enzima, utilizou-se cérebro de rato homogeneizado em tampão fosfato 0,1 M.

As actividades das monoamino oxidases foram medidas por um método parcialmente modificado do método de Da Prada et al. (Da Prada, M. et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **248**(1), 400 (1989)). Isto é, o homogeneizado de cérebro de rato adequadamente diluído em tampão fosfato 0,1 M e cada composto de teste foram pré-incubados a 37°C durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se à mistura pré-incubada um substrato marcado com ¹⁴C (5-hidroxitriptamina (5-HT) com uma concentração final de 200 µM para medição da actividade de monoamino oxidase de tipo A, e β-feniletilamina (β-PEA) com uma concentração final de 20 µM para medição da actividade de monoamino oxidase de tipo B), e a mistura foi incubada a 37°C durante um tempo pré-determinado. Depois de a reacção ser terminada por adição de ácido clorídrico (concentração final; 1,2 M), a mistura reaccional e uma quantidade pré-determinada de um solvente orgânico (utilizou-se éter dietílico na medição da actividade de monoamino oxidase de tipo A, e utilizou-se heptano na medição da actividade de monoamino oxidase de tipo B) foram agitadas vigorosamente para extrair os metabolitos desaminados para a camada orgânica. Após a separação da mistura em duas camadas por centrifugação, misturou-se uma parte da camada orgânica com mistura de cintilação líquida. Determinou-se a radioactividade extraída para a camada



orgânica por um contador de cintilações líquidas para calcular a actividade enzimática.

Os níveis de inibição foram calculados a partir das actividades enzimáticas na presença dos compostos de teste a várias concentrações com base nas actividades enzimáticas na ausência dos compostos de teste, sendo a absorvância quando a reacção foi realizada na ausência de homogeneizado definida como o branco. Os valores das IC₅₀ foram calculados por análise de Hill.

Os resultados dos Exemplos de teste 1 a 3 estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

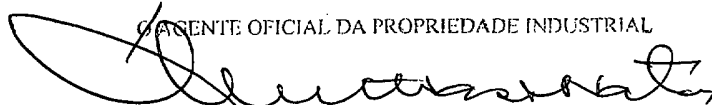
Composto de teste	Valor de IC ₅₀ (M)			
	Inibição de acetilcolinesterase	Inibição de butirilcolinesterase	Inibição de monoamino oxidase de tipo A	Inibição de monoamino oxidase de tipo B
Composto do Ex. 1	$3,3 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-6}$	$>10^{-5}$
" 2	$3,6 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$8,9 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$
" 6	$3,1 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$2,2 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$
" 8	$2,0 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$8,5 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$
" 9	$1,4 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-6}$	$>10^{-5}$
" 10	$1,1 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$3,2 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$
" 21	$2,0 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$	$6,0 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$
" 22	$7,3 \times 10^{-9}$	$>10^{-5}$	$8,1 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$
" 25	$2,5 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$	$3,4 \times 10^{-7}$	$6,8 \times 10^{-6}$
" 26	$1,5 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$	$5,6 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$
" 53	$1,7 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$	$8,5 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$
" 87	$2,7 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$	$3,5 \times 10^{-8}$	$>10^{-5}$
" 88	$3,3 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$	$2,5 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-6}$
" 93	$2,0 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-7}$	$7,2 \times 10^{-6}$
Composto A	$7,3 \times 10^{-9}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$
Composto B	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-7}$	$>10^{-5}$

Composto A: 1-benzil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]-metilpiperidina

Composto B: 4-(4-cianoanilino)-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]-pirimidina

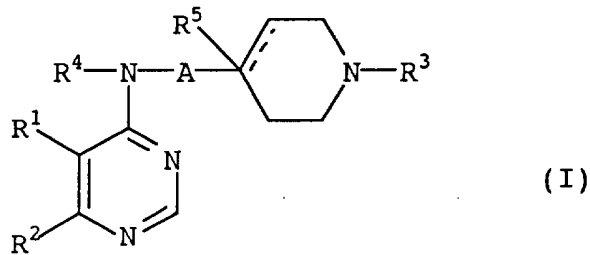
Lisboa, 31 de Agosto de 2000

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirimidina representado pela fórmula (I)



em que R^1 e R^2 representa cada um um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo C_1 - C_{10} alquilo linear ou ramificado, um grupo C_1 - C_4 alcoxi linear ou ramificado ou um grupo C_2 - C_5 alcoxycarbonilo, ou R^1 e R^2 estão ligados entre si para formar um grupo C_3 - C_6 alcileno linear ou ramificado, e o referido grupo alquilo e alcileno pode ser substituído por halogéneo, hidroxilo, C_1 - C_4 alcoxi linear ou ramificado, C_3 - C_4 alceniloxi, fenoxi ou naftoxi, benziloxi ou fenetiloxi ou um grupo C_1 - C_{10} aciloxi alifático;

