

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 96.858**

**REQUERENTE:** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., suíça, com sede em  
124, Grenzacherstrasse, CH-4002 Basel, Suíça

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de derivados de  
diaminas com acção adjuvante em oncologia e de  
composições farmacêuticas que os contêm"

**INVENTORES:** Avner Ramu,  
Karel Valter,

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

Grã-Bretanha, 23 de Fevereiro de 1990, sob o N.º.: 9004099.9

Grã-Bretanha, 23 de Fevereiro de 1990, sob o N.º.: 9004100.5

Grã-Bretanha, 30 de Março de 1990, sob o N.º.: 9007144.0

" PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
DE DIAMINAS COM ACÇÃO ADJUVANTE EM ONCOLOGIA E DE  
COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM.

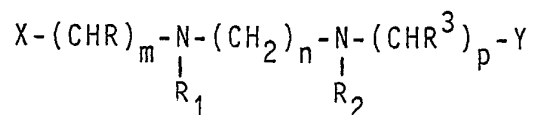
-----

A presente invenção refere-se a derivados de diaminas.

Na memória descritiva da patente de invenção britânica Nº 883013 descrevem-se diversas piperazinas N,N'-dissubstituídas que são consideradas como possuindo actividades atropínica, anti-histamínica, espasmolítica, anti-emética e anestésica.

Inesperadamente, descobriu-se que alguns derivados de diaminas, incluindo os descritos na memória descritiva da patente de invenção britânica Nº 883013, são activos para restabelecerem a sensibilidade aos medicamentos nas células cancerosas que se tornaram resistentes a diversos fármacos. Portanto, estes compostos têm utilidade potencial como agentes adjuvantes em oncologia.

Deste modo, de acordo com o aspecto mais geral desta invenção, proporciona-se a utilização de compostos de fórmula geral



na qual

R e R<sub>3</sub>, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1-5</sub> ou um grupo arilo



ou aralquilo comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo, grupos alcoxi e alquilo  $C_{1-5}$ , comportando, eventualmente, os referidos grupos alquilo, por sua vez, como substituinte um átomo de halogéneo;

$R_1$  e  $R_2$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-5}$  ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído, sendo os grupos substituintes os indicados antes, ou  $R_1$  e  $R_2$  representam, considerados conjuntamente, um grupo alquilenos com 2 ou 3 átomos de carbono;

m e p, iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou número inteiro de 1 a 3,

n representa o número inteiro 2 ou 3,

X representa um grupo de fórmula geral  $R_{4x}-CO-$ ,  $R_{4x}-COO-$ ,  $R_{4x}-CONH-$ ,  $R_{4x}-NHCO-$  ou  $R_{4x}-O-$  em que  $R_{4x}$  representa um grupo arilo, aralquilo ou ariloxialquilo eventualmente substituído sendo os grupos substituintes os indicados antes e comportando o radical alquilo, nos grupos aralquilo e ariloxialquilo, 1 a 5 átomos de carbono e, eventualmente, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  como substituinte; e

Y representa um grupo de fórmula geral  $R_{4y}-CO-$ ,  $R_{4y}-COO-$ ,  $R_{4y}-CONH-$ ,  $R_{4y}-NHCO-$  ou  $R_{4y}-O-$  em que  $R_{4y}$ , que pode ser igual ou diferente de  $R_{4x}$ , tem o significado definido antes, para esse símbolo,

e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vis-

ta fisiológico, para a preparação de medicamentos utilizados como adjuvantes em oncologia.

Os grupos alquilo que contêm 1 a 5 átomos de carbono incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada como, por exemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

O radical arilo nos grupos, eventualmente substituídos, arilo, aralquilo ou ariloxialquilo, incluem, por exemplo, um grupo fenilo ou naftilo, comportando, eventualmente, como substituintes um ou mais átomos de halogéneo ou grupos alquilo ou alcoxi  $C_{1-3}$  de cadeia linear ou ramificada, tais como 4-metoxifenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-metoxi-4-n-propoxifenilo ou 4-n-propoxi-1-naftilo.

Os grupos cicloalquilo incluem, por exemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

A designação "átomo de halogéneo" é considerada aqui como abrangendo átomos de flúor, cloro, bromo ou de iodo.

Os sais de adição de ácido dos compostos de fórmula geral I podem ser os sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico. Os sais de adição de ácido preferidos são os do ácido clorídrico, embora se possam também utilizar ácidos como o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, o ácido cítrico, o ácido láctico ou o ácido acético.

Prefere-se o uso dos compostos seguintes:

Compostos de fórmula geral I na qual  $R$  e  $R_3$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio;  $R_1$  e  $R_2$ , representam, cada um, um grupo alquilo, de preferência um grupo metilo ou etilo ou  $R_1$  e  $R_2$ , considerados conjuntamente, representam um grupo etileno; e  $X$  e  $Y$ , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um

grupo de uma das fórmulas indicadas anteriormente, em que  $R_{4x}$  ou, respectivamente,  $R_{4y}$  representam um grupo fenilo, fenilalquilo, fenoxialquilo, difenilalquilo, fenilcicloalquilalquilo ou naftilalquilo, comportando, eventualmente, os grupos fenilo e naftilo como substituíntes 1 a 3 grupos alcoxi e/ou alquilo e/ou átomos de halogéneo representando de preferência X e/ou Y um grupo 2-fenil-2-etilacetoxi, um grupo N-2,6-dimetilfenilcarbamoilo, um grupo 2-(2-fluorofenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-(4-fluorofenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-(4-clorofenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-(2-clorofenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-(2-clorofenil)-2-etilacetilo, um grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi, um grupo 2-fenil-2-n-propilacetoxi, um grupo difenilacetoxi, um grupo 2,2-difenil-2-metilacetoxi, um grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-n-propilacetoxi ou um grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-n-butilacetoxi e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico.

