



( I P ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88083 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D311/58 A

C07D405/06 B

C07D405/14 B

A61K031/445 B

A61K031/495 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.07.22	(73) <i>Titular(es):</i> RHÔNE-POULENC SANTÉ 20 AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.07.23 FR 87 10453	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> JEAN-CLAUDE HARDY FR CHRISTIAN RENAULT FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.02	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

PATENTE N° 88 083

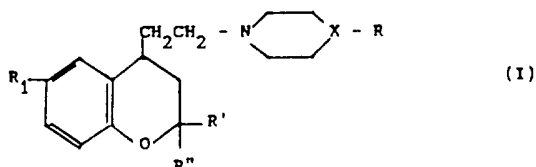
"Processo para a preparação de novos derivados de benzopirano e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

A presente invenção descreve um processo para a preparação de novos derivados de benzopirano de fórmula geral (I)

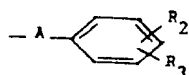


na qual:

-  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxil, alcoiloxi, nitro, amino, alcoil-sulfonamido, bis(alcoil-sulfonil)amino ou acilamino,

- X representa um átomo de azoto ou um radical  $>CH-$

- R representa um radical de fórmula geral:



na qual:

-2-

A representa uma ligação simples, um radical metileno ou, quando X é um átomo de azoto, A pode representar um radical carbonilo e R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> iguais ou diferentes representam um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxil, álcool, alcoilo, alcoiloxi, nitro, amino, alcoilsulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino, acilamino, sulfamoilo ou ciano ou formam em conjunto quando estão adjacentes, um radical metilenodioxil ou etilenodioxil,

ou então

R representa piridilil ou representa 2H-benzimidazolona-2-ilil se X representar >CH-,

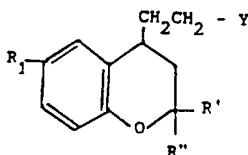
- R' e R'' são iguais e representam átomos de hidrogénio ou radicais álcoolil, das suas formas isómeras e suas misturas e dos seus sais de adição de ácidos.

Estes novos produtos são úteis como agentes anti-arrítmicos e anti-fibrilhantes.

O processo compreende fazer reagir um composto de fórmula geral:



ou um seu sal, com um derivado de benzopirano de fórmula geral:

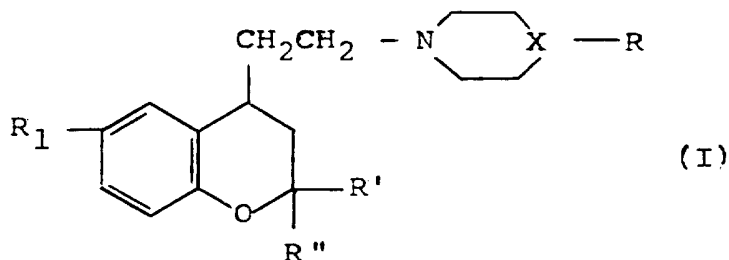


sob as suas formas isómeras ou suas misturas e depois, se for o caso eliminar os radicais protectores e, eventualmente, transformar o produto obtido num sal de adição dum ácido.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacéuticas contendo os compostos de fórmula (I).

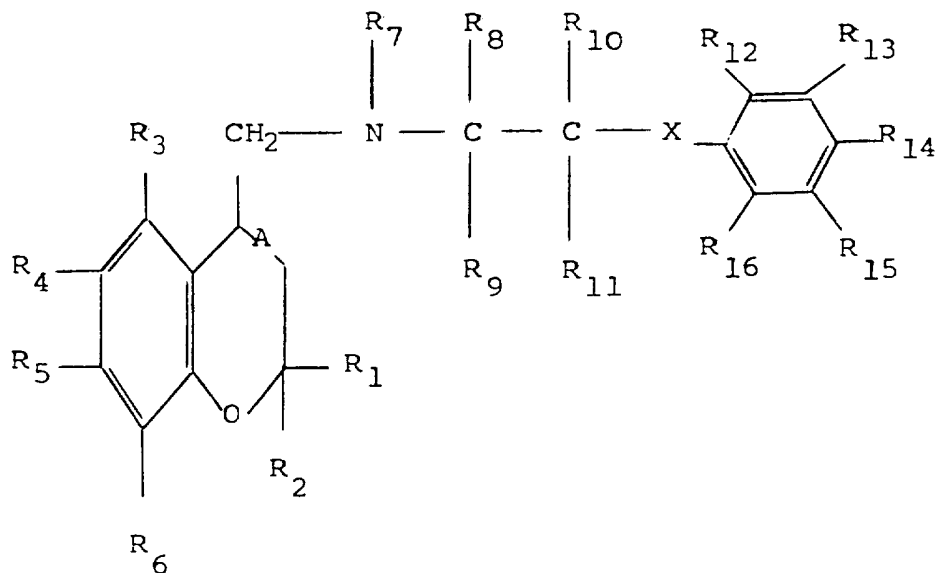
MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzopirano de fórmula geral:



aos seus sais, à sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm.

No pedido de patente alemão 3300004 descreveram-se derivados activos de 4-aminometilbenzopirano como hipotensores e relaxantes musculares de fórmula geral:



na qual

- A representa principalmente uma ligação simples,
- $R_1, R_2, R_8, R_9, R_{10}$  e  $R_{11}$  podem representar átomos de hidrogénio,
- $R_3, R_4, R_5$  e  $R_6$  podem representar átomos de hidro-

génio ou radicais alcoiloxi,

-  $R_{12}$  a  $R_{16}$  podem representar, entre outros, átomos de hidrogénio, radicais alcoiloxi ou 2 destes radicais adjacentes podem formar um radical metilenodioxi;

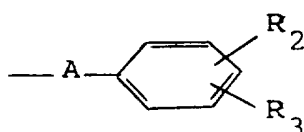
- e  $-NR_7-CR_8R_9-CR_{10}R_{11}-X-$  pode representar um radical piperazinilo.

Verificou-se que os compostos de fórmula geral (I) na qual

-  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxi, alcoiloxi, nitro, amino ou alcoil sulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino ou acilamino,

- X representa um átomo de azoto ou um radical  $>CH-$

- R representa um radical de fórmula geral:



(II)

na qual

- A representa uma ligação simples, um radical metileno ou quando X representar um átomo de azoto A representa um radical carbonil, e  $R_2$  e  $R_3$  iguais ou diferentes representam um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxi, alcoilo, alcoiloxi, nitro, amino, alcoil sulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino, acilamino, sulfamilo ou ciano ou formam em conjunto quando estão adjacentes, um radical metilenodioxi ou etilenodioxi ou então R representa um radical piridilo ou um radical (2H)-benzimidazolona-(2)-ilo se X representar  $>CH-$ ,

-  $R'$  e  $R''$  iguais representam átomos de hidrogénio ou radicais alcoilo, bem como os seus sais proporcionam um aumento particularmente interessante de períodos refractários que corresponde aos efeitos anti-fibrilhação dos compostos anti-arrítmicos da classe III segundo a classificação de VAUGHAN WILLIAMS.

-5-

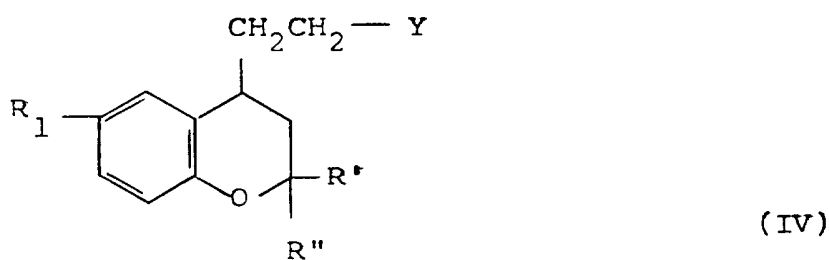
Na fórmula geral (I), quando  $R_1$  e  $R_2$  e  $R_3$  (no símbolo R) representam um átomo de halogéneo, este pode ser seleccionado de entre os átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo; quando  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  representam ou contêm radicais alcoilo ou acilo estes últimos podem ser de cadeia linear ou ramificada e contêm 1 a 4 átomos de carbono.

Deve-se entender que os compostos de fórmula geral (I) apresentam formas isómeras e que estes isómeros e as suas misturas fazem parte do quadro da presente invenção.

De acordo com a invenção, os compostos de fórmula geral (I) podem ser obtidos por reacção de um composto de fórmula geral:



ou de um seu sal, na qual X e R são definidos como se indicou atrás, com um derivado de benzopirano de fórmula geral:



na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou atrás e y representa um átomo de halogéneo ou um radical alcoilsulfoniloxi ou arilsulfoniloxi.

A reacção realiza-se, com vantagem, na presença de um agente receptor de ácido. É igualmente possível, realizar a reacção sem receptor de ácido, na presença de 2 equivalentes do composto de fórmula geral (III).

Quando y representa um átomo de halogéneo pode ser es-

colhido de entre os átomos de cloro ou de bromo.

Quando Y representa um radical alcoilsulfoniloxi, representa principalmente o radical metilsulfoniloxi e quando representa um radical arilsulfoniloxi pode representar, entre outros, o radical tolueno-sulfoniloxi.

Como exemplo de receptor de ácido, utiliza-se, com vantagem, um hidróxido de metal alcalino ou alcalino-terroso (soda ou potassa, por exemplo), um carbonato de metal alcalino (bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, por exemplo), ou uma base orgânica azotada, como por exemplo a trietilamina.

A reacção efectua-se num solvente inerte, como por exemplo, uma cetona (acetona, butanona por exemplo), um éter (tetra-hidrofurano ou dioxano, por exemplo), um álcool (metanol ou etanol, por exemplo), um hidrocarboneto (hexano ou tolueno, por exemplo), o acetonitrilo, a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido ou numa mistura desses solventes a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Entende-se que nos casos onde  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  (no R) representam um radical amino, este último é previamente protegido. Do mesmo modo, quando  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um radical hidroxil, é preferível proteger este radical previamente na reacção.

A protecção efectua-se em todo o grupo compatível e o processamento e a eliminação não alteram o resto da molécula. Processa-se, principalmente, de acordo com os métodos descritos por T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou por Mc Comie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

De acordo com a invenção os compostos de fórmula geral (I) para os quais os radicais  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um radical hidroxil podem igualmente ser obtidos a partir do composto de fórmula geral (I) correspondente para o qual o radical  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  a transformar representa um radical alcoi-

-7-

loxi, por tratamento em meio ácido concentrado.

A reacção efectua-se geralmente por tratamento com áci do bromídrico ou uma mistura de ácidos, por exemplo, por tratamento com uma mistura de ácido bromídrico - ácido acético, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

De acordo com a invenção, os compostos de fórmula geral (I) para os quais os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um radical amino, alcoilsulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino ou acilamino podem igualmente ser obtidos por hidrogenação ca talítica em meio ácido do derivado do benzopirano de fórmula geral (I) para o qual o radical  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  a transformar representa um radical nitro, transformando-se o derivado aminado obtido, respectivamente, por sulfonilação ou por acilação quando se pretende obter um composto de fórmula geral (I) para o qual  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um radical alcoilsulfo namido, bis(alcoilsulfonil)amino ou acilamino.

A hidrogenação efectua-se, com vantagem, a uma tempera tura compreendida entre 20 e 50°C num ácido, como por exemplo o ácido acético ou o ácido clorídrico, num solvente orgânico, como por exemplo, álcool (metanol, etanol, isopropanol, por exemplo) numa mistura de solventes ou num meio hidro-inorgâni co (álcool-água, por exemplo). É igualmente possível operar directamente no ácido, sem adição suplementar de um solvente.

Como exemplo de catalisador, utiliza-se, geralmente, o paládio, o óxido de platina ou o níquel Raney.

Eventualmente opera-se sob pressão.

A sulfonilação ou a acilação efectuam-se, respectiva mente, por acção de uma forma activa de um ácido  $alkSO_3H$  ou  $alk'COOH$  (sendo  $alk$  e  $alk'$  radicais alcoílo), principalmente halogeneto de ácido (cloreto de ácido, por exemplo), ou anidrido e opera-se na presença de um receptor de ácido, como por exemplo, uma base orgânica azotada, por exemplo triálcoi lamina (trietilamina, por exemplo) ou como a piridina, num solvente orgânico inerte, como por exemplo, um solvente clora do (diclorometano, clorofórmio, por exemplo), um éter (éter

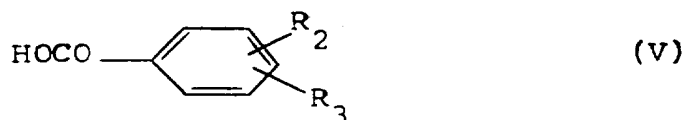
-8-

etílico, tetra-hidrofurano, por exemplo) ou numa mistura destes solventes a uma temperatura compreendida entre -70 e +40°C.

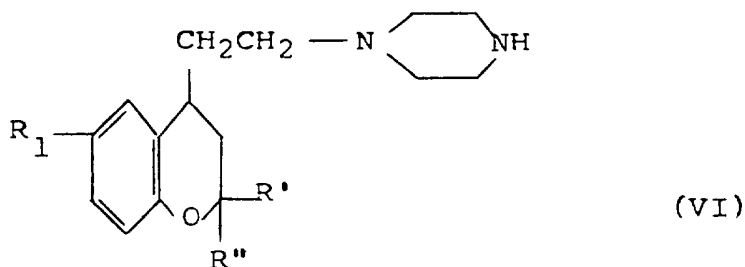
Eventualmente opera-se sob atmosfera de azoto.

Quando se pretende obter o composto de fórmula geral (I) para o qual  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam um radical bis-(alcoilsulfonil)amino, opera-se na presença de 2 equivalentes do derivado do ácido sulfónico correspondente.