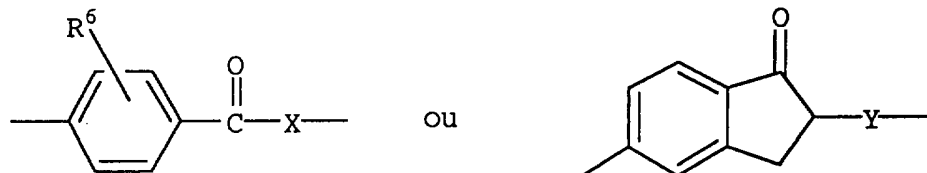
R^3 representa um grupo aralquilo ou um heteroarilalquilo seleccionados do grupo que consiste em benzilo, fenetilo, sec-fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo e difenilmetilo, ou tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, tienilbutilo, furilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-benzotiazolilmetilo, 2-benzoxazolilmetilo e 2-benzoimidazolilmetilo, e a unidade arilo do referido grupo aralquilo e a unidade heteroarilo do heteroarilalquilo pode ser substituída por halogéneo, amino, C_1 - C_4 alcanóilamino, ciano, nitro, hidroxilo, C_1 - C_4 alquilo linear ou ramificado, C_1 - C_4 alcoxi linear ou

ramificado, benziloxi, fenetiloxi, naftilmetoxi, metilenodioxo, etilenodioxo, um grupo halogeno C₁-C₄ alquilo ou um grupo halogeno C₁-C₄ alcoxi;

R⁴ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁-C₁₀ acilo alifático;

R⁵ representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um grupo C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado;

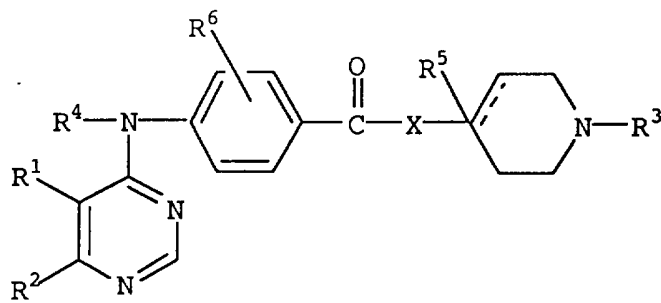
A representa



em que R⁶ representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C₁-C₄ alquilo linear ou ramificado ou C₁-C₄ alcoxi linear ou ramificado, X representa -CH=, -CH=CH-(CH₂)_p, -CH₂- ou -CH₂-CH₂-(CH₂)_p-, Y representa =CH-(CH₂)_p-, -CH₂-(CH₂)_p, uma ligação simples ou uma ligação dupla e p representa 0 ou 1;

além disso, ---- representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e quando ==== representa uma ligação dupla ou X representa -CH=, ou Y representa uma ligação dupla, R⁵ está ausente, ou um seu sal.

2. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 que é representado pela fórmula (II):



(II)

(em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X e ---- têm os mesmos significados definidos acima).

3. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R¹ e R² estão ligados conjuntamente para formar um grupo C₃₋₆ alcileno linear ou ramificado.
4. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 3, em que o grupo alcileno formado por ligação conjunta de R¹ e R² é um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno.
5. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo C₁₋₇ alquilo linear ou ramificado.
6. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 5, em que um de R¹ e R² é um grupo C₁₋₄ alquilo e o outro é um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro ou um grupo C₁₋₄ alquilo.
7. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 6, em que um de R¹ é um grupo C₁₋₄ alquilo e R² é um átomo de hidrogénio ou um grupo C₁₋₄ alquilo.



8. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^3 é um grupo benzilo, um grupo sec-fenetilo, um grupo fluorobenzilo, um grupo clorobenzilo, um grupo metoxibenzilo, um grupo cianobenzilo, um grupo nitrobenzilo, um grupo 2-tienilmetilo, um grupo 2-furilmetilo, um grupo 2-piridilmetilo ou um grupo 6-metil-2-piridilmetilo.
9. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 8, em que R^3 é um grupo benzilo.
10. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^4 é um átomo de hidrogénio ou um grupo acetilo.
11. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^5 é um átomo de hidrogénio.
12. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 2, em que R^6 é um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, um átomo de flúor ou um grupo metoxi.
13. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 2, em que todos de R^4 , R^5 e R^6 são átomos de hidrogénio.
14. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 2, em que X é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou $-CH=CH-$ e ---- é uma ligação simples.
15. Derivado de pirimidina ou um seu sal de acordo com a reivindicação 2, que é seleccionado de
(E)-N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina,
N-(5,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina,

(E)-N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propenoíl]anilina,
N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina,
N-(5,6,7,8-terahidroquinazolin-4-il)-4-[3-(1-benzilpiperidin-4-il)propanoíl]anilina,
N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina,
N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina,
N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-{3-[1-(2-piridilmetil)piperidin-4-il]propanoíl})anilina,
N-(5,6-dihidro-7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-{[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil})anilina,
N-(5-metilpirimidin-4-il)-4-[[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]acetil]anilina, e
N-(5-etilpirimidin-4-il)-4-[(1-benzilpiperidin-4-il)acetil]anilina.

16. Derivado de pirimidina de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para utilização como medicamento.
17. Utilização de um derivado de pirimidina de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 15 para o fabrico de um medicamento para o tratamento da demência senil e da depressão.

Lisboa, 31 de Agosto de 2000

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