E particularmente preferido o uso dos compostos seguintes;

3-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi)etil-4-piperazino]propion-2,6-dimetilanilida;

N,N'-bis[2-[2-(2-fluorofenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina;

N,N'-bis[2-[2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina;

N,N'-bis[2-[2-(4-fluorofenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina;

N,N'-bis[2-[2-(4-clorofenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina;

N,N'-bis[2-[2-(2-clorofenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazi-  
na;

N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazi-  
na;

N,N'-bis[2-(2-n-propil-2-fenilacetoxi)etil]piperazina;

N,N'-bis(2-difenilacetoxietil)piperazina;

N,N'-bis[3-(2-fenil-2-etilacetoxi)propil]piperazina;

N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)etil]piperazina;

N,N'-bis[2-[2-n-butil-2-(3,4-dimetoxifenil)acetoxi]etil]-  
piperazina;

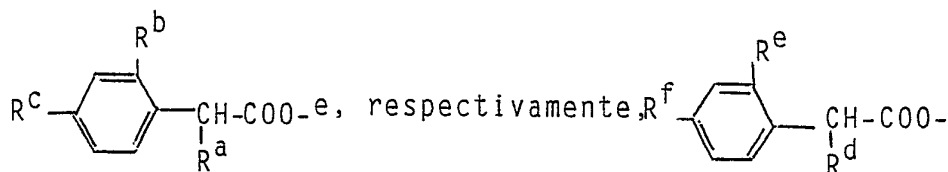
N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]etil]-  
piperazina;

3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazino]propion-2,6-dime-  
tilanilida; e

N,N'-bis[2-(2,2-difenil-2-metilacetoxi)etil]piperazina;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista  
fisiológico.

Os compostos de fórmula geral I que não estão descritos na  
memória descritiva da patente de invenção britânica Nº 883013 são  
aqueles em que n não representa o número 2 quando R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, con-  
juntamente, representam um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, m e p representam, cada  
um, um número de 1 a 3 quando R e R<sub>3</sub> representam, cada um, um  
átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo e o número máximo de áto-  
mos de carbono contido em cada um dos grupos de fórmula geral  
-(CHR)<sub>m</sub>- e (CHR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> é 3 e X e Y representam um grupo de fórmula  
geral



em que  $R_a$  e  $R_b$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, arilo ou aralquilo,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_e$  e  $R_f$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono.

Os compostos que não estão descritos na memória descritiva da patente de invenção britânica N<sup>o</sup> 883013 estão também abrangidos no âmbito da presente invenção, e incluem os compostos preferidos seguintes:

3- [1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazino] -propion-2,6-dimetilanilida;

N,N'-bis[2-[2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;

N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;

N,N'-bis[2-(2,2-difenil-2-metilacetoxi)-etil]-piperazina;

3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazina]-propion-2,6-dimetilanilida;

N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]-etil]-piperazina; e

N,N'-bis[2-[2-n-butyl-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetoxi]-etil]-piperazina;

assim como os compostos representativos seguintes:

N-[3-(4-n-butoxifenil)-3-oxopropil]-N'-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina;

N-[3-(4-metoxifenoxi)propil]-N'-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina;

N- $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -N'-(3,4,5-trimetoxiben-  
zoil)-piperazina;  
2- $\square$ 1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazina  $\mathcal{J}$ -acet-2,6-  
-dimetilanilida;  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -N,N'-dimetiletile-  
nodiamina;  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -N,N'-dimetil-1,3-  
-propilenodiamina;  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenilbutirilamino)-etil  $\mathcal{J}$ -piperazina;  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -N,N'-dietiletile-  
nodiamina;  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -N,N'-dietil-1,3-  
-propilenodiamina; e  
N,N'-bis $\square$ 2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil  $\mathcal{J}$ -homopiperazina;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico.

Além de possuírem uma acção espasmolítica anticolinérgica e anestésica local, os compostos tal como se mencionou anteriormente, têm acção no restabelecimento da sensibilidade aos fármacos nas células cancerosas que se tornaram resistentes a diversos fármacos.

Estas células cancerosas são caracterizadas pelo facto de serem resistentes a uma grande variedade de agentes anti-tumor e, portanto, tornarem-se cada vez mais difíceis de tratar. Os compostos de fórmula geral I, incluindo os compostos descritos na memória descritiva da patente de invenção britânica Nº 883013, e os seus sais reduzem esta resistência e, deste modo, aumentam muito a eficácia de fármacos convencionalmente utilizados na qui-

mioterapia. Estas propriedades podem ser testadas de acordo com o método descrito em Br. J. Cancer, 50 (1984) 501 utilizando células de leucemia murina P388 e a sub-linha resistente à adriamicina designada por P388/ADR.

O Quadro seguinte apresenta um número representativo de compostos de fórmula geral I.

A: representa a concentração inibidora da taxa de crescimento das células P388 em 50% ( $CI_{50}$ ,  $\mu M$ );

B: é a  $CI_{50}$  para a sub-linha P388/ADR resistente à adriamicina;

C: é a  $CI_{50}$  para células P388/ADR, medida na presença de uma concentração subtóxica de adriamicina ( $0,2 \mu M$ ).

Para algum destes compostos, o Quadro seguinte apresenta ainda os dados de toxicidade ("T",  $DL_{50}$ , mg/Kg i.p. após administração de uma dose única a murganhos).