De acordo com a invenção, os compostos de fórmula geral (I) para os quais A representa um radical carbonilo podem também ser preparados por reacção do ácido benzóico de fórmula geral:



na qual  $R_2$  e  $R_3$  são definidos como se indicou atrás, ou de um derivado reactivo deste ácido com um derivado do benzopirano de fórmula geral:



na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou atrás.

Entende-se que, quando  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam radicais amino ou hidroxí estes são protegidos previamente na reacção.

A protecção e a eliminação dos radicais protectores efectua-se nas condições descritas atrás para o processo que consiste em fazer reagir os compostos de fórmula geral (III) e (IV).

Quando se utiliza o ácido de fórmula geral (V), opera-

-9-

-se na presença de um agente de condensação peptídico, como por exemplo uma carbodiimida (diciclo-hexilcarbodiimida, por exemplo), ou o N,N'-carbonildiimidazol ou a 2-etóxi-1-etóxi-carbonil-1,2-di-hidroquinoleína, num solvente orgânico como por exemplo um éter (tetra-hidrofurano), uma amida (dimetil-formamida), um nitrilo (acetonitrilo) ou um solvente clorado (por exemplo, o diclorometano), a uma temperatura compreendida entre -10 e +20°C.

Quando se utiliza um derivado reactivo do ácido de fórmula geral (V), é possível fazer reagir o anidrido, um anidrido misto, um halogeneto de ácido ou um éster activado. Opera-se então, tanto em meio orgânico, eventualmente na presença de um receptor/ácido como por exemplo uma base orgânica azotada (por exemplo uma triálcoilamina ou uma piridina) num solvente como se indicou atrás, ou numa mistura destes solventes a uma temperatura compreendida entre 0° e +20°C, como num meio hidro-orgânico na presença de um agente alcalino de condensação, como por exemplo um carbonato ou um bicarbonato de metal alcalino ou alcalino-terroso, a uma temperatura compreendida entre 5° e 20°C.

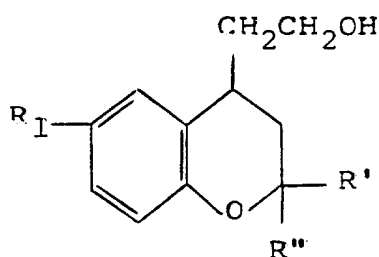
Os compostos de fórmula geral (III) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos por:

- V. NACCI et coll., Farmaco Ed. Sci., 328(5), 399 (1973),
- P.C. JAIN et coll., J. Med. Chem., 10, 813 (1967),
- J. CRAIG et coll., Org. Synth., 5, 88 (1973),
- pedido de patente japonesa JA 82 093 962
- pedido de patente holandesa NE 65 10 107
- Patente americana US 4 421 753
- J.A. Kiritsy et coll., J. Med. Chem., 21 (12), 1301 (1978)
- D. Kohlbach Archiv. Hem. Farm. 11, 99 (1937)

descritos a seguir nos exemplos, ou por analogia com estes métodos.

Os compostos de fórmula geral (IV) podem ser obtidos por reacção de um agente de halogenação ou de uma forma activa de um ácido alcoilulfónico ou arilsulfónico com um derivado de 4-hidroxi-alcoilbenzopirano de fórmula geral:

-10-



(VII)

na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se citou atrás.

Quando se pretende preparar um composto de fórmula geral (IV) para o qual  $Y$  é um átomo de halogéneo, os agentes de halogenação podem ser seleccionados de entre o cloreto de tinilo ou os derivados halogenados do fósforo, como por exemplo, o oxicloreto de fósforo ou o tribrometo de fósforo. É igualmente possível fazer reagir o brometo de alilo na presença de  $NN'$ -carbonildiimidazol.

Quando se pretende preparar um composto de fórmula geral (IV) na qual  $Y$  é alcoilsulfoniloxi ou arilsulfoniloxi, faz-se reagir, com vantagem, o anidrido ou o halogeneto do ácido correspondente.

A reacção efectua-se geralmente, na presença de uma base orgânica azotada, como por exemplo, a trietilamina ou a piridina, num solvente orgânico, como por exemplo um solvente clorado (cloreto de metileno, por exemplo), um éter (tetra-hidrofurano, dioxano, por exemplo) operando a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

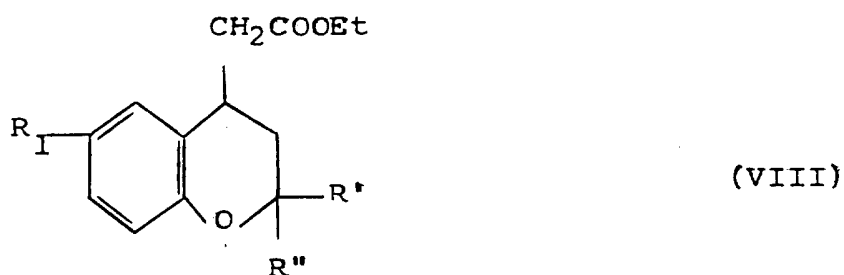
Os compostos de fórmula geral (IV) na qual  $R_1$  representa um radical nitro podem ser obtidos por nitração de um derivivado de fórmula geral (IV) para o qual  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio.

Opera-se, com vantagem, utilizando uma mistura ácido nítrico-ácido acético a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ$  e  $20^\circ\text{C}$ .

Os compostos de fórmula geral (IV) na qual  $R_1$  representa um radical hidroxí podem igualmente ser obtidos a partir

de um composto de fórmula geral (IV) na qual  $R_1$  representa um radical alcoiloxi, por tratamento em meio ácido concentrado. Opera-se nas condições descritas antes para a obtenção de um composto de fórmula geral (I) para o qual  $R_1$  representa um radical hidroxí a partir do composto correspondente para o qual  $R_1$  representa um radical alcoiloxi.

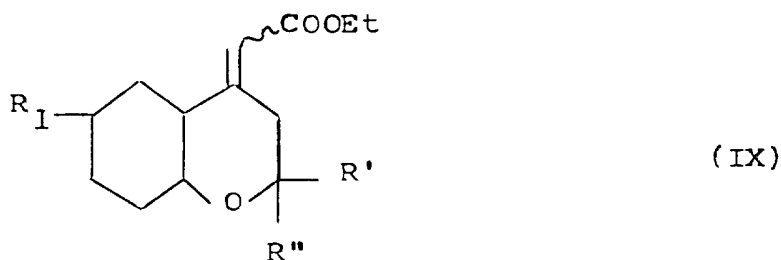
O derivado de 4-hidroxialcoilbenzopirano de fórmula geral (VII) pode ser preparado por redução do éster correspondente de fórmula geral:



na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou atrás.

Opera-se geralmente utilizando hidreto de alumínio e de lítio num solvente orgânico como por exemplo, um éter (tetra-hidrofurano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0° e 30°C.

O éster de fórmula geral (VIII) pode ser obtido por redução do derivado do benzopirano de fórmula geral:

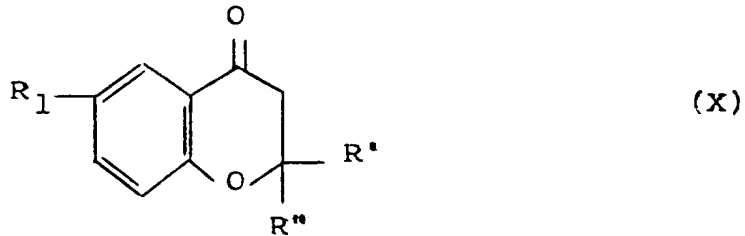


na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou atrás.

Opera-se por hidrogenação catalítica na presença de paládio, num solvente orgânico como por exemplo, um álcool (metanol, etanol, por exemplo), a uma temperatura compreendida entre 10 e 50°C.

-12-

O derivado de benzopirano de fórmula geral (IX) pode ser preparado por reacção de Wittig, a partir de um derivado da cromanona-(4) de fórmula geral:



na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou atrás.

Opera-se, com vantagem, utilizando dietilfosfonoacetato de etilo na presença de hidreto de sódio, num solvente orgânico, como por exemplo éter (tetra-hidrofurano ou dimetoxietano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

O derivado da cromanona-(4) de fórmula geral (X) na qual  $R_1$  é diferente de hidrogénio, pode ser preparado por aplicação do método descrito por PFEIFFER et coll., Chem. Ber., 58 (1954), ou de acordo com os métodos descritos por G.P. Ellis, compostos heterocíclicos, cromenos, cromanonas e cromonas, John Wiley and Sons (1977).

O derivado da cromanona-(4) de fórmula geral (X) na qual  $R_1$  representa um átomo de flúor pode ser preparado de acordo com o método descrito no pedido de patente francês 2 588 860.

Os derivados da cromanona-4 de fórmula geral (X) na qual  $R_1$  representa um radical amino, alcoisulfonamido, bis(alcoisulfonil)amino, trifluorometilsulfonamido ou acilamino podem ser obtidos a partir do derivado da cromanona-4 de fórmula geral (X) para a qual  $R_1$  representa um radical nitro, por analogia com os métodos descritos para a preparação dos compostos de fórmula geral (I) para os quais o radical  $R_1$  é definido como se indicou atrás.

A 2,2-dimetilcromanona-4 pode ser obtida de acordo com o método descrito na patente belga 844 943.

Os compostos de fórmula geral (V) podem ser preparados de acordo, ou por analogia, com os métodos descritos em:

- J. Am. Chem. Soc., 70, 4177 (1948),
- EP 023 578

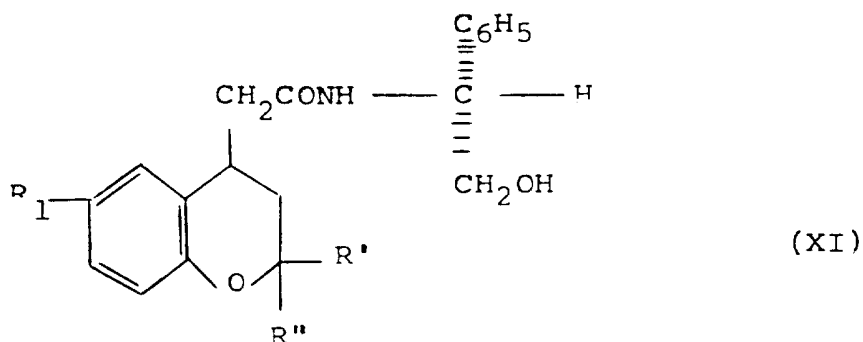
Os derivados do benzopirano de fórmula geral (VI) podem ser obtidos por reacção da piperazina com um derivado do benzopirano de fórmula geral (IV).

A reacção efectua-se nas condições descritas atrás para a reacção dos compostos de fórmula geral (III) com os derivados do benzopirano de fórmula geral (IV), na presença de um excesso de piperazina (2 equivalentes), sem adição suplementar de um receptor de ácido.

Os enantiómeros dos compostos de acordo com a invenção podem ser separados de acordo com os métodos conhecidos.

Opera-se principalmente, preparando o enantiómero do derivado do hidroxietilbenzopirano de fórmula geral (VII) que é transformado em composto de fórmula geral (I) de acordo com o processo descrito anteriormente.

O derivado opticamente activo de fórmula geral (VII) é obtido preparando uma amida opticamente activa de fórmula geral:



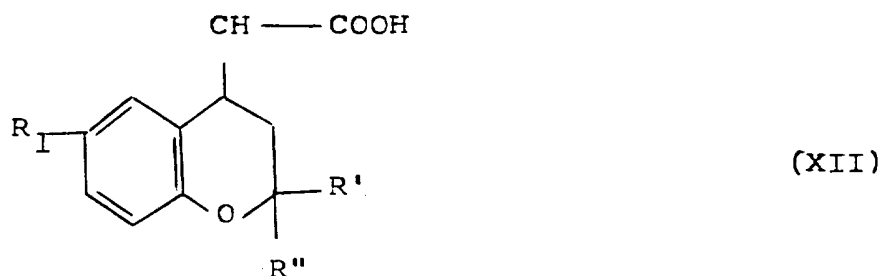
na qual  $R_1$ ,  $R'$ , e  $R''$  são definidos como se indicou atrás, separando os isómeros por cromatografia, fazendo a hidrólise do isómero pesquisado e depois a redução do ácido obtido.

-14-

A hidrólise do isómero do composto de fórmula geral (XI) pode ser efectuada por qualquer método conhecido que não altere o resto da molécula, e realiza-se, com vantagem, em meio ácido (ácido acético, ácido clorídrico em misturas) à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A redução do ácido em álcool é realizada de acordo com os métodos habituais. Utiliza-se, principalmente, o diborano como agente redutor e realiza-se, com vantagem, em éter como por exemplo o tetra-hidrofurano a temperaturas compreendidas entre 0 e 30°C.

O composto de fórmula geral (XI) pode ser preparado a partir do ácido de fórmula geral:



na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como se indicou antes, por qualquer método conhecido para preparar uma amida a partir de um ácido.

Realiza-se, com vantagem, utilizando o cloreto de ácido de fórmula geral (XII) (que pode ser preparado in situ) num solvente orgânico inerte, como por exemplo, um solvente clorado (diclorometano, por exemplo) na presença de um receptor de ácido como uma base orgânica azotada (triethylamina, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0 e 30°C.

O ácido de fórmula geral (XII) pode ser obtido a partir do éster correspondente, por qualquer método conhecido para obter um ácido a partir de um éster sem alterar o resto da molécula.

Realiza-se, principalmente, a saponificação do éster de fórmula geral (VIII) utilizando a potassa, em metanol à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

-15-

O cloreto de ácido é preparado fazendo o tratamento do ácido correspondente com cloreto de tionilo à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Os novos derivados do benzopirano de acordo com a invenção, podem ser purificados, consoante o caso, por métodos físicos como por exemplo a cristalização ou a cromatografia.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser transformados em sais de adição de ácidos. O sal formado precipita após concentração eventual da solução e é preparado por filtração, decantação ou liofilização. De acordo com o processo da presente invenção, os compostos são geralmente obtidos sob a forma de cloridrato. Estes sais podem ser libertados e transformados em sais de outros ácidos de acordo com os métodos habituais.