## QUADRO

Composto	A	B	C	T
1774	>60	>60	1,2	ca.200
1775	60	60	1,5	
1776	30	30	0,8	200-400
1777	60	60	1,2	
1778	30	20	1,0	
1779	60	40	1,0	
1835	120	120	1,2	ca.200
1838	20	20	0,2	200-400
1839	>60	>60	0,2	200-400
1843	7	8	0,45	
480 1ª teste	60	60	1,2	} 100-200
480 2ª teste	20	45	0,45	
480 3ª teste	45	60	1,0	
1849	12	10	0,2	
1850	20	20	0,2	
1853	60	60	1,2	
1854	20	45	0,2	

- 1774 é Dicloridrato de 3-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazino]-2,6-dimetilanilida;
- 1775 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(2-fluorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1776 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1777 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(4-fluorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1778 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(4-clorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1779 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(2-clorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1835 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1838 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-n-propil-2-fenilacetoxi)-etil]-piperazina;
- 1839 é Dicloridrato de N,N'-bis(2-difenilacetoxietil)-piperazina;
- 1843 é Dicloridrato de N,N'-bis[3-(2-fenil-2-etilacetoxi)-propil]-piperazina;
- 480 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina;
- 1849 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-n-butil-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetoxi]-etil]-piperazina;
- 1850 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]-etil]-piperazina;
- 1853 é Dicloridrato de 3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida; e
- 1854 é Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2,2-difenil-2-metilacetoxi)-etil]-piperazina.

Tendo em vista a sua capacidade para restabelecer a sensibilidade aos fármacos de células cancerosas que se tornaram resistentes a vários fármacos, os compostos de fórmula geral I, incluindo os descritos na patente de invenção britânica Nº 883013, e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico podem ser utilizados na terapêutica dos tumores malignos e das correspondentes metástases em associação com um ou mais agentes antineoplásicos convencionais, sendo os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido, por um lado, e os agentes antineoplásicos, por outro lado, administrados simultaneamente (em associações determinadas ou ad-hoc), separadamente ou com intervalos.

Os agentes antineoplásicos convencionais que podem ser utilizados em associação com os compostos de fórmula geral I ou com os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico incluem, por exemplo, os alcalóides da Vinca ou epipodofilotoxinas (designadamente vincristina, vinblastina, vindesiana, etoposina, teriposídeo, etc.); antibióticos (designadamente adriamicina, damnorrobicina, bleomicina, mitramicina, etc.); um agente de interquelação (como o amonafide); antimetabolitos (como por exemplo o fluoruracilo); agentes alquilantes (como a ciclofosfamida, ifosfamida, sulfosfamida, trofosfamida, etc.) e outros.

Tal como se referiu anteriormente, os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, por um lado, e os agentes antineoplásicos, por outro, podem-se administrar simultânea ou separadamente ou com intervalos. De preferência, os compostos de fórmula geral I e

os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico são administrados primeiro, convenientemente per os, seguidos da administração do agente ou agentes antineoplásicos convencionais, convenientemente per os ou por via parenteral.

A dose do agente ou agentes antineoplásicos convencionais pode ser menor ou similar à administrada na terapêutica convencional. A dose dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico depende da idade, da doença, do peso do doente, assim como da via de administração.

Normalmente, as doses dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico estão compreendidas entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/Kg de peso do corpo para a administração oral e entre cerca de 0,1 e cerca de 3 mg/Kg de peso do corpo para administração parenteral que se efectua, de forma conveniente, por uma injeção em bolus ou por perfusão endovenosa lenta. No entanto, as doses referidas anteriormente são apenas indicadas a título de exemplos e podem ser modificadas pelo médico assistente de acordo com a sua avaliação, dependendo da gravidade da doença.

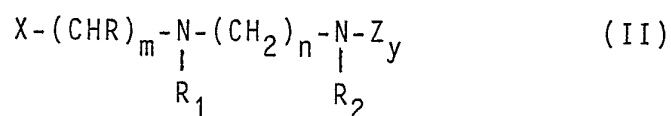
De acordo com a presente invenção, proporcionaram-se também produtos que contêm um composto de fórmula geral I ou um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico e o agente antineoplásico convencional sob a forma de uma preparação associada para a terapêutica simultânea, separada ou sequencial de tumores malignos e das correspondentes metástases.

Constitui ainda um aspecto da presente invenção, proporcionar um método de tratamento de tumores malignos e das correspon-

dentes metástases num ser humano ou num animal que consiste em administrar simultaneamente, separadamente ou com intervalos uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de fórmula geral I ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, em associação com um ou mais agentes antineoplásicos convencionais.

Tal como se referiu anteriormente, os compostos de fórmula geral I que não estão descritos na patente de invenção britânica Nº 883013, fazem parte da presente invenção. Estes compostos podem, de acordo com a presente invenção, preparar-se por um processo que consiste em:

a) fazer-se reagir um composto de fórmula geral

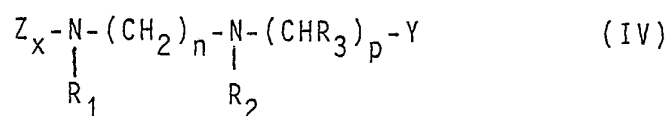


com um composto de fórmula geral



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{4y}$ ,  $X$ ,  $R$ ,  $m$  e  $n$  têm os significados definidos antes e  $Z_y$  e  $Q_y$  representam grupos que reagem um com o outro para formar um composto de fórmula geral I que tem o grupo desejado de fórmula geral  $-(CHR_3)_p-Y$ ; ou

b) fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $p$  e  $R_{4x}$  têm os significados definidos antes e  $Z_x$  e  $Q_x$  representam grupos que reagem um com o outro para formar um composto de fórmula geral I que tem o grupo pretendido de fórmula geral  $X-(CHR)_m-$ ; ou

c) para a preparação de um composto de fórmula geral I na qual os grupos de fórmulas gerais  $X-(CHR)_m-$  e  $Y-(CHR_3)_p-$  são idênticos, fazer reagir um composto de fórmula geral



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Z_x$ ,  $Z_y$  e  $n$  têm os significados definidos antes e  $Z_x$  e  $Z_y$  são iguais, com um composto de fórmula geral III (ou IV).

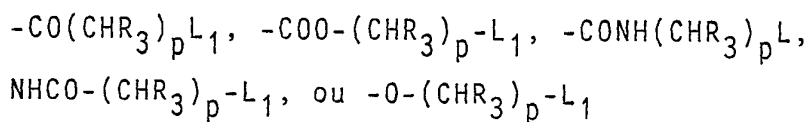
Por exemplo, se se pretender obter um composto de fórmula geral I na qual  $Y$  representa um grupo de fórmula geral  $R_{4y}-COO-$  ou  $R_{4y}-CONH-$ , então o composto de fórmula geral II utilizado  $Z_y$  deve representar um grupo de fórmula geral  $-(CHR_3)_p-OH$  ou  $-(CHR_3)_p-NH_2$  e no composto de fórmula geral III utilizado  $Q_y$  deve representar um grupo de fórmula geral  $-CO-L$  na qual  $L$  representa um grupo removível, tal como um átomo de halogéneo, por exemplo de cloro, ou um grupo alcoxi, por exemplo metoxi ou etoxi.

Identicamente, se se pretende um composto de fórmula geral I na qual  $X$  representa um grupo de fórmula geral  $R_{4x}-COO-$  ou

$R_{4x}$ -CONH-, então, no composto de fórmula geral IV utilizado,  $Z_x$  deve representar um grupo de fórmula geral  $-(CHR)_m$ -OH ou  $-(CHR)_m$ -NH<sub>2</sub> e no composto de fórmula geral V utilizado  $Q_x$  deve representar um grupo tal como se definiu antes para  $Q_y$ .

Num processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, quando num composto inicial de fórmula geral III ou V utilizado, L representa um átomo de halogéneo, é conveniente que a reacção se realize no seio de um dissolvente anidro como, por exemplo, o clorofórmio, e na presença de uma base, tal como piridina; quando, num composto inicial de fórmula geral III ou V utilizado, L representa um grupo alcoxi, a reacção realiza-se, de forma conveniente, sob as condições utilizadas convencionalmente para permuta azeotrópica de éster catalizada por uma base, de preferência utilizando um dissolvente orgânico como, por exemplo, o dioxano ou o tolueno, e um alcóxido de metal alcalino, como, por exemplo, o metóxido de sódio como catalisador.

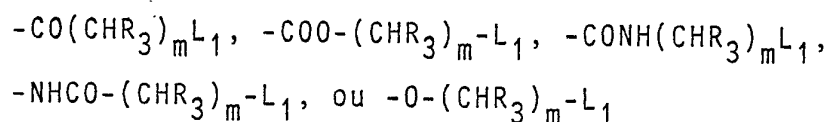
Como exemplo alternativo, para a preparação de qualquer composto de fórmula geral I, no composto inicial de fórmula geral II utilizado  $Z_y$  pode representar um átomo de hidrogénio e num composto inicial de fórmula geral III utilizado  $Q_y$  pode representar um grupo de fórmula geral



em que  $L_1$  representa um grupo removível tal como um átomo de halogéneo, por exemplo um átomo de bromo.

Identicamente, para se preparar qualquer composto de fórmu-

la geral I, no composto inicial de fórmula geral IV utilizado  $Z_x$  pode representar um átomo de hidrogênio e no composto inicial de fórmula geral V utilizado  $Q_x$  pode representar um grupo de fórmula geral



em que  $L_1$  tem o significado definido antes.

Nos processos citados anteriormente, para a preparação de compostos de fórmula geral I, quando se utiliza um composto inicial de fórmula geral III ou V em que o grupo  $L_1$  representa um átomo de halogênio, a reacção realiza-se de forma adequada no seio de uma amida orgânica como dissolvente, por exemplo, a dimetilformamida, e na presença de uma base, tal como um carbonato de um metal alcalino ou de um hidrogeno carbonato de um metal alcalino, por exemplo o carbonato de potássio anidro.

Deve considerar-se que é possível preparar um composto de fórmula geral I na qual os grupos de fórmulas gerais  $X-(\text{CHR})_m-$  e  $Y-(\text{CHR}_3)_p-$  são iguais a partir de um composto inicial de fórmula geral VI, num único passo, representando na fórmula geral VI  $Z_x$  e  $Z_y$  grupos iguais e sendo o segundo reagente um composto de fórmula geral III ou V. Isto presume que as reacções concorrentes não causam problemas apreciáveis.

Pode preparar-se facilmente compostos de fórmula geral II ou IV como descrito anteriormente, mediante reacção de um composto de fórmula geral VI com um composto de fórmula geral  $R_{4x}-Q_x$  (V) ou  $R_{4y}-Q_y$  (III), em que o respectivo grupo final representado por  $Z_y$  ou  $Z_x$  tem o significado definido antes e é eventual-

mente protegido, e em que os grupos  $R_{4x}$ ,  $R_{4y}$ ,  $Q_x$  e  $Q_y$  têm os significados definidos antes.

É evidente, que são possíveis variações e extensões dos métodos descritos anteriormente, permitindo a obtenção de outras variações nos substituintes. Deve também considerar-se que pode ser necessário proteger certos grupos sensíveis durante os vários processos, por exemplo, ser necessário proteger um grupo sensível representado por  $Z_x$  ou  $Z_y$ , num composto de fórmula geral II ou IV, respectivamente, mas esta protecção e subsequente desprotecção é do conhecimento dos especialistas na matéria.