Como exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis podem citar-se os sais de adição de ácidos minerais (cloridratos, bromidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) ou de ácidos orgânicos (succinatos, fumaratos, acetatos, propionatos, maleatos, metano-sulfonatos, p-tolueno-sulfonatos, isetionatos) ou derivados de substituição destes compostos.

Os compostos de acordo com a invenção manifestam propriedades anti-arrítmicas e de anti-fibrilação particularmente interessantes, características da classe III de VAUGHAN WILLIAMS, traduzindo-se por um alongamento dos períodos refractários.

Eles provocam, principalmente, in vitro, sobre o músculo papilar da cobaia, um aumento compreendido entre 5% e valores superiores a 50% da duração do potencial de acção inicial, de acordo com a técnica das medições do registo do potencial de acção intracelular descrito por E. CORABOEUF e S. WEIDMANN, C.R. Soc. Biol., 143, 1329 (1949).

Além disso os derivados de benzopirano de acordo com a invenção manifestam uma fraca toxicidade. Eles são considerados geralmente não tóxicos para uma concentração de 300 mg/Kg por via oral, nos ratos.

-16-

Mais particularmente interessantes são os compostos de fórmula geral (I) para os quais:

-  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio, de cloro ou de flúor ou um radical hidroxí, metoxi, nitro, amino ou metilsulfonilamino,

- X representa um radical de fórmula geral (II) na qual:

- A é uma ligação simples ou um radical metileno ou quando X representar um átomo de azoto, A pode também representar um radical carbonilo e  $R_2$  e  $R_3$  iguais ou diferentes estão situados na posição 3 e/ou 4 e representam um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um radical hidroxí, metilo, metoxi, nitro, amino, metilsulfonamido, bis(metilsulfonil)amino, acetilamino, sulfamilo ou ciano ou formam em conjunto quando estão adjacentes um radical metilenodioxi ou etilenodioxi, ou então

- R representa um radical piridilo ou um radical 2H-benzimidazolona-2-ilo se X representar  $>CH-$

- R' e R'' são iguais e representam átomos de hidrogénio ou radicais metilo sob a forma de isómeros ou suas misturas e principalmente os compostos seguintes:

- 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopirano-(1)-il-(4)-etil-7-(3,4-dimetoxifenil)piperidina, as suas formas isómeras e as suas misturas.

- 1-[2-(6-amino-3,4-di-hidro-(2H)-benzopirano-(1)-il-(4)-etil-7-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina, as suas formas isómeras e as suas misturas.

- 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil-7-4-(4-metilsulfonamidofenil)piperidina, as suas formas isómeras e as suas misturas.

- 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil-7-4-(4-metilsulfonamidofenil)piperazina, as suas formas isómeras e as suas misturas.

- 1-[1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-

-17-

etil\_7piperidinil\_7-1,3-di-hidro-2H-benzimidazolona-(2), as suas formas isómeras e as suas misturas.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

Nos exemplos que se seguem, salvo referência em contrário, as cromatografias são realizadas sobre gel de sílica (60-200 $\mu$ ).

#### EXEMPLO 1

Aquece-se sob refluxo durante 3 horas, 9,7 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, 11,12 g de dicloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina, 15,6 g de carbonato de potássio seco e 6,8 g de iodeto de potássio em 300 cm<sup>3</sup> de butanona-2.

Filtra-se a mistura reaccional sob vidro fritado, a seguir evapora-se o solvente sob pressão reduzida (5,2 KPa). Extrai-se a hulha obtida com 300 cm<sup>3</sup> de diclorometano, a seguir lava-se com 40 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 N de soda, com água e depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio.

Após evaporação, retoma-se o óleo obtido com 100 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 35 cm<sup>3</sup> de uma solução 2 N de ácido clorídrico em etanol. Após filtração do precipitado formado, sobre vidro fritado obtém-se 14 g de dicloridrato de 1-(2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil)-4-(3,4-dimetoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco fundindo com decomposição à volta de 226°C.

A 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina pode ser preparada de acordo com a técnica descrita por P.C. Jain et coll., J. Med. Chem., 10, 813 (1967).

O 2-bromo-4-etil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado da maneira seguinte:

Adiciona-se a 115 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, sob agitação 13,8 g de 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol, a seguir 91,2 g de brometo de alilo e por fim 12,6 g de NN'-

-carbonildiimidazol.

Agita-se 3 horas e 10 minutos a 20°C e depois 2 horas sob refluxo.

A mistura reaccional é em seguida concentrada sob pressão reduzida (5,2 KPa) e o resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 5,5 cm de diâmetro contendo 200 g de gel de sílica fazendo a eluição com 550 cm<sup>3</sup> de diclorometano e recolhendo fracções de 100 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 350 e 550 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 17,7 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo castanho claro.

O espectro de RMN do prótio (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,8 a 7,2 (mt, 4H aromáticos)

4,21 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)

3,55 (mt, -CH<sub>2</sub>-Br)

3,08 (mt, >CH-)

1,92 e 2,92 (mt, -CH<sub>2</sub>- em -3)

2,08 e 2,34 (mt, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br)

O 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se 500 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano a 5,96 g de hidreto de lítio e alumínio e arrefece-se até 0°C. Adiciona-se, então sob agitação, 17,25 g de 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo em 60 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano.

Após 1 hora de agitação a 20°C, faz-se a hidrólise sob agitação por adição de sulfato de sódio hidratado (10 H<sub>2</sub>O) até à precipitação, deixando a seguir repousar a mistura reaccional durante 15 horas.

Após filtração do precipitado formado e evaporação do solvente sob pressão reduzida, isola-se 13,8 g de 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo castanho.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

-19-

6,8 a 7,2 (mt, 4H aromáticos)  
 4,22 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)  
 3,83 (mt, -CH<sub>2</sub>-OH)  
 3,04 (mt, >CH-)  
 1,83 e 2,90 (mt, -CH<sub>2</sub>- em -3 e -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH)  
 1,62 (s, -OH)

O (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo pode ser preparado da maneira seguinte:

50,6 g de (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4))acetato de etilo (E,Z) em 1 litro de metanol são hidrogenados a 20°C sob pressão atmosférica, na presença de 5,06 g de paládio sobre carvão (10%).

Após filtração sobre Kieselguhr e concentração a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa), obtém-se 48,8 g de (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

O espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,75 a 7,2 (mt, 4H aromáticos)  
 4,98 (q + mt, -O-CH<sub>2</sub>- + -CO-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
 3,37 (mt, >CH-)  
 2,53 e 2,82 (dd, -CH<sub>2</sub>-CO)  
 1,87 e 2,18 (mt, -CH<sub>2</sub>- em -3)  
 1,30 (t, -COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

O (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4))acetato de etilo (E,Z) pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se, sob agitação, 20,4 g de hidreto de sódio (80%) a 1 litro de tetra-hidrofurano anidro, e depois em pequenas porções 153 g de dietilfosfonoacetato de etilo mantendo a temperatura da mistura reaccional à volta de 20°C.

A seguir à solução amarela clara assim obtida adiciona-se 45 g de cromanona-4 em 100 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano anidro mantendo a temperatura abaixo de 0°C. Após 22 horas a 20°C, concentra-se sob pressão reduzida a mistura reaccional e a seguir extrai-se o óleo obtido com 2 vezes 700 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica é lavada com água, depois é seca

-20-

sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 9 cm de diâmetro, contendo 1,6 Kg de gel de sílica, fazendo a eluição com 6,3 litros de uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (90-10 em volume) e recolhendo as frações de 250 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 2,8 l e 6,3 l são concentradas a seco.

Obtém-se assim 50,6 g de uma mistura de isômeros E e Z de (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4))acetato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

O espectro de RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

Isômero E (75%)

6,8 a 7,61 (mt, 4H aromático)  
6,36 (s, =CH-CO-)  
4,23 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)  
4,23 (mt, -CO-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
3,41 (mt, -CH<sub>2</sub>- em -3)  
1,32 (mt, -CO-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

Isômero Z (25%)

6,8 a 7,83 (mt, 4H aromático)  
5,61 (s, =CH-CO-)  
4,38 (t, -O-CH<sub>2</sub>-)  
4,23 (mt, -CO-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
2,65 (t, -CH<sub>2</sub>- em -3)  
1,32 (mt, -CO-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

## EXEMPLO 2

O isômero A do dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperazina é preparado operando como exemplo 1, mas a partir de 0,86 g do isômero A do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,10 g de dicloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina seguindo-se 1,38 g de carbonato de potássio seco e de 0,6 g de iodeto de potássio em 15 cm<sup>3</sup> de butanona-2.

Retoma-se o óleo obtido com 9 cm<sup>3</sup> de etanol e adicio-

-21-

na-se 1,5 cm<sup>3</sup> de uma solução 5 N de ácido clorídrico em isopropanol. O precipitado assim obtido é filtrado, depois cristalizado em 150 cm<sup>3</sup> de metanol.

Obtém-se assim 1,28 g do isômero A do dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)-etil]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)piperazina sob a forma de um sólido branco fundindo com decomposição à volta de 219-221°C.

$$\alpha_D^{20} = 13^\circ \pm 0,8 \quad (C = 0,736, H_2O).$$

O isômero A do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como exemplo 1 mas a partir de 0,96 g do isômero A do 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol, de 4,9 g de brometo de alilo e de 0,875 g de NN'-carbonildiimidazol em 8 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 2 cm de diâmetro contendo 25 g de gel de sílica eluindo com 120 cm<sup>3</sup> de diclorometano e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 60 e 120 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 0,86 g do isômero A do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo incolor que é utilizado tal e qual na etapa seguinte.

O isômero A do 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se 5 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano anidro a 1,26 g do isômero A do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etanóico e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se então lentamente e sob agitação, 17,5 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 M de diborano em tetra-hidrofurano. Após o fim da introdução, deixa-se elevar a 20°C a temperatura da mistura reaccional e mantém-se sob agitação durante 4 horas e 30 minutos, após o que se adiciona 10 cm<sup>3</sup> de metanol à mistura reaccional. O óleo obtido após eliminação do solvente é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 2 cm de diâmetro contendo 60 g de gel de sílica utilizando como eluente 210 cm<sup>3</sup> de uma mistura diclorometano-acetona (80-20 em volume) e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 150 e 210 cm<sup>3</sup> são concentradas a se-

co.

Obtém-se assim 1,07 g do isómero A do 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo incolor que é utilizado tal e qual na etapa seguinte.

O isómero A do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico pode ser preparado da maneira seguinte:

Adiciona-se 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado a 3 g do isómero A de N-(2-hidroxi-1-feniletil)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida em 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético puro e aquece-se sob refluxo durante 1 hora 30 minutos. Concentra-se a seco a mistura reaccional sob pressão reduzida (5,2 KPa) e extrai-se depois com éter etílico. A fase etérea lavada com água é concentrada a seco sob pressão reduzida e o resíduo obtido é retomado com 110 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 N de soda extraíndo-se a seguir com 200 cm<sup>3</sup> de diclorometano.

O licor alcalino é acidificado com 12 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado, extraído com diclorometano. A fase orgânica é em seguida lavada com água e depois seca sobre sulfato de magnésio. O resíduo obtido após concentração a seco é cristalizado numa mistura de acetato de isopropilo e éter de petróleo (40-60°) e fornece 1,95 g do isómero A do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico sob a forma de cristais creme fundindo a 77-78°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ \pm 0,5 \quad (C = 1,136, \text{ etanol})$$

O isómero A de N-(2-hidroxi-1-feniletil)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida pode ser preparado operando do modo seguinte:

Adicionou-se 3,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina a 3,45 g de (R)-(-)-2-amino-2-feniletanol em 25 cm<sup>3</sup> de diclorometano e arrefeceu-se até 5°C introduzindo-se a seguir gota a gota uma solução de 5,3 g de cloreto de ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico em 10 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Mantém-se a temperatura da mistura reaccional a 0°C durante 4 horas deixando depois repousar, sob agitação, durante 15 horas a 20°C. Após lavagem da fase orgânica com uma solução de ácido clorí-

-23-

drico 1 N e em seguida com uma solução de soda 1 N, a solução clorometilénica é lavada com água depois seca sobre sulfato de magnésio.

Após filtração e concentração a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa), obtém-se um resíduo constituído por uma mistura de diastereoisómeros que é em seguida submetida a cromatografia sobre uma coluna de 9 cm de diâmetro contendo 1 Kg de gel de sílica (32-63 $\mu$ ) utilizando como eluente 8,4 litros de uma mistura diclorometano-etanol (95-5 em volume) e recolhendo fracções de 125 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 4 l e 5 l, concentradas a seco, dão 3,2 g do isómero A de N-(2-hidroxi-1-feniletíl)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida sob a forma de cristais brancos que fundem a 143°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -43,9^\circ \pm 0,5 \quad (C = 1,504, \text{ etanol})$$

O cloreto de ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico pode ser preparado do modo seguinte:

Aquece-se sob refluxo durante 6 horas 5 g de ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico em 12 cm<sup>3</sup> de cloreto de tionilo.

Após destilação, obtém-se 4,1 g de ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico sob a forma de um óleo amarelado cujo ponto de ebulição é de 110-120°C sob uma pressão de 2,63 Pa.

O ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico pode ser preparado do modo seguinte:

Aquece-se sob refluxo durante 2 horas 15,15 g de (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo e 23,5 g de potassa em pastilhas, em 250 cm<sup>3</sup> de metanol.

A mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (5,2 KPa), retomada com água sendo extraída a seguir com 300 cm<sup>3</sup> de éter etílico. A fase aquosa é em seguida acidificada com 45 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico concentrado, sendo depois extraída com 600 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica é em seguida lavada com água e depois seca sobre sulfa

to de magnésio. O resíduo obtido após concentração a seco é recristalizado numa mistura de acetato de isopropilo e éter de petróleo (50-50 em volume) (40-60°) e fornece 9 g de ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico sob a forma de cristais brancos que fundem a 90°C.

### EXEMPLO 3

O isômero B do dicloridrato de 1- $\int$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\int$ 4-(3,4-dimetoxi-fenil)piperazina pode ser preparado operando como no exemplo 2, mas a partir de 0,72 g do isômero B do 4- $\int$ 1-(2-bromoetil)-1- $\int$ -3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 0,92 g de di-cloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina seguindo-se 1,38 g de carbonato de potássio seco e de 0,51 g de iodeto de potássio em 15 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). Obtém-se 0,80 g do isômero B do dicloridrato de 1- $\int$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etil- $\int$ 4-(3,4-dimetoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde com decomposição à volta de 219-220°C.

$$\alpha_D^{20} = +12,4 \pm 0,6^\circ \quad (C = 0,840, \text{ água})$$

O isômero B do 4- $\int$ 1-(2-bromoetil)- $\int$ 3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como no exemplo 2, mas a partir de 0,76 g do isômero B do 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol, de 3,88 g de brometo de alilo e de 0,69 g de N,N'-carbonildiimidazol em 6,4 cm<sup>3</sup> de acetoni-trilo. Após purificação como se descreveu no exemplo 2, obtém-se 0,72 g do isômero B do 4- $\int$ 1-(2-bromoetil)- $\int$ 3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo pálido.

O isômero B do 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol pode ser preparado operando como no exemplo 2, mas a partir de 0,90 g do isômero B do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico em 4 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano e de 12,6 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 M de diborano em tetra-hidrofurano. Obtém-se assim 0,76 g de 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo incolor.

O isômero B do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-

-il-(4))etanóico pode ser preparado operando como no exemplo 2, mas a partir de 3 g do isómero B de N-2-(1-hidroxi-2-feniletil)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida em 10 cm<sup>3</sup> do ácido acético puro contendo 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado.

Obtém-se assim 0,96 g do isómero B do ácido (3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanóico sob a forma de cristais creme que fundem a 77-78°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +17,4 \pm 0,5^\circ \text{ (C = 1,046, etanol).}$$

O isómero B de N-2-(1-hidroxi-2-feniletil)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida pode ser preparado operando como no exemplo 2, recolhendo as fracções de cromatografia compreendidas entre 6 litros e 8,4 litros. Após concentração a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa), obtém-se 3,05 g de N-2-(1-hidroxi-2-feniletil)-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanamida sob a forma de cristais brancos que fundem a 140°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -6,5 \pm 0,3^\circ \text{ (C = 1,498, etanol).}$$

#### EXEMPLO 4

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 1,5 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,03 g de 1-fenilpiperazina, depois a partir de 0,8 g de carbonato de potássio seco e de 0,1 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retoma-se o óleo em 30 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 5 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 2 N em etanol.

Obtém-se assim 1,4 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]fenilpiperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 206°C.

#### EXEMPLO 5

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 1 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 0,63 g de 4-fenilpiperazina

ridina, de 0,54 g de carbonato de potássio seco e depois a partir de 0,7 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retoma-se o óleo obtido em 100 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 1,8 cm<sup>3</sup> de uma solução 2 N de ácido clorídrico em etanol.

Após adição de 50 cm<sup>3</sup> de éter etílico e a seguir à filtração do precipitado formado obtém-se 1,05 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-fenilpiperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 250°C.

#### EXEMPLO 6

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 3,35 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano de 3 g de cloridrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina e de 3,8 g de carbonato de potássio seco e a seguir a partir de 2,31 g de iodeto de potássio em 115 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 5,5 cm de diâmetro contendo 300 g de gel de sílica utilizando uma mistura de diclorometano e de acetona (75-25 em volumes) como eluente e recolhendo frações de 250 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 1000 e 3000 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado por 16 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se a seguir 3 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol.

Concentra-se a seco e recristaliza-se em 10 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). Obtém-se assim 2,05 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-fluorofenil)piperazina sob a forma de cristais brancos que fundem à volta de 190°C com decomposição.

O cloridrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina pode ser preparado de acordo com o método descrito no pedido de patente NE 65 10 107.

EXEMPLO 7

Opera-se como no exemplo 1 mas a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,96 g de clo<sup>ri</sup>drato de 1-(3-metoxifenil)piperazina e de 2,28 g de carbonato de potássio seco e a seguir a partir de 1,3 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). O resíduo obtido é filtrado sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com 450 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 210 e 450 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. Retoma-se o óleo obtido com 40 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 3,1 cm<sup>3</sup> de uma solução 5 N de ácido clorídrico em isopropanol.

Obtém-se assim 2,4 g de dicloridrato de 1- $\sphericalangle$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil $\sphericalangle$ -4-(3-metoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido que funde a 190°C.

EXEMPLO 8

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 7 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 7,08 g de cloridrato de 1-(4-metoxifenil)piperazina e de 6 g de carbonato de potássio seco e a seguir a partir de 4,81 g de iodeto de potássio em 230 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). A base obtida é purificada por cromatografia sobre uma coluna de 6 cm de diâmetro contendo 300 g de gel de sílica, eluindo com uma mistura de diclorometano e de acetona (80-20 em volume) e recolhendo fracções de 250 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 750 cm<sup>3</sup> e 2500 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado com 400 cm<sup>3</sup> de uma mistura de acetona e de etanol (60-40 em volume) e adicionado a 24,7 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2N. O precipitado formado é recristalizado em 200 cm<sup>3</sup> de etanol. Obtém-se assim 8,3 g de dicloridrato de 1- $\sphericalangle$ 4-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il)etil $\sphericalangle$ -4-(4-metoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco cujo ponto de fusão é de 175°C.

#### EXEMPLO 9

Opera-se como no exemplo 1 mas a partir de 5 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 4,3 g de 1-(4-nitrofenil)piperazina e de 1,43 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 3,43 g de iodeto de potássio em 200 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano e de acetato de etilo (50-50 em volume), recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 100 e 300 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O resíduo obtido é cristalizado em 30 cm<sup>3</sup> de acetato de isopropilo. Obtém-se assim 3,48 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina sob a forma de um sólido amarelo que funde a 110°C.

#### EXEMPLO 10

Opera-se como no exemplo 1, mas a partir de 5,85 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 5,9 g de 4-(4-nitrofenil)piperidina e de 6,6 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 4 g de iodeto de potássio em 200 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando uma mistura de diclorometano e de acetona (50-50 em volumes) como eluente e recolhendo fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 200 e 380 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Após cristalização em 35 cm<sup>3</sup> de acetato de isopronilo obtém-se 4,25 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-3,4-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 100°C.

#### EXEMPLO 11

Submete-se a refluxo durante 7 horas e 30 minutos, 5 g

-29-

de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 6,4 g de bromidrato de 4-(piperazin-(1)-il)benzeno-sulfonamida, de 5,53 g de carbonato de potássio seco e 3,32 g de iodeto de potássio em 100 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

A substância insolúvel é lavada duas vezes com 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2) e a seguir é retomada em 200 cm<sup>3</sup> de água destilada e 3,4 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico concentrado a 35% de forma a obter um pH de 7. Filtra-se de novo e lava-se a substância insolúvel com 50 cm<sup>3</sup> e depois duas vezes com 20 cm<sup>3</sup> de etanol. Obtém-se 6,7 g de um pó cinzento que é recristalizado em 120 cm<sup>3</sup> de 2-metoxietanol em ebulição. Após duas horas de repouso a 20°C filtra-se os cristais e lava-se duas vezes com 20 cm<sup>3</sup> de etanol, duas vezes com 20 cm<sup>3</sup> de acetona e depois duas vezes com 20 cm<sup>3</sup> de éter etílico para se obter 3,54 g de um pó branco que é recristalizado em 70 cm<sup>3</sup> de 2-metoxietanol. Após repouso durante 1 hora e 30 minutos a 20°C, os cristais são expostos ao ar e lavados sucessivamente duas vezes com 10 cm<sup>3</sup> de 2-metoxietanol, 10 cm<sup>3</sup> de etanol, 10 cm<sup>3</sup> de acetona e por fim duas vezes com 10 cm<sup>3</sup> de éter etílico. Obtém-se assim 2,47 g de 4-{1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-1-etil]-4-piperazinil} benzeno-sulfonamida sob a forma de um sólido branco que funde a 225°C.

O bromidrato de 4-(piperazin-(1)-il)benzeno-sulfonamida pode ser preparado de acordo com o método de D. Kohlbach., Archiv. Hem. Farm., 11, 99 (1937).

#### EXEMPLO 12

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 15 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 11,24 g de 1-(4-cianofenil)piperazina, de 8,3 g de carbonato de potássio seco e a partir de 9,95 g de iodeto de potássio em 200 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). Aquece-se sob refluxo durante 7 horas. O óleo obtido é retomado em 100 cm<sup>3</sup> de água destilada, extraído três vezes com 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano e depois a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação do diclorometano permite obter 24 g de um óleo. Este óleo é retomado em 100

-30-

cm<sup>3</sup> de uma mistura de acetato de isopropilo e de éter isopropílico (50-50 em volumes). Após repouso de 16 horas a 10°C elimina-se 0,3 g de um sólido. O filtrado é diluído com 50cm<sup>3</sup> de éter isopropílico. Após repouso, (1 hora a 10°C), obtém-se 17,9 g de um sólido creme. Este sólido é recristalizado em 100 cm<sup>3</sup> de uma mistura de acetato de isopropilo e de éter isopropílico (60-40 em volumes).

Após repouso (1 hora a 20°C), obtém-se 1,55 g de 1-(4-cianofenil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etil]piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 106°C.

A 4-cianofenilpiperazina pode ser preparada de acordo com o método de J.A. Kiritsy, D.K. Yung, J. Med. Chem., 21, (12), 1301 (1978).

#### EXEMPLO 13

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,84 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina e de 0,56 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,4 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e de acetato de etilo (50-50 em volumes) e recolhendo frações de 20 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 200 e 400 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. Retoma-se o óleo obtido com 30 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 1,8 cm<sup>3</sup> de uma solução 5 N de ácido clorídrico em isopropanol. Filtram-se os cristais formados e obtém-se assim 1,9 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,5-dimetoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido que funde a 208°C.

#### EXEMPLO 14

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 0,72 g de 4-(2-bromoetil)-6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 0,79 g

-31-

de dicloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina e de 1,1 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 0,05 g de iodeto de potássio em 30 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retoma-se o óleo obtido com 20 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 2,5 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 2 N em etanol.

Obtém-se 0,8 g de dicloridrato de 1-[2-(6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 185°C.

O 4-(2-bromoetil)-6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 0,72 g de 2-(6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etanol, de 0,56 g de NN'-carbonildiimidazol e de 3 cm<sup>3</sup> de brometo de alilo em 20 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. O óleo assim obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 60 g de gel de sílica eluindo com 120 cm<sup>3</sup> de diclorometano e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 90 e 120 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 0,72 g de 4-(2-bromoetil)-6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,6 a 6,8 (mt, 3H aromáticos)

4,15 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)

3,75 (s, -O-CH<sub>3</sub>)

3,55 (mt, -CH<sub>2</sub>-Br)

3,05 (mt, >CH-)

1,5 e 2,6 (mt, -CH<sub>2</sub> em -3 e -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br)

O 2-(6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etanol pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 0,29 g de hidreto de lítio e de alumínio, de 0,94 g de (6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etancato de etilo em 50 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano. Obtém-se assim 0,72 g de 2-(6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo incolor.

-32-

Espectro de RMN (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

6,6 a 6,8 (mt, 3H aromáticos)  
4,15 (mt,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$ )  
3,85 (mt,  $-\underline{\text{CH}}_2-\text{OH}$ )  
3,75 (s,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$ )  
2,85 - 3,10 (mt,  $>\text{CH}-$ )  
1,55 - 2,3 (mt,  $-\text{CH}_2-$  em -3 e  $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )  
1,45 (s,  $-\text{O}-\underline{\text{H}}$ )

O (6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 1 g de uma mistura de 6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo (E,Z), de 0,2 g de paládio sobre carvão (10%) em  $100 \text{ cm}^3$  de metanol.

Obtém-se assim 0,96 g de (6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

6,65 a 6,8 (mt, 4H aromáticos)  
4,26 e 4,20 (mt + q,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$  +  $-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$ )  
3,76 (s,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$ )  
3,36 (mt,  $>\text{CH}-$ )  
2,53 e 2,81 (dd,  $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CO}_2-$ )  
2,13 e 1,83 (mt,  $-\underline{\text{CH}}_2-$  em 3)  
1,3 (t,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ).

O 6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)-acetato de etilo (E,Z) pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 18,87 g de dietilfosfonoacetato de etilo, de 2,52 g de hidreto de sódio e de 5 g de 6-metoxicromanona-(4) [preparado de acordo com PFEIFFER et coll. Chem. Ber., 53 (1954)] em  $190 \text{ cm}^3$  de tetra-hidrofurano.

O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 6,5 cm de diâmetro contendo 500 g de gel de sílica utilizando como eluente 3 litros de uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (90-10 em volume) e recolhendo fracções de  $250 \text{ cm}^3$ . As fracções compreendidas entre 1,9 litros e 2,4

-33-

litros são concentradas a seco.