Os compostos de fórmula geral I têm carácter básico e podem, se apropriado, serem convertidos nos seus sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, particularmente em cloridratos. Estes sais podem ser preparados de forma vantajosa fazendo reagir, em proporções aproximadamente estequiométricas, um ácido orgânico ou inorgânico com um composto de fórmula geral I. Podem preparar-se os sais sem se fazer o isolamento intermédio da base correspondente.

Constitui ainda um aspecto da presente invenção, proporcionar os compostos de fórmula geral I que não estão descritos na patente de invenção britânica Nº 883013 e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, para aplicação como substâncias terapêuticamente activas, particularmente para se utilizarem como adjuvantes em oncologia ou como agentes espasmolíticos, anticolinérgicos ou anestésicos locais; composições farmacêuticas que contêm estes compostos ou sais; e um processo para a preparação dessas composições.

Os compostos de fórmula geral I incluem os compostos des-

critos na patente de invenção britânica Nº 883013 e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, sob a forma de preparações farmacêuticas para administração entérica ou parentérica. Os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, podem-se administrar, por exemplo, por via oral, designadamente, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina mole ou de gelatina dura, soluções, emulsões ou suspensões; por via rectal, por exemplo, sob a forma de supositórios; ou por via parentérica, por exemplo, sob a forma de uma injeção ou de uma solução para perfusão ou de injeções em bolus.

A preparação das composições farmacêuticas pode efectuar-se de uma maneira convencional incorporando os compostos de fórmula geral I ou os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, eventualmente em associação com outras substâncias com valor terapêutico, particularmente agentes antineoplásicos convencionais, uma forma de administração galénica conjuntamente com veículos líquidos ou sólidos com compatibilidade terapêutica, inertes, não tóxicos, apropriados e, se adequado, agentes adjuvantes farmacêuticos habituais.

Como veículos são apropriados tanto os veículos inorgânicos como os veículos orgânicos. Deste modo, para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura podem-se utilizar como veículos, por exemplo, a lactose, o amido de milho ou os seus derivados, o talco, o ácido esteárico ou os seus sais. São veículos apropriados para cápsulas de gelatina

mole, por exemplo, os óleos vegetais, as ceras, os polióis líquidos e semi-sólidos e gorduras (dependendo da natureza das substâncias activas, por vezes não são, contudo, necessário veículos para as cápsulas de gelatina mole). São veículos apropriados para a preparação de soluções e xaropes, por exemplo, a água, os polióis, a sacarose, o açúcar invertido e a glucose. São veículos apropriados para soluções injectáveis, por exemplo, a água, os álcoois, os polióis, a glicerina e os óleos vegetais. Constituem veículos apropriados para supositórios, por exemplo, os óleos naturais ou endurecidos, as ceras, as gorduras, e os polióis líquidos e semi-sólidos.

Como agentes adjuvantes farmacêuticos podem utilizar-se os agentes de conservação usuais, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humidificantes, agentes emulsionantes, agentes que melhoram o paladar, tais como os agentes edulcorantes e apaladantes, agentes de coloração, sais para alteração da pressão osmótica, agentes tampão, agentes de revestimento e agentes antioxidantes.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a presente invenção, mais pormenorizadamente, mas não são considerados como limitativos do seu âmbito, em qualquer aspecto.

#### EXEMPLO 1

Dicloridrato de N-[3-(4-n-butoxifenil)-3-oxopropil]-N'-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina.

Dissolveram-se 16,7g(0,05 mole) de N-3-(4-n-butoxifenil)-3-oxopropil-N'-(2-hidroxietil)-piperazina (preparada pela reacção de Mannich a partir de 4-n-butoxiacetofenona e de N-(2-hi-

droxietil)-piperazina) e 4,75 g (0,06 mole) de piridina em 50 ml de clorofórmio anidro e adicionaram-se, gota a gota, 10,0 g (0,55 mole) de cloreto de 2-fenil-2-etilacetilo. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente, submeteu-se a refluxo durante 30 minutos e lavou-se com 50 ml de água. Separou-se a fase orgânica, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de etanol e converteu-se no dicloridrato por adição de ácido clorídrico etanólico. Recristalizou-se o precipitado do produto em título em etanol. P.F.: 186°C.

#### EXEMPLO 2

Dicloridrato de 3-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida.

A uma solução de 15,25 g (0,05 mole) de 3-[1-(2-hidroxietyl)-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida (preparada a partir de 3-bromo-propion-2,6-dimetilanilida e de N-(2-hidroxietyl)-piperazina em dimetilformamida na presença de carbonato de potássio) e 4,75 g (0,06 mole) de piridina em 50 ml de clorofórmio anidro, adicionaram-se, gota a gota, 10,0 g (0,055 mole) de cloreto de 2-fenil-2-etilacetilo. Tratou-se a mistura do modo descrito no Exemplo 1, obtendo-se o composto em título.  
P.F.: 197°C (etanol).

#### EXEMPLO 3

Cloridrato de N-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-piperazina.

A uma solução de 16,2 g (0,05 mole) de N-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-piperazina e 4,75 g (0,06 mole) de piridina em 50 ml de clorofórmio anidro, adicionaram-se, gota a gota, 10,0 g (0,055 mole) de cloreto de 2-fenil-2-etilacetilo. Tratou-se a mistura reaccional do modo descrito no Exemplo 1, obtendo-se o composto em título. P.F.: 207°C (etanol).

#### EXEMPLO 4

Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil]-acetoxi)-etil]-piperazina.

A uma solução de 11,9 g (0,05 mole) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetato de metilo e 3,4 g (0,04 mole) de N,N'-bis-(2-hidroxietil)-piperazina em 100 ml de dioxano anidro, adicionou-se uma solução de 0,1 g de sódio (0,0043 átomo-grama) em 1 ml de metanol. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de ácido clorídrico etanólico, precipitando-se o produto em título com éter. Filtrou-se o precipitado e recristalizou-se em etanol. P.F.: 187°C.

#### EXEMPLO 5

Dicloridrato de N-[3-(4-metoxifenoxi)-propil]-N'-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina.

A uma solução de 14,7 g (0,05 mole) de N-(2-hidroxietil)-N'-3-(4-metoxifenoxi)-propilpiperazina (preparada a partir de

brometo de 3-(4-metoxifenoxi)-propilo e de N-(2-hidroxietil)-piperazina em dimetilformamida na presença de carbonato de potássio) e de 14,25 g (0,075 mole) de 2-fenil-2-etilacetato de metilo em 100 ml de dioxano anidro, adicionou-se uma solução de 0,1 g de sódio (0,0043 átomo-grama) em 1 ml de metanol. Destilou-se, em seguida, lentamente o dissolvente durante 6 horas. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de ácido clorídrico etanólico e precipitou-se o produto impuro com éter dietílico. filtrou-se e recristalizou-se com etanol. P.F.: 189°C.

#### EXEMPLO 6

Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N,N'-dimetiletilenodiamina.

A uma solução de 4,4 g (0,025 mole) de N,N'-bis(2-hidroxietil)-N,N'-dimetiletilenodiamina e de 14,25 g (0,075 mole) de 2-fenil-2-etilacetato de metilo em 100 ml de dioxano adicionou-se uma solução de 0,1 g (0,0043 átomo-grama) de sódio em 1 ml de metanol anidro. Em seguida, destilou-se o dissolvente lentamente durante 6 horas. Tratou-se o resíduo do modo indicado no Exemplo 1 para se obter o composto em título. P.F.: 204°C (etanol).

#### EXEMPLO 7

Outros exemplos que se prepararam pelos processos análogos aos descritos nos Exemplos 1 a 6 incluem:

- a) Dicloridrato de 2-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi-4-piperazino)]-acet-2,6-dimetilanilida, P.F.: 244°C (dec.)
- b) Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(2-fluorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina, P.F.: 217°C (dec.)
- c) Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina, P.F.: 218°C (dec.)
- d) Dicloridrato de N,N'-bis-[2-[2-(4-fluorofenil)-2-etilacetoxi]-etil] piperazina, P.F.: 214°C (dec.)
- e) Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(4-clorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina, P.F.: 212°C (dec.)
- f) Dicloridrato de N,N'-bis-[2-[2-(2-clorofenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina, P.F.: 205°C (dec.)
- g) Cloridrato de N-2-[2-(2-clorofenil)-2-etilacetoxi]-etil-N'-2-(2-clorofenil)-2-etilacetilpiperazina, P.F.: 169°C (dec.)
- h) Dicloridrato de N,N'-bis-[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N,N'-dimetil-1,3-propilenodiamina, P.F.: 182°C (etanol)
- i) Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-fenilbutirilamino)-etil]-piperazina, P.F.: 227°C (dec.) (etanol); base P.F.: 149°C (acetato de etilo)
- j) Dicloridrato de N,N'-bis[3-(2-fenil-2-etilacetoxi)-propil]-piperazina, P.F.: 228°C (dec.) (etanol)
- k) Dicloridrato de N,N'-bis[3-(2-fenilbutirilamino)-propil]-piperazina, P.F.: 144°C (acetato de etilo), P.F.: 210°C (dec.) (etanol)
- l) Di-hidrogeno-oxalato-de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N,N'-dietiletlenodiamina dicloridrato, P.F.: 132°C (etanol), P.F.: 106°C (etanol)

- m) Di-hidrogeno-oxalato de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-N,N'-dietil-1,3-propilenodiamina, P.F.: 112°C (etanol)
- n) Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-fenoxibutiriloxi)-etil]-piperazina, P.F.: 180°C (dec.) (etanol)
- o) Di-hidrogeno-maleínato de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-homopiperazina, P.F.: 107-108°C (etanol)
- p) Dicloridrato de 3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida, P.F.: 191,5 °C (isopropanol)
- q) Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2,2-difenil-2-metilacetoxi)-etil]-piperazina, P.F.: 300°C (dec)
- r) Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-n-butyl-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetoxi]etil]-piperazina, P.F.: 158°C (isopropanol) e
- s) Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]-etil]-piperazina, P.F.: 185°C (isopropanol).

#### EXEMPLO 8

Podem ainda preparar-se outros compostos pelos processos análogos aos descritos nos Exemplos 1 a 6, que incluem:

Dicloridrato de N-[2-[bis(3-metoxi-4-n-propoxifenil)-acetamino]-etil]-N'-(3,4,5-trimetoxibenzil)-piperazina;

Dicloridrato de N,N'-bis[2-[bis-(3-metoxi-4-n-propoxifenil)-acetilamino]-etil]-piperazina;

Dicloridrato de N,N'-bis[5,5-bis(3-metoxi-4-n-propoxifenil)-4-oxapentil]-piperazina;

Dicloridrato de N,N'-bis[5-ciclo-hexil-4-oxo-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-pentil]-piperazina;

Dicloridrato de N-[3-bis(3-metoxi-4-n-propoxifenil)-acetilamino]-propil-N'-[2-(3,4,5-trimetoxifenilcarbamoiloxi)-etil]-piperazina; e

Dicloridrato de N-[2-[2-(4-(n-propoxi-1-naftil)-2-propilacetilamino)-etil]-N'-[2-bis(4-etoxifenil)-acetilamino]-etil]-piperazina.