Obtém-se assim 5,52 g de uma mistura de isômeros E e Z de 6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

#### EXEMPLO 15

Opera-se como no exemplo 1 mas a partir de 1,5 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,5 g de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina e ainda a partir de 1,61 g de carbonato de potássio seco e de 1 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retorna-se o óleo obtido com 15 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 2,7 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 2 N em etanol.

Obtém-se assim 1,6 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)-piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 237°C.

A 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina pode ser preparada de acordo com o método descrito por V. NACCI et coll., Farmaco Ed. Sci., 328(5), 399-410 (1973).

#### EXEMPLO 16

Opera-se como no exemplo 2 mas a partir de 1,5 g do isômero A do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,78 g de cloridrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina e ainda a partir de 1,71 g de carbonato de potássio seco e de 1,03 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). O óleo obtido é retomado com 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com 10 cm<sup>3</sup> de uma solução de soda 1 N, depois com água e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Concentra-se a seco sob pressão reduzida e o resíduo é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 3 cm de diâmetro, contendo 25 g de gel de sílica, eluindo com uma mistura de diclorometano e de acetona (70-30 em volumes) e recolhendo frações de 100 cm<sup>3</sup>. As cinco primeiras frações/são concentradas a seco. Dis

solu-se a quente o óleo obtido no mínimo de álcool isonopílico. Em seguida, esta solução é adicionada a uma solução quente de 0,696 g de ácido fumárico em álcool isopropílico. Após o regresso a uma temperatura vizinha de 20°C, filtra-se os cristais formados e depois recristaliza-se em 100 cm<sup>3</sup> de isopropanol. Obtém-se assim 2,4 g de isómero A do fumarato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 170°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -12,3 \pm 0,9^\circ \text{ (C = 0,509, água)}.$$

O isómero A do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como se descreveu no exemplo 2.

#### EXEMPLO 17

O isómero B do fumarato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina é preparado como no exemplo 16 mas a partir de 1,5 g do isómero B do 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,78 g de dicloridrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina, de 1,71 g de carbonato de potássio e de 1,03 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Obtém-se assim 2,4 g de isómero B do fumarato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 170°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +11,9 \pm 1,1^\circ \text{ (C = 0,42, água)}.$$

#### EXEMPLO 18

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,99 g de cloridrato de 3,4-dimetoxifenil-4-piperidina e de 1,06 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,27 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

-35-

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando uma mistura de diclorometano e acetona (50-50 em volumes) como eluente e recolhendo frações de 20 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 190 e 410 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado com 30 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionado a 1,46 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. O produto obtido (2,44 g) é recristalizado em 30 cm<sup>3</sup> de etanol e obtém assim 1,7 g de cloridrato de 1-[2-(6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 200°C.

O 4-(2-bromoetil)-6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 6,32 g de 2-(6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-etanol, de 5,22 g de NN'-carbonildiimidazol e de 19,2 cm<sup>3</sup> de brometo de alilo em 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. O óleo assim obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica, eluindo com 240 cm<sup>3</sup> de diclorometano e recolhendo frações de 30 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 150 e 240 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 6,3 g de 4-(2-bromoetil)-6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,7 a 6,95 (mt, 3H aromáticos)  
4,17 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)  
3,54 (mt, -CH<sub>2</sub>-Br)  
3,08 (mt, >CH-)  
2,33 e 2,06 (mt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br)  
2,15 e 1,77 (mt, -CH<sub>2</sub>- em 3)

O 2-(6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano-(1)-il-(4))-etanol pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 2,55 g de hidreto de lítio e de alumínio, de 8 g de (6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo em 180 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano. Obtém-se assim 6,59 g

de 2-(6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo incolor.

Espectro de RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

6,7 a 6,9 (mt, 3H aromáticos)  
4,14 (mt,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$ )  
3,85 (mt,  $-\underline{\text{CH}}_2-\text{OH}$ )  
3 (mt,  $>\text{CH}-$ )  
1,7 - 2,2 (mt,  $-\text{CH}_2-$  em -3 e  $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )

O (6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 14,9 g de uma mistura de 6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo (E, Z e endo), e de 0,75 g de paládio sobre carvão (10%) em  $400 \text{ cm}^3$  de metanol.

Obtém-se assim 14,6 g de (6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

6,75 a 6,90 (mt, 3H aromáticos)  
4,13 e 4,18 (mt + q,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$  +  $-\text{CO}-\underline{\text{OCH}}_2-\text{CH}_3$ )  
3,32 (mt,  $>\text{CH}-$ )  
2,51 e 2,75 (mt,  $>\underline{\text{CH}}-$ )  
7,80 e 2,11 (mt,  $-\underline{\text{CH}}_2-$  em 3)  
1,27 (t,  $-\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_3$ )

O 6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)-acetato de etilo (E, Z e endo) pode ser preparado como no exemplo 1 mas a partir de 44,1 g de dietilfosfonacetato de etilo, de 5,37 g de hidreto de sódio a 80% e de 11,9 g de 6-fluorocromanona-(4)  $\square$  preparado de acordo com o pedido de patente FR 2 588 860  $\square$  em  $300 \text{ cm}^3$  de tetra-hidrofurano.

O óleo <sup>obtido</sup> é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm contendo 100 g de gel de sílica utilizando como eluente 0,58 litros de uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (90-10 em volumes) e recolhendo fracções de  $20 \text{ cm}^3$ . As fracções compreendidas entre 100 e  $580 \text{ cm}^3$  são concentradas a seco.

-37-

Obtém-se assim 15,9 g de uma mistura de isômeros E, Z e endo de 6-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)-acetato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

Picos característicos para cada um dos produtos:

Isômero E (65%)	)	3,35 (dt, $-\text{CH}_2-$ em 3)
	)	6,26 (s, largo, $-\text{CH}=\text{}$ )
Isômero Z (15%)	)	2,61 (dt, $-\text{CH}_2-$ em 3)
	)	5,73 (s, largo, $-\text{CH}=\text{}$ )
Isômero endo (20%)	)	3,35 (s, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ )
	)	4,76 (d, $-\text{O}-\text{CH}_2$ )
	)	5,8 (mt, $-\text{CH}=\text{}$ )

#### EXEMPLO 19

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 2 g de  $\angle 4$ -(2-bromoetil)-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,87 g de cloridrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina e de 1,07 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,21 g de iodo de potássio em 60  $\text{cm}^3$  de butanona-(2). O resíduo obtido é filtrado sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano e de acetona (50-50 em volumes) recolhendo-se fracções de 30  $\text{cm}^3$ . As fracções compreendidas entre 270 e 540  $\text{cm}^3$  são concentradas a seco. Retoma-se o óleo obtido com 30  $\text{cm}^3$  de etanol e adiciona-se 1,3  $\text{cm}^3$  de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol e a seguir 200  $\text{cm}^3$  de éter etílico.

Obtém-se assim 2,74 g de cloridrato de 1- $\angle 4$ -(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil  $\angle 7$ -(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido que funde a 191°C.

O 4-(2-bromoetil)-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 5,5 g de 2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol, de 4,2 g de NN'-carbonildimidazol e de 1,55  $\text{cm}^3$  de brometo de alilo em 30  $\text{cm}^3$  de acetonitrilo. O óleo assim obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâme-

-38-

tro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano e de ciclo-hexano (30-70) e recolhendo-se fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 180 e 300 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se 5,67 g de um resíduo que é purificado de novo por cromatografia em fase líquida sobre uma coluna de 4 cm de diâmetro e de 30 cm de altura contendo 40μ de sílica e utilizando como fase móvel uma mistura de diclorometano e de ciclo-hexano (20-80 em volumes) e um débito de fase móvel de 70 cm<sup>3</sup>/minuto. As fracções compreendidas entre 910 cm<sup>3</sup> e 1330 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 3,8 g de 4-(2-bromoetil)-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

7,13 (d, 1H aromático em 5)  
7,07 (dd, aromático em 7)  
6,76 (d, 1H aromático em 8)  
4,19 (mt, 2H, -O-CH<sub>2</sub>)  
3,55 (mt, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br)  
3,08 (mt, 1H, >CH-)  
2,34 e 2,06 (mt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br)  
2,14 e 1,78 (mt, -CH<sub>2</sub>- em 3)

O 2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 1,97 g de hidreto de lítio e de alumínio, de 6,6 g de (6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo em 120 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano. Obtém-se assim 5,5g de 2-(6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol sob a forma de um óleo incolor.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,75 (d, 1H, aromático em 8)  
7,06 (dd, 1H, aromático em 7)  
7,15 (d, 1H, aromático em 5)  
4,20 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)  
3,82 (t, -CH<sub>2</sub>-CH)  
3,02 (mt, >CH-)

-39-

1,85 e 2,13 (mt,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$  em -3 e  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}$ )  
1,78 e 2,05 (mt,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}$ )  
1,55 (s,  $-\text{O}-\underline{\text{H}}$ )

O (6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 6,83 g de uma mistura de 6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo (E) e de 0,7 g de paládio sobre carvão (10%) em 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo.

Obtém-se assim 6,6 g de (6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  em ppm):

7,3 (d, 1H, aromático em 5)  
7,23 (dd, 1H, aromático em 7)  
6,92 (d, 1H, aromático em 8)  
4,35 (mt,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{O}-$  e  $-\text{CO}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ )  
3,5 (mt,  $\geq\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ )  
2,7 e 2,95 (dd,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CO}_2-$ )  
2,02 e 2,3 (mt,  $-\text{CH}-$  em 3)  
1,47 (t,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ )

O (6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)-acetato de etilo (E) pode ser preparado como se descreveu no exemplo 1, mas a partir de 4,11 g de hidreto de sódio (80%), de 33,7 g de dietilfosfonoacetato de etilo e de 10 g de 6-clorocromanona-(4) em 250 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano. O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro, contendo 200 g de gel de sílica, sendo a fase móvel uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90-10 em volumes). As fracções compreendidas entre 400 cm<sup>3</sup> e 1120 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 10 g de (6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4))acetato de etilo, isómero E (contendo 3% de isómero Z) sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  em ppm):



-40-

7,56 (d, 1H, aromático em 5')  
7,2 (dd, 1H, aromático em 7')  
6,82 (d, 1H, aromático em 8')  
6,3 (t, -CH=)  
4,22 (mt, -O-CH<sub>2</sub>- e -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)  
3,37 (td, -CH<sub>2</sub>- em -3)  
1,33 (t, -CH<sub>3</sub>)

### EXEMPLO 20

Aquece-se sob refluxo durante 1 hora e 30 minutos, 2,3 g de 4-(2-bromoetil)-6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, 5,88 g de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina, 1,5 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Filtra-se a mistura reaccional sobre vidro fritado e depois evapora-se o solvente sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano e isopropanol (90-10 em volumes) e recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 200 e 540 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Após uma primeira recristalização em 30 cm<sup>3</sup> de etanol e uma segunda recristalização em 30 cm<sup>3</sup> de metanol, obtém-se 1,2 g de iodo-hidrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-[2-(6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil]piperidina sob a forma de um sólido branco que funde com decomposição à volta de 200°C.

O 4-(2-bromoetil)-6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado por aquecimento durante 4 horas de uma solução de 3 g de 4-(2-bromoetil)-6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano em 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético adicionado a 30 cm<sup>3</sup> de ácido bromídrico concentrado.

Concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida (5,2 KPa), adiciona-se o amoníaco concentrado e depois extrai-se com acetato de etilo. A fase orgânica seca sobre sulfato de magnésio anidro é em seguida concentrada a seco. O resíduo

-41-

obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de sílica e eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (70-30 em volumes). As frações compreendidas entre 220 e 295 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco e obtém-se 2,3 g de 4-(2-bromoetil)-6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm):

6,65 (mt, 3H, aromáticos)  
 4,7 (s, -O-H)  
 4,16 (mt, -O-CH<sub>2</sub>-)  
 3,53 (mt, -CH<sub>2</sub>-Br)  
 3,05 (mt, >CH-)  
 2,31 e 2,07 (mt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br)  
 2,14 e 1,75 (mt, -CH<sub>2</sub>- em 3)

#### EXEMPLO 21

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,8 g de cloridrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina e de 0,96 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,16 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando uma mistura de diclorometano e de etanol (96-4 em volumes) como eluente, recolhendo-se frações de 50 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 0,25 e 1,1 litro são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado com 50 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionado a 1,15 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. O precipitado obtido (1,4 g) é recristalizado em 15 cm<sup>3</sup> de metanol. Obtém-se assim 0,9 g de cloridrato de 1-[2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 209°C.

-42-

O 4-(2-bromoetil)-6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado do modo seguinte:

A uma solução arrefecida entre 10-15°C de 3 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano em 8,4 cm<sup>3</sup> de ácido acético adiciona-se gota a gota 0,9 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico concentrado (d = 1,40). Após 18 horas a 20°C, vaza-se a mistura reaccional sobre gelo e extrai-se com 200 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica após lavagens com água é seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (90-10 em volumes). As frações compreendidas entre 630 e 730 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco e obtém-se assim 0,35 g de 4-(2-bromoetil)-6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um óleo amarelo.

Espectro de RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ em ppm).

8,12 (d, 1H em 5 aromático)  
8,03 (dd, 1H aromático em 7)  
6,9 (d, 1H aromático em 8)  
4,32 (mt, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-)  
3,55 (mt, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br)  
3,20 (mt, 1H, >CH-)  
2,4 e 2,10 (mt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br)  
2,20 e 1,87 (mt, -CH<sub>2</sub>- em 3)

#### EXEMPLO 22

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,92 g de dicloridrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina e de 1 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,23 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando-se uma mistura de acetato de etilo e de etanol

(90-10 em volumes) como eluente e recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 320 e 440 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. Retoma-se o óleo obtido com 50 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 0,93 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. Os cristais formados são em seguida recristalizados em 23 cm<sup>3</sup> de etanol e obtém-se assim 1 g de clo<sup>ri</sup>drato de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-l2-(2,2-dimetil-3,4-di-hi<sup>dro</sup>-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil 7piperidina sob a forma de cristais brancos que fundem a 220°C.

O 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 7 g de 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanol, de 5,35 g de NN'-carbonil~~di~~imidazol e de 19,8 cm<sup>3</sup> de brometo de alilo em 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo.

O óleo assim obtido é submetido de cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com o diclorometano, recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 140 e 240 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se 7,66 g de 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano sob a forma de um sólido que funde a 72°C.

O 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))letanol pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 2,5 g de hidreto de lítio e de alumínio, de 8,2 g de 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))letanoato de etilo em 180 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano.

Obtém-se assim 7 g de 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))letanol sob a forma de um sólido branco que funde à volta de 67°C.

O 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))letanoato de etilo pode ser preparado operando como no exemplo 1 mas a partir de 8,4 g de 2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo, de 0,42 g de paládio sobre carvão (10%) em 200 cm<sup>3</sup> de etanol.

-44-

Obtém-se assim 8,2 g de 2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etanoato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

7,12 e 6,85 (mt, 4H, aromáticos)

4,2 (q,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$ )

3,37 (mt,  $>\text{CH}-$ )

3 e 2,38 (dd,  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ )

2 e 1,60 (dd, e t,  $-\text{CH}_2-$  em 3)

1,43 e 1,27 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

1,28 (t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

O 2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo pode ser preparado operando como no exemplo 1, mas a partir de 4,7 g de hidreto de sódio (80%), de 3,8 g de dietil-fosfonacetato de etilo e de 10 g de 2,2-dimetilcromanona-(4) em 200  $\text{cm}^3$  de dimetoxietano.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (95-5 em volumes) e recolhendo-se as frações compreendidas entre 150 e 510  $\text{cm}^3$ .

Obtém-se assim 9,5 g de uma mistura de isômeros de 2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-ilideno-(4)acetato de etilo sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  em ppm):

Isômero E (40%) ) 7,59 (dd, 1H, aromático)

) 6,41 (t,  $-\text{CH}=\text{}$ )

) 3,3 (d,  $-\text{CH}_2-$  em 3)

Isômero Z (40%) ) 7,87 (dd, 1H, aromático)

) 5,7 (s,  $-\text{CH}=\text{}$ )

) 2,47 (s,  $-\text{CH}_2-$  em 3)

Isômero endo (20%) ) 5,58 (s,  $-\text{CH}=\text{}$ )

) 3,4 (s,  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ )

A 2,2-dimetilcromanona-(4) pode ser preparada de acordo

com a técnica descrita na patente Belga 844 943.

### EXEMPLO 23

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 2,3g de dicloridrato de 4-(3,4-metilenodioxifenil)piperazina e de 2,28 g de carbonato de potássio seco ainda a partir de 1,4 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Após cromatografia do resíduo sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica, utilizando o acetato de etilo como eluente, recolhendo-se fracções de 30 cm<sup>3</sup>, isola-se por concentração as fracções compreendidas entre 210 e 360 cm<sup>3</sup>, um óleo que se faz cristalizar em 40 cm<sup>3</sup> de etanol adicionado a 2,4 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol.

Obtém-se assim 2,18 g de cristais brancos de dicloridrato de 1-(2-(3,4-di-hidro-3,4-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)piperazina cujo ponto de fusão é de cerca de 180°C.

### EXEMPLO 24

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 2,43 g de dicloridrato de 6-(1-piperazinil)benzodioxano-(1,4) e de 2,28 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando 800 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo como eluente recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 300 e 680 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido (1,6 g) é retomado com 20 cm<sup>3</sup> de etanol adicionando-se depois 1,7 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol. Retoma-se os cristais obtidos em 30 cm<sup>3</sup> de metanol e submetem-se a refluxo, filtram-se a quente e fazem-se precipitar por adição

de 50 cm<sup>3</sup> de éter etílico.

Obtém-se assim 0,9 g de dicloridrato de 6-{4-[3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)]etil}-1-piperazinil} benzodioxano-(1,4).

O dicloridrato de 6-(1-piperazinil)benzodioxano-(1,4) pode ser preparado do modo seguinte:

Dissolvem-se 30,2 g de 6-aminobenzodioxano-(1,4) e 42,84 g de cloridrato de bis(2-cloroetil)amina em 300 cm<sup>3</sup> de 2-butanol e aquece-se sob refluxo durante 2 horas. A solução arrefecida até 80°C adiciona-se 27,6 g de carbonato de potássio/seco aquece-se sob refluxo a mistura resultante durante 18 horas. Após arrefecimento filtra-se o precipitado formado, lava-se com acetona e dissolve-se a seguir a substância insolúvel em 500 cm<sup>3</sup> de água, neutraliza-se com soda concentrada e depois extrai-se com 400 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio e após filtração concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa).

Retoma-se o óleo obtido com 50 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 100 cm<sup>3</sup> de uma solução 5 N de ácido clorídrico em isopropanol. O precipitado formado é em seguida levado à ebulição num litro de metanol. Após arrefecimento, filtra-se os cristais formados e obtém-se assim 36,9 g de dicloridrato de 6-(1-piperazinil)benzodioxano-(1,4) sob a forma de um sólido que funde com decomposição a 205°C.

#### EXEMPLO 25

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 10 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 9,87 g de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina, de 5,75 g de carbonato de potássio seco e a partir de 6,9 g de iodeto de potássio em 150 cm<sup>3</sup> de butanona-(2) aquecendo-se sob refluxo durante 8 horas.

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 5 cm de diâmetro contendo 400 g de gel de sílica utilizando-se, em primeiro lugar, como eluente 1 litro de diclorometano puro e depois a mistura diclorometano-metanol

(97-3 em volumes), recolhendo-se as fracções de 125 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 2 litros e 3,125 litros são concentradas a seco para dar 16,1 g de um óleo alaranjado. Este óleo é retomado com 250 cm<sup>3</sup> de acetona e o cloridrato é formado adicionando 16 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol. Após repouso de 1 hora a 10°C, expõe-se ao ar e lavou-se duas vezes com 50 cm<sup>3</sup> de acetona e depois com 50 cm<sup>3</sup> de éter etílico, obtendo-se 11,9 g de sólido amarelo. Este sólido é recristalizado em 100 cm<sup>3</sup> de metanol em ebulição. Após repouso de 30 minutos a 20°C, os cristais são expostos ao ar, lavados duas vezes com 10 cm<sup>3</sup> de metanol e depois com 25 cm<sup>3</sup> de éter etílico.

Obtém-se 9,45 g de cloridrato de 1-(2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil)-4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-piperazina sob a forma de um sólido amarelo que funde a 175°C.

A 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina pode ser preparada do modo seguinte:

Uma mistura de 25 g de 5-cloro-2-nitro-anisol, 55 g de piperazina anidra e 20 cm<sup>3</sup> de tolueno é submetida a refluxo durante 45 minutos.

A mistura reaccional quente é vazada sobre 500 cm<sup>3</sup> de água destilada e 100 cm<sup>3</sup> de tolueno. Após 30 minutos de agitação, a mistura reaccional tépida é exposta ao ar e lavada duas vezes com 50 cm<sup>3</sup> de água e depois duas vezes com 50 cm<sup>3</sup> de éter etílico.

Obtém-se 9,87 g de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina sob a forma de um sólido amarelo que funde a 135°C.

#### EXEMPLO 26

Opera-se como no exemplo 1, mas a partir de 1,5 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,02 g de 4-benzilpiperidina e de 0,8 g de carbonato de potássio seco e ainda de 1 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retoma-se o óleo obtido com 30 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 1,6 cm<sup>3</sup> de uma solução 2 N de ácido clorídrico em eta-

nol.

Obtém-se assim 1,15 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-benzilpiperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 210°C.

#### EXEMPLO 27

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1,7 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,8 g de 1-(4-metilfenilmetil)piperazina e de 1,93 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 1,15 g de iodeto de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 75 g de gel de sílica utilizando-se como eluente acetato de etilo. As fracções compreendidas entre 700 e 1000 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado com 20 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionado a 5,5 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 2 N. Obtém-se 2,05 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))-2-etil]-4-(4-metilfenilmetil)piperazina sob a forma de um sólido branco cujo ponto de fusão é de 230°C.

A 1-(4-metilfenilmetil)piperazina pode ser preparada de acordo com o método descrito na patente US 4 421 753.

#### EXEMPLO 28

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-4-di-hidro-2H-benzopirano, de 2,56 g de dicloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperazina e de 2,52 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 3 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). O óleo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando-se 900 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo como eluente e recolhendo-se fracções de 50 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 700 e 900 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo obtido é retomado com 30 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adiciona-se 3,3 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico

-49-

5 N em isopropanol. O precipitado filtrado conduz a 2,5 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-3,4-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 250°C.

O dicloridrato de 1-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperazina pode ser preparado de acordo com o pedido de patente japonês 82 093 962.

#### EXEMPLO 29

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 1,31 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 1,28 g de 4-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperidina e de 0,35 g de carbonato de potássio seco e ainda a partir de 0,9 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 5,5 cm de diâmetro contendo 50 g de gel de sílica utilizando-se 510 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo como eluente e recolhendo-se fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 180 e 510 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo <sup>obtido</sup> é retomado com 20 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionado a 0,7 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol.

Por adição de 200 cm<sup>3</sup> de éter etílico, obtém-se 1,26 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 184°C.

A 4-(3,4-dimetoxifenilmetil)piperidina é preparada por hidrogenação a 20°C sob duas atmosferas, na presença de 0,042 g de hidróxido de paládio, de 0,42 g de 4-(3,4-dimetoxibenzilideno)-1-fenilmetil-piperidina em 100 cm<sup>3</sup> de metanol adicionado a 0,26 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol. Após filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, isola-se 0,3 g de 4-(3,4-dimetoxifenilmetil)-piperidina sob a forma de um sólido branco cujo ponto de fusão é de 76°C.

A 4-(3,4-dimetoxibenzilideno)-1-fenilmetil-piperidina

pode ser preparada do modo seguinte:

A 4,9 g de 1-fenilmetilpiperidinona-(4) em 100 cm<sup>3</sup> de tolueno aquecido a 90°C adiciona-se ileto de fósforo obtido por agitação à temperatura ambiente (4 horas), de 16,8 g de brometo de 3,4-dimetoxifenilmetil-trifenilfosfônio e de 3,82 g de terciobutilato de potássio em 50 cm<sup>3</sup> de tolueno.

Após 3 horas de aquecimento, retoma-se com 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico 6 N. Após neutralização, a fase aquosa é extraída duas vezes com 400 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada a seco sob pressão reduzida.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 5,5 cm de diâmetro contendo 150 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (50-50 em volume) e recolhendo-se frações de 30 cm<sup>3</sup>. As frações compreendidas entre 360 e 750 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 5,6 g de 4-(3,4-dimetoxibenzilideno)-1-fenilmetilpiperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 91°C.

O brometo de 3,4-dimetoxifenilmetil-trifenilfosfônio pode ser preparado do modo seguinte:

Aquece-se a 75°C, durante 1 hora e 30 minutos, 11,6 g de 3,4-dimetoxi- $\alpha$ -bromotolueno [GORDON N. WALKER et coll., J. Org. Chem, 26, 2740 (1961)] e 13,11 g de trifenilfosfina em 150 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Após adição de 700 cm<sup>3</sup> de éter etílico à mistura reaccional e filtração, obtém-se 19,8 g de brometo de 3,4-dimetoxifenilmetil-trifenilfosfônio sob a forma de um sólido branco que funde a 260°C.

### EXEMPLO 30

Opera-se como no exemplo 1, mas a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 2,76 g de 4-piridil-piperazina e de 1,37 g de iodeto de potássio em 70 cm<sup>3</sup>

de butanona-(2).

O produto bruto obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 50 g de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de tolueno e de dietilamina (95-5 em volumes). Os primeiros 600 cm<sup>3</sup> são concentrados a seco. O óleo obtido é retomado com 20 cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionado a 1,6 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. Obtém-se 0,7 g de cristais que são recristalizados duas vezes em etanol aquoso (97,5-2,5 em volumes) e isola-se assim 0,41 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-piridil piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 250°C.

#### EXEMPLO 31

Opera-se como no exemplo 1, a partir de 2 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzimidazolona-(2) e de 1,15 g de carbonato de potássio seco e depois 1,38 g de iodeto de potássio em 65 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Extrai-se o resíduo obtido com 300 cm<sup>3</sup> de éter etílico lava-se com 10 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa (1 N) de hidróxido de sódio e depois com água (20 cm<sup>3</sup>) secando-se sobre sulfato de magnésio.

Ao resíduo obtido solubilizado numa porção mínima de isopropanol, adiciona-se uma solução quente de 0,9 g de ácido fumárico dissolvido na porção mínima de isopropanol. Abandona-se uma noite a 20°C, filtra-se os cristais obtidos e depois recristaliza-se numa mistura de metanol aquoso (50-50 em volumes).

Obtém-se assim 2,55 g de fumarato ácido de 1-{1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-piperidinil}-1,3-di-hidro-2H-benzimidazolona-(2) sob a forma de um sólido branco que funde a 260°C.

EXEMPLO 32

Aquece-se sob refluxo durante 7 horas e 45 minutos, 10 g de dicloridrato de 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -1-(4-metoxifenil)piperazina em 150 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido bromídrico concentrado e 150 cm<sup>3</sup> de ácido acético puro. Concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida (5,2 KPa), adiciona-se amoníaco concentrado e depois extrai-se com acetato de etilo. A fase orgânica seca sobre sulfato de magnésio anidro é em seguida concentrada a seco.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 3,5 cm de diâmetro contendo 250 g de gel de sílica utilizando como eluente 1,2 litros de uma mistura de diclorometano e de etanol (96-4 em volumes) e 1 litro de uma mistura de diclorometano e de etanol (90-10 em volumes). As fracções compreendidas entre 1,2 litros e 1,6 litros são concentradas a seco.