#### EXEMPLO 9

Podem preparar-se por um processo convencional composições farmacêuticas com a composição seguinte e contendo como substância activa:

Dicloridrato de 3-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida;

Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi]-etil]-piperazina;

Dicloridrato de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]-etil]-piperazina;

Dicloridrato de 3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazino]-propion-2,6-dimetilanilida; ou

Dicloridrato de N,N'-bis[2-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil]-piperazina.

a) Comprimidos por comprimido

Substância activa	275 mg
Lactose	135 mg
Amido de milho	70 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Talco	3 mg
Estearato de magnésio	2 mg

Peso por comprimido 

---

 500 mg

b) Cápsulas por cápsula

Substância activa	370 mg
Lactose	100 mg
Amido de milho	20 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnésio	1 mg

Enchimento da cápsula 

---

 500 mg

c) Solução injectável por 5 ml de solução

Substância activa	40 mg
Cloreto de sódio	42,5 mg
Água para injectáveis q.b.p.	5 ml

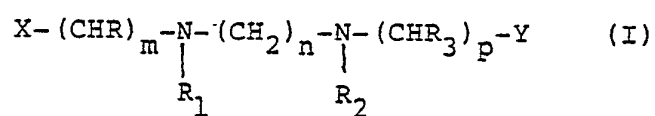
d) Solução para perfusão \* por 250 ml de solução

Substância activa		300 mg
Sulfato de vincristina		3 mg
Solução fisiológica de cloreto de sódio	q.b.p.	250 ml

\* Contendo, além da substância activa (isto é um sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico de um composto de fórmula geral I) um agente antineoplásico usual.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R e R<sub>3</sub>, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C<sub>1-5</sub> ou arilo ou aralquilo comportando, eventualmente, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alcoxi ou alquilo C<sub>1-5</sub>, comportando, eventualmente, os grupos alquilo, por sua vez, como substituinte um átomo de halogéneo;

$R_1$  e  $R_2$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-5}$  ou arilo ou aralquilo eventualmente substituído, sendo os grupos substituintes os indicados antes, ou  $R_1$  e  $R_2$  representam, considerados conjuntamente, um grupo alquileno com 2 a 3 átomos de carbono;

m e p, iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3;

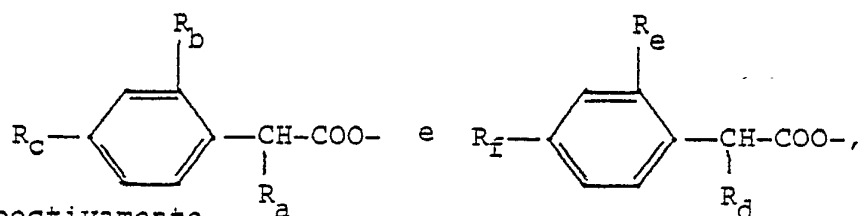
n representa o número inteiro 2 ou 3;

X representa um grupo de fórmula geral  $R_{4x}-CO-$ ,  $R_{4x}-COO-$ ,  $R_{4x}-CONH-$ ,  $R_{4x}-NHCO-$  ou  $R_{4x}-O-$  em que  $R_{4x}$  representa um grupo arilo, aralquilo ou ariloxialquilo substituído sendo os grupos substituintes os indicados antes e comportando o radical alquilo, nos grupos aralquilo e ariloxialquilo, 1 a 5 átomos de carbono e, eventualmente, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  como substituinte; e

Y representa um grupo de fórmula geral  $R_{4y}-CO-$ ,  $R_{4y}-COO-$ ,  $R_{4y}-CONH-$ ,  $R_{4y}-NHCO$  ou  $R_{4y}-O-$  em que  $R_{4y}$ , que pode ser igual ou diferente de  $R_{4x}$ , tem o significado definido antes para esse símbolo;

com a condição de n não representar o número inteiro 2 quando  $R_1$  e  $R_2$  representam, considerados conjuntamente, um grupo  $-(CH_2)_2$ ; m e p representam,

cada um, um número inteiro de 1 a 3, representando R e R<sub>3</sub> um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo e sendo 3 o número máximo de átomos de carbono que comportam cada um dos grupos de fórmula geral  $-(CHR)_m-$  e  $(CHR_3)_p$ ; e X e Y representam, cada um, respectivamente, um grupo de fórmula geral

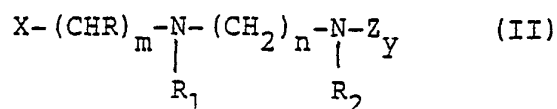


respectivamente,  
em que

R<sub>a</sub> e R<sub>d</sub> representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C<sub>1-5</sub> ou arilo ou aralquilo e R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>e</sub> e R<sub>f</sub> representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>,

e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto.

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, R, m e n têm os significados definidos antes, e

Z<sub>y</sub> representa um grupo reactivo,

com um composto de fórmula geral



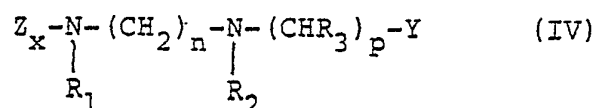
na qual

$R_{4Y}$  tem os significados definidos antes, e

$Q_Y$  representa um grupo capaz de reagir conjuntamente com o grupo representado pelo símbolo  $Z_Y$ ,

para se obter um composto de fórmula geral I que comporta o grupo pretendido de fórmula geral  $-(CHR_3)_p-Y$ ; ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$ ,  $n$  e  $p$  têm os significados definidos antes, e

$Z_x$  representa um grupo reactivo,

com um composto de fórmula geral



na qual

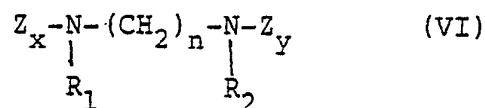
$R_{4X}$  tem os significados definidos antes, e

$Q_X$  representa um grupo capaz de reagir conjuntamente com o grupo representado pelo símbolo  $Z_x$ ,

para se obter um composto de fórmula geral I que comporta o grupo pretendido de fórmula geral  $X-(CHR)_m-$ ; ou

(c) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os grupos de fórmula geral  $X-(CHR)_m-$  e  $Y-(CHR_3)_p-$  são si

milares, de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $Z_x$ ,  $Z_y$  e  $n$  têm os significados definidos antes, sendo  $Z_x$  e  $Z_y$  similares,

com um composto de fórmula geral III ou IV, definidas antes; e de se converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I resultante em um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 3-[1-(2-fenil-2-etilacetoxi)-etil-4-piperazino]propion-2,6-dimetilanilida ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N,N'-bis[2-[2-(2-metilfenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

...