Retoma-se o resíduo obtido com o mínimo de etanol e adiciona-se 8 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol. O precipitado obtido por adição de éter etílico é em seguida recristalizado em 130 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (98-2 em volumes). Obtém-se assim 3 g de dicloridrato de 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -4-(4-hidroxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 200°C com decomposição.

EXEMPLO 33

Aquece-se a 100°C durante 2 horas, 1,9 g de 1- $\square$ 4-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il)etil- $\square$ -4-(3-metoxifenil)piperazina em 50 cm<sup>3</sup> de ácido bromídrico concentrado. Após arrefecimento da mistura reaccional e adição de 100 cm<sup>3</sup> de acetona, isola-se, após filtração, 1,8 g de 1- $\square$ 4-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il)etil- $\square$ -4-(3-hidroxifenil)piperidina sob a forma de um sólido ligeiramente rosa que funde a 240°C.

EXEMPLO 34

13,5 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina em 360 cm<sup>3</sup> de etanol adicionados a 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado são hidrogenados a 20°C sob pressão atmosférica, na presença de 1,5 g de paládio sobre carvão (10%).

Após filtração, concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) até ao início da cristalização. Os cristais assim formados são recristalizados em 200 cm<sup>3</sup> de etanol.

Obtém-se assim 9,6 g de dicloridrato de 1-(1-aminofenil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina sob a forma de um sólido de cor groselha que funde a 210°C com decomposição.

EXEMPLO 35

7,22 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina em 300 cm<sup>3</sup> de ácido acético são hidrogenados a 20°C sob uma pressão de 2,7 atmosferas na presença de 0,72 g de paládio sobre carvão (10%).

Após filtração, concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) e adiciona-se 150 cm<sup>3</sup> de diclorometano e depois 60 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após extração, lava-se a fase orgânica com 100 cm<sup>3</sup> de água, seca-se a seguir sobre sulfato de magnésio e concentra-se a seco. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de etanol (90-10 em volumes). As fracções compreendidas entre 240 e 600 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O óleo <sup>isolado</sup> é cristalizado em 30 cm<sup>3</sup> de etanol, adicionando-se 3,1 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. Após duas recristalizações em 20 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (63-37 em volumes), obtém-se 2,13 g de cloridrato de 4-(4-aminofenil)-1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 210°C com decomposição.

### EXEMPLO 36

Opera-se como no exemplo 16, a partir de 6,51 g de clo<sub>2</sub>ridrato de 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina em 160 cm<sup>3</sup> de etanol adicionando 6 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico concentrado. A hidrogenação é efectuada a 40°C sob pressão atmosférica na presença de 0,5 g de paládio sobre carvão (a 10%).

A mistura reaccional adiciona-se 20 cm<sup>3</sup> de água destilada e depois filtra-se. Concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) até ao início da cristalização.

Obtém-se assim 6,5 g de um sólido que é recristalizado em 60 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (5-1 em volumes). Obtém-se assim 6,3 g de dicloridrato de 1-(4-amino-3-metoxifenil)-4- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ piperazina di-hidratada sob a forma de um sólido ligeiramente grisalho que funde com decomposição a 200°C.

### EXEMPLO 37

Hidrogenam-se 5 g de cloridrato de 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -4-(4-nitrobenzoil)piperazina em 350 cm<sup>3</sup> de etanol a 20°C sob pressão atmosférica na presença de 0,5 g de paládio sobre carvão (10%) e de 10 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5 N em isopropanol.

Após filtração, concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) até 50 cm<sup>3</sup>. Os cristais formados são recristalizados em 40 cm<sup>3</sup> de etanol.

Obtém-se assim 1,9 g de cloridrato de 1-(4-aminobenzoil)-4- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 205°C.

### EXEMPLO 38

Hidrogenam-se 5,48 g de 1- $\square$ 2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina em 50 cm<sup>3</sup> de etanol, adicionando-se 11,6 cm<sup>3</sup> de uma solução de

-55-

ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol a 50°C sob pressão atmosférica na presença de 0,54 g de paládio sobre carvão (10%).

Após filtração concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) e extrai-se o resíduo com 150 cm<sup>3</sup> de diclorometano, neutraliza-se com 15 cm<sup>3</sup> de uma solução de soda 1 N e depois lava-se com água. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio e concentra-se depois sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano e isopropanol (90-10 em volumes), recolhendo-se as fracções compreendidas entre 0,36 e 1,475 litros.

Dissolve-se a quente, o óleo obtido, em 125 cm<sup>3</sup> de etanol, sendo de seguida esta solução adicionada a uma solução de 0,85 g de ácido fumárico em 15 cm<sup>3</sup> de etanol. Concentra-se sob pressão reduzida até ao início da cristalização e retomam-se depois os cristais formados em 125 cm<sup>3</sup> de uma solução quente de etanol. Após filtração e arrefecimento, adicionam-se 5 cm<sup>3</sup> de éter etílico ao filtrado, elimina-se o precipitado negro formado e depois adicionam-se 100 cm<sup>3</sup> de éter etílico.

Obtém-se assim 0,38 g de fumarato de 1- $\square$ -2-(6-amino-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil- $\square$ -4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido creme que funde a 198°C.

### EXEMPLO 39

A uma solução arrefecida entre 0 e 5°C de 4,7 g de dicloridrato de 4-(4-aminofenil)-1- $\square$ -2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil-piperazina em 110 cm<sup>3</sup> de diclorometano, adicionam-se 4,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina e depois introduz-se 1 cm<sup>3</sup> de cloreto de ácido metano-sulfónico. Após 1 hora, retoma-se a mistura reaccional com 80 cm<sup>3</sup> de água e depois extrai-se três vezes com 40 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica lavada com 10 cm<sup>3</sup> de soda (N) e depois com água é seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração, concentra-se a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sí

-56-

lica eluindo com uma mistura de diclorometano e etanol (95-5 em volumes), recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 500 e 700 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. O resíduo obtido é retomado em 100 cm<sup>3</sup> de metanol e adicionado a 2,4 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol e depois levado à ebulição.

Após arrefecimento, obtém-se 1,3 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-metilsulfonamidofenil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 246°C.

#### EXEMPLO 40

Opera-se como no exemplo 39, mas a partir de 0,37 g de 4-(4-aminofenil)-1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperidina em 10 cm<sup>3</sup> de diclorometano, de 0,155 cm<sup>3</sup> de trietilamina e depois a partir de 0,087 cm<sup>3</sup> de cloreto do ácido metano-sulfónico.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 3 cm de diâmetro contendo 50 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de tolueno, dietilamina e etanol (90-5-5 em volumes) e recolhendo-se fracções compreendidas entre 180 e 300 cm<sup>3</sup>. O óleo obtido é retomado com éter etílico e a fase orgânica é lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. Após concentração a seco sob pressão reduzida (5,2 KPa), o óleo isolado cristaliza em 8 cm<sup>3</sup> de etanol adicionando-se 0,4 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol.

Após uma recristalização em 5 cm<sup>3</sup> de metanol, obtém-se 0,17 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-metilsulfonamidofenil)piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 240°C.

#### EXEMPLO 41

Opera-se como no exemplo 39, a partir de 3,8 g de cloridrato de 1-(4-amino-3-metoxifenil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina di-hidratada, de 7 cm<sup>3</sup>

-57-

de trietilamina e de 2,6 cm<sup>3</sup> de cloreto do ácido metano-sulfú nico em 60 cm<sup>3</sup> de triclorometano a -10°C.

Após 1 hora, a mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo é retomado com 60 cm<sup>3</sup> de etanol e 20 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 1 N concentrando-se depois até ao início da cristalização.

Obtém-se 3 g de cristais que se recristalizam duas vezes com 50 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (98-2 em volumes). Após exposição ao ar, obtém-se 2,4 g de dicloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-metilsulfonamido-3-metoxifenil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 180°C.

#### EXEMPLO 42

Opera-se como no exemplo 39, mas a partir de 3 g de 4-(4-aminofenil)-1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperidina em 66 cm<sup>3</sup> de diclorometano, de 1,6 cm<sup>3</sup> de trietilamina e ainda a partir de 1,8 cm<sup>3</sup> de cloreto de ácido metano-sulfónico, durante 18 horas a 20°C.

O óleo obtido é retomado com 70 cm<sup>3</sup> de etanol adicionando-se a seguir 1,5 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico 5,5 N em isopropanol. Os cristais formados são em seguida recristalizados em 56 cm<sup>3</sup> de uma solução de etanol-água (50-6 em volumes) e obtém-se assim 1,4 g de cloridrato de 4-[bis(metilsulfonil)-4-aminofenil]-1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 240°C.

#### EXEMPLO 43

A uma solução arrefecida até 5°C de 2 g de dicloridrato de 1-(4-aminofenil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina em 15 cm<sup>3</sup> de triclorometano, adiciona-se 3 cm<sup>3</sup> de cloreto de acetilo em 3 cm<sup>3</sup> de triclorometano.

Após 2 horas, a mistura reaccional é concentrada sob pressão reduzida (5,2 KPa) e retomada em 10 cm<sup>3</sup> de água destilada

da. A água é decantada e o óleo residual é recristalizado em 15 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (10-5 em volumes). Após cristalização lenta a 20°C, os cristais são lavados três vezes com 5 cm<sup>3</sup> de etanol aquoso (5-5 em volumes) e depois com 10 cm<sup>3</sup> de éter etílico. Após três recristalizações em etanol absoluto, obtém-se 1,25 g de 1-(4-acetamidofenil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopirran-(1)-il-(4))etil]piperazina sob a forma de um sólido ligeiramente cinzento que funde a 160°C.

#### EXEMPLO 44

Opera-se como no exemplo 39, mas a partir de 2,6 g de 1-(4-aminobenzóil)-4-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopirran-(1)-il-(4))etil]piperazina, de 1 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 0,61 cm<sup>3</sup> de cloreto do ácido metanossulfônico em 86 cm<sup>3</sup> de diclorometano.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistura de triclorometano, de isopropanol e de dietilamina (90-5 em volumes) e recolhendo-se fracções de 50 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas <sup>entre</sup> 0,55 litros e 1,3 litros são concentradas a seco. Retoma-se o produto obtido em diclorometano, lava-se com água e depois seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente, obtém-se um sólido que é dissolvido em 50 cm<sup>3</sup> de etanol em ebulição. Adiciona-se 0,75 cm<sup>3</sup> de uma solução 5,5 N de ácido clorídrico em isopropanol. Após arrefecimento e recristalização, obtém-se 1,37 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopirran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-metanossulfonamidobenzóil)piperidina, sob a forma de um sólido branco que funde à volta de 260°C.

#### EXEMPLO 45

Opera-se como no exemplo 39, mas a partir de 1,2 g de 1-[6-amino-3,4-di-hidro-2H-benzopirran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina em 45 cm<sup>3</sup> de diclorometano, de 0,43 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 0,24 cm<sup>3</sup> de cloreto de ácido metanossulfônico.

-59-

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e de iso propanol (90-10 em volumes) e recolhendo-se fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 500 e 700 cm<sup>3</sup> são concen tradas a seco.

O resíduo obtido é solubilizado em diclorometano adi cionando-se depois 100 cm<sup>3</sup> de uma mistura de etanol e de meta nol (50-50 em volumes) e é concentrado sob pressão reduzida (5,2 KPa) até ao início da cristalização.

Obtém-se assim 0,7 g de 1-[6-metilsulfonamido-3,4-di -hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)- piperidina sob a forma de um sólido branco que funde a 195°C.

#### EXEMPLO 46

A uma solução arrefecida entre 0 e 5°C de 6 g de 1-[2- -(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil]-piperazina em 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano, adiciona-se 3,77 cm<sup>3</sup> de trietilamina introduzindo-se depois 4,5 g de cloreto de ácido para-nitroben- zóico em 10 cm<sup>3</sup> de diclorometano.

Após 2 horas a 20°C, dilui-se com água destilada, sepa- ra-se a fase orgânica e lava-se com 20 cm<sup>3</sup> de uma solução de soda 1 N e depois com água. Seca-se a fase orgânica sobre sul- fato de magnésio e depois concentra-se a seco. O resíduo obti- do é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica eluindo com uma mistu- ra de diclorometano e de etanol (95-5 em volumes). As fracções compreendidas entre 150 e 520 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco. Re- toma-se o resíduo obtido em 100 cm<sup>3</sup> de uma mistura de etanol e de metanol (50-30 em volumes) e adiciona-se 3,9 cm<sup>3</sup> de uma so- lução 5,5 N de ácido clorídrico em isopropanol. Após recrista- lização dos cristais obtidos em 100 cm<sup>3</sup> de uma solução de eta- nol aquoso (92-8 em volumes), obtém-se 6,8 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil]-4-(4-nitro- benzoil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 146°C.

-60-

A 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina pode ser preparada do modo seguinte:

Opera-se como no exemplo 1 a partir de 9,7 g de 4-(2-bromoetil)-4-di-hidro-2H-benzopirano, de 10,4 g de piperazina e ainda a partir de iodeto de potássio em 300 cm<sup>3</sup> de butanona-(2), mas sem junção de carbonato de potássio. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura<sup>de</sup> diclorometano, etanol e dietilamina(80-18-2 em volumes). As fracções compreendidas entre 200 e 500 cm<sup>3</sup> são concentradas a seco.