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilacetoxi]etil]piperazina ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N,N'-bis[2-(2,2-difenil-2-metilacetoxi)etil]piperazina ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 3-[1-(2-difenilacetoxietil)-4-piperazino]propion-2,6-dimetilanilida ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N,N'-bis[2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-propilacetoxi]etil]piperazina ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto

de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N,N'-bis[2-[2-n-butil-2-(3,4-dimetoxifenil)acetoxi]etil]piperazina ou de um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas com acção espasmolítica, anticolinérgica ou anestésica local em situações do foro oncológico, caracterizado pelo facto de se converter em uma forma de dosagem galénica uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula geral I, preparados pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou de um sal de adição de ácido desses compostos aceitável sob o ponto de vista fisiológico, eventualmente em associação com uma ou mais substâncias com interesse terapêutico e/ou um ou mais excipientes inertes sob o ponto de vista terapêutico.

10.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas para utilização no tratamento de tumores malignos e de metastases correspondentes, caracterizado pelo facto de se converter em uma forma de dosagem galénica uma quantidade terapêu-

ticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula geral I, preparados pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresentam capacidade para restabelecer a sensibilidade de células cancerosas a agentes antineoplásicos, ou de um sal de adição de ácido desses compostos aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, eventualmente em associação com um ou mais agentes antineoplásicos convencionais e um ou mais excipientes inertes sob o ponto de vista terapêuticamente.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se utilizar como agente antineoplásico convencional um alcalóide da Vinca, uma epipodofilotoxina, um antibiótico, um intercalador, um antimetabolito ou um agente alquilante.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como agente antineoplásico convencional a vincristina, a vinblastina, a vindesina, o etoposídeo, o teniposídeo, a adriamicina, a daunorrubicina, a bleomicina, a mitramicina, o amonafide, o fluoruracilo, a ciclofosfamida, a ifosfamida, a sulfosfamida ou a trofosfamida.

13.- Método para o tratamento de tumores malignos e de metastases correspondentes, caracterizado pelo facto de se administrar a um doente uma quantidade eficaz, compreendida en-

tre 1 a 50 mg/Kg de peso corporal quando administrada por via oral e entre 0,1 e 3 mg/Kg de peso corporal quando administrada por via parentérica, de um ou mais compostos de fórmula geral I, preparados pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresentam acção espasmolítica, anticolinérgica ou anestésica local, ou de um sal de adição de ácido desses compostos aceitável sob o ponto de vista fisiológico, eventualmente em associação com uma ou mais substâncias com interesse terapêutico.

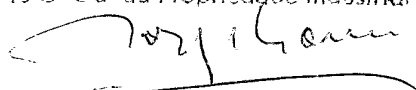
14.- Método para o tratamento de tumores malignos e de metastases correspondentes, caracterizado pelo facto de se administrar a um doente uma quantidade eficaz, compreendida entre 1 e 50 mg/Kg de peso corporal quando administrada por via oral e entre 0,1 e 3 mg/Kg de peso corporal quando administrada por via parentérica, de um ou mais compostos de fórmula geral I, preparados pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresentam capacidade para restabelecer a sensibilidade de células cancerosas a agentes antineoplásicos, ou de um sal de adição de ácido desses compostos aceitável sob o ponto de vista fisiológico, eventualmente em associação com um ou mais agentes antineoplásicos convencionais e um ou mais excipientes inertes sob o ponto de vista terapêutico.

15.- Método de acordo com a reivindicação 14, caractere

rizado pelo facto de se utilizar como agente antineoplásico convencional um alcalóide da Vinca, uma epipodofilotoxina, um antibiótico, um intercalador, um antimetabolito ou um agente alquilante.

16.- Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar como agente antineoplásico convencional a vincristina, a vinblastina, a vindesina, o etoposídeo, o teniposídeo, a adriamicina, a daunorrubicina, a bleomicina, a mitramicina, o amonafide, o fluoruracilo, a ciclofosfamida, a ifosfamida, a sulfosfamida ou a trofosfamida.

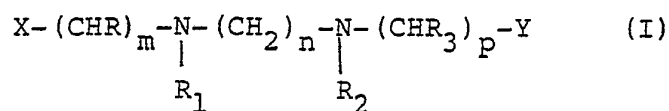
Lisboa, 22 de Fevereiro de 1991  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial,



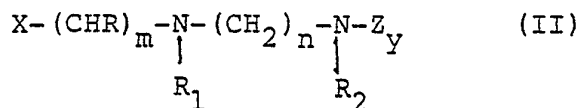
R E S U M O.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DIAMINAS COM ACÇÃO ADJUVANTE EM ONCOLOGIA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



Estes compostos para além das suas propriedades espasmolíticas, anticolinérgicas e anestésicas utilizam-se, no tratamento de tumores malignos e de metastases correspondentes, devido à sua capacidade para restabelecer a sensibilidade de células cancerosas a agentes antineoplásicas convencionais.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 1991

Agente Oficial da Propriedade Industrial