Obtém-se assim 7,1 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina sob a forma de um óleo que é utilizado na etapa seguinte.

#### EXEMPLO 47

Opera-se como no exemplo 46 a partir de 3,27 g de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina, de 2,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina e de 2,66 g de cloreto do ácido 3,4-dimetoxibenzoico em 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano.

O resíduo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de 4,4 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica, eluindo com o acetato de etilo e recolhendo-se as fracções compreendidas entre 610 e 900 cm<sup>3</sup>. Retoma-se o resíduo obtido em 110 cm<sup>3</sup> de etanol e adiciona-se 1,5 cm<sup>3</sup> de uma solução de ácido clorídrico (5 N) em isopropanol e concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa). Os cristais obtidos são retomados em 30 cm<sup>3</sup> de uma mistura de isopropanol e de butanona-(2) (50-50 em volumes), filtra-se a quente a porção insolúvel e depois adiciona-se 40 cm<sup>3</sup> de éter etílico no filtrado, obtendo-se assim 0,97 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxibenzoil)piperazina sob a forma de um sólido branco que funde a 175°C.

A presente invenção refere-se igualmente a composições farmacêuticas constituídas por um produto de fórmula geral (I) sob a forma livre ou sob a forma de sal de adição com um ácido

-61-

farmacêuticamente aceitável, no estado puro ou sob a forma de uma associação com qualquer outro composto compatível sob o ponto de vista farmacêutico, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. As composições de acordo com a invenção podem ser utilizadas por via oral ou parenteral.

As composições sólidas para administração oral podem ser utilizadas sob a forma de comprimidos, pílulas, pós ou grânulos. Nestas composições, o composto activo de acordo com a invenção (eventualmente associado a um outro composto compatível sob o ponto de vista farmacêutico) é misturado a um ou vários diluentes ou adjuvantes inertes, tais como sacarose, lactose ou amido. Estas composições podem compreender igualmente outras substâncias que não os diluentes, como por exemplo um lubrificante, tal como o estearato de magnésio.

Como composições líquidas para administração oral podem-se utilizar emulsões farmacêuticamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes e elixires contendo diluentes inertes tais como a água ou o óleo de parafina. Estas composições podem igualmente compreender substâncias, outras que não os diluentes, como por exemplo compostos molhantes, edulcorantes ou aromatizantes.

As composições estéreis para administração parenteral podem ser, de preferência, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode-se empregar a água, o propileno-glicol, um polietileno-glicol, óleos vegetais, em particular o azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo o oleato de etilo ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem igualmente conter adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes ou estabilizantes. A esterilização pode fazer-se de várias maneiras, por exemplo filtração, incorporando na composição agentes de esterilização por irradiação ou por aquecimento. Podem igualmente ser preparados sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas no momento da utilização num meio estéril injectável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção

-62-

são particularmente úteis em terapia humana reduzindo as perturbações do ritmo cardíaco devidas a fenómenos de entrada, tratados ou não, nos tratamentos consecutivos ao enfarte do miocárdio bem como nos estados anginosos crónicos e nas cardiopatias do tipo isquémico.

De uma maneira geral, a medicina determinará a posologia que se julga mais apropriada em função da idade, do peso e de outros factores próprios do indivíduo a tratar.

Geralmente as doses são compreendidas entre 0,25 e 1,5 g por dia, de composto activo por via oral ou intravenosa, para um adulto.

O exemplo seguinte dado a título não limitativo ilustra uma composição de acordo com a invenção.

#### EXEMPLO

Preparam-se comprimidos que possuem a seguinte composição:

- cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina..... 136,7 mg
- lactose..... 50 mg
- excipiente..... q.s.p. 250 mg

Exemplo 48

Aquece-se ao refluxo durante 15 horas, 0,23 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, 0,34 g de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)piperidina e 0,136 g de iodeto de potássio em 35 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). Filtra-se a mistura reaccional sobre vidro fritado, em seguida evapora-se o solvente sob pressão reduzida (5,2 KPa) e retoma-se o óleo obtido com 30 cm<sup>3</sup> de uma solução a 20% de amoníaco. Após extracção com 40 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, a fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, obtém-se um óleo viscoso castanho escuro que é cromatografado sobre uma coluna de 2 cm de diâmetro, contendo 15 g de gel de sílica, eluindo com 125 cm<sup>3</sup> de uma mistura de diclorometano-isopropanol (90-10 em volume) e recolhendo fracções de 25 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 25 cm<sup>3</sup> e 125 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura. Ao resíduo obtido, solubilizado em 3 cm<sup>3</sup> de etanol, adiciona-se uma solução tépida de 73 mg de ácido oxálico dissolvidos em 2 cm<sup>3</sup> de etanol, depois concentra-se sob pressão reduzida até cerca de 1 cm<sup>3</sup> e adicionam-se 2 cm<sup>3</sup> de butanona-2 e 4 volumes de éter isopropílico. Após raspagem, amornando, obtém-se uma massa e depois cristais que são retomados a quente com 8 cm<sup>3</sup> de uma mistura de butanona-(2) e de éter isopropílico (50-50 em volume).

Após arrefecimento, filtram-se os cristais formados e obtém-se assim 0,25 g de oxalato ácido de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4)etil]-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-piperidina sob a forma de um sólido creme fundindo a cerca de 152°C.

A 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)piperidina pode ser preparada da seguinte maneira:

hidrogenam-se 0,73 g de N-benzil-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina em 18 cm<sup>3</sup> de uma mistura de etanol-metanol (83-17 em volume), a 17°C, durante 20 horas sob 5 atmosferas, em presença de 0,4 g de hidróxido de paládio.

-64-

Após filtração sobre frita e concentração até à secura sob pressão reduzida (5,2 KPa), obtêm-se 0,4 g de um sólido cinzento que é em seguida cromatografado sobre uma coluna de 2,5 cm de diâmetro contendo 67 g de sílica (32-63 $\mu$ ), utilizando como eluente 690 cm<sup>3</sup> de uma mistura de tolueno-etanol-dietilamina (60-20-20 em volumes) e recolhendo fracções de 20 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 450 cm<sup>3</sup> e 690 cm<sup>3</sup> concentradas até à secura dão 0,34 g de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido creme fundindo a 205°C com decomposição.

A N-benzil-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparada da seguinte maneira:

a uma suspensão de 0,33 g de magnésio em 5 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano anidro ao refluxo é adicionada, gota a gota, uma solução de 4 g de 2-benziloxi-4-bromo-anisolo em 25 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano anidro. Depois da adição terminada mantém-se o refluxo durante 2 horas, depois adicionam-se lentamente 2,5 g de 4-benzilpiperidona-(1) dissolvidos em 10 cm<sup>3</sup> de tetra-hidrofurano, aquece-se ao refluxo 1 hora e deixa-se voltar à temperatura ambiente. Após adição de 40 cm<sup>3</sup> de uma solução 1 N de ácido clorídrico, a mistura reaccional é extraída com duas vezes 50 cm<sup>3</sup> de éter etílico e depois a fase aquosa é alcalinizada com uma solução concentrada de amoníaco. Após extracção com 250 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, decanta-se e depois lava-se a fase orgânica com água e seca-se sobre sulfato de magnésio.

Após filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (5,2 KPa), o óleo amarelo obtido é levado ao refluxo, 6 horas, em presença de 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico concentrado, de 10 cm<sup>3</sup> de água e de 5 cm<sup>3</sup> de etanol. A mistura reaccional é em seguida alcalinizada com uma solução concentrada de amoníaco e depois extrai-se com duas vezes 100 cm<sup>3</sup> de éter etílico. A fase etérea é em seguida lavada com 30 cm<sup>3</sup> de água e depois seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração até à secura sob pressão reduzida (5,2 KPa) obtêm-se 2,5 g de um óleo castanho-escuro que é em segui

da cromatografado sobre uma coluna de 5 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de sílica (32-63 $\mu$ ), utilizando como eluente 420 cm<sup>3</sup> de uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (50-50 em volume) e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 240 cm<sup>3</sup> e 420 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

Obtêm-se assim 0,75 g de N-benzil-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina sob a forma de um sólido cinzento fundindo a 116-119°C. O 2-benziloxi-4-bromo-anisole pode ser preparado de acordo com o método descrito por CHAFFEE, ALANL e col. Austr. J. Chem., 34 (3), 587-98 (1981).

#### Exemplo 49

A 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil $\square$ -4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina é preparada operando como no exemplo 48, mas a partir de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina, de 0,49 g de 4-(2-bromoetil)-3,4-di-hidro-2H-benzopirano e de 0,5 g de iodeto de potássio em 35 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

O óleo obtido é cromatografado sobre uma coluna de 3,3 cm de diâmetro, contendo 100 g de gel de sílica, eluindo com 500 cm<sup>3</sup> de uma mistura de cloreto de metileno-isopropanol (95-5 em volume) e recolhendo fracções de 50 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 250 cm<sup>3</sup> e 500 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

Retoma-se o óleo obtido com 10 cm<sup>3</sup> de etanol e adicionam-se 130 mg de ácido oxálico em solução em 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Concentra-se quase à secura, depois adicionam-se 4 cm<sup>3</sup> de uma mistura de butanona-(2) e de éter isopropílico (50-50) e aquece-se até à dissolução. Após arrefecimento, filtram-se os cristais formados e recristalizam-se em 10 cm<sup>3</sup> de uma mistura de butanona-(2) e de éter isopropílico (50-50 em volume).

Obtêm-se assim 0,48 g de oxalato ácido de 1- $\square$ 2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil $\square$ -4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina sob a forma de um pó cristalino creme, fundin

do a 180°C.

A 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina pode ser preparada da seguinte maneira:

hidrogenam-se 1,3 g de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina dissolvida em 150 cm<sup>3</sup> de ácido acético contendo 1,4 cm<sup>3</sup> de uma solução (5,5 N) de ácido clorídrico em isopropanol, sob 5 atmosferas, em presença de 0,26 g de paládio sobre carvão (10%).

Após filtração sobre vidro fritado e concentração até à secura sob pressão reduzida (5,2 KPa), obtêm-se 1,8 g de um óleo que é retomado com 50 cm<sup>3</sup> de água. O pH é ajustado a 8-9 por adição de uma solução (0,5 N) de bicarbonato de sódio. Após 5 extracções com 200 cm<sup>3</sup> de uma mistura de clorofórmio-isopropanol (5-1 em volume), a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada até à secura sob pressão reduzida.

O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de 3,3 cm de diâmetro contendo 100 g de sílica-gel, utilizando como eluente 1300 cm<sup>3</sup> de uma mistura de tolueno, de etanol e de dietilamina (60-35-5 em volume). As fracções compreendidas entre 580 cm<sup>3</sup> e 1300 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

Obtêm-se assim 0,6 g de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido cor-de-laranja fundindo a 208°C.

A 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser preparada de acordo com o método descrito por Wieslaw Gessner e col., J. Med. Chem., 28, 311-317 (1985).

#### Exemplo 50

Opera-se como no exemplo 48 mas a partir de 0,4 g de 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 0,5 g de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina e de 0,25 g de iodeto de potássio em 35 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Retoma-se o resíduo obtido com 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano

-67-

no, depois lava-se a solução orgânica com 30 cm<sup>3</sup> de uma solução a 20% de amoníaco, e depois com água. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O óleo obtido é cromatografado sobre uma coluna de 3,3 cm de diâmetro contendo 50 g de gel de sílica, eluindo com 240 cm<sup>3</sup> de uma mistura de dicloro metano-etanol (25-5 em volumes) e recolhendo fracções de 15 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 150 cm<sup>3</sup> e 240 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

Ao resíduo obtido, solubilizado a quente em 10 cm<sup>3</sup> de etanol, são adicionados 125 mg de ácido oxálico em solução em 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Após concentração sob pressão reduzida até à formação de uma pasta, retoma-se a quente com 5 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Após arrefecimento, filtram-se os cristais formados e obtêm-se 0,59 g de oxalato ácido de 1-[2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina sob a forma de um sólido branco fundindo a 207°C.

#### Exemplo 51

Opera-se como no exemplo 22, mas a partir de 2,5 g de 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, de 2,37 g de 4-(4-metilsulfonamidofenil)piperazina e de 0,64 g de carbonato de potássio seco e depois 1,54 g de iodeto de potássio em 80 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Após evaporação do solvente, retoma-se o óleo obtido com 40 cm<sup>3</sup> de água e depois extrai-se com 200 cm<sup>3</sup> de dicloro metano. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, o resíduo obtido é cromatografado sobre uma coluna de 3,3 cm de diâmetro, contendo 100 g de gel de sílica, eluindo com 900 cm<sup>3</sup> de uma mistura de dicloro metano-etanol (95-5 em volume), recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 190 cm<sup>3</sup> e 850 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

-68-

O óleo obtido é retomado com 40 cm<sup>3</sup> de metanol e adicionado com 2,4 cm<sup>3</sup> de uma solução (5,5 N) de ácido clorídrico.

Após concentração até à secura e recristalização em 100 cm<sup>3</sup> de etanol, obtêm-se 1,77 g de cloridrato de 1-[2-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-metilsulfonamidofenil)piperazina sob a forma de cristais brancos fundindo com decomposição a 200°C.

A 4-(4-metilsulfonilaminofenil)piperazina pode ser preparada de acordo com o pedido de patente EP 244 115.

#### Exemplo 52

Aquecem-se ao refluxo durante 12 horas, 0,6 g de 4-(2-bromoetil)-6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, 0,535 g de 4-(4-metilsulfonamidofenil)piperazina e 0,145 g de carbonato de potássio seco e depois 0,35 g de iodeto de potássio em 30 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Filtra-se a mistura reaccional sobre vidro fritado e depois evapora-se o solvente sob pressão reduzida (5,2 kPa).

O resíduo obtido é retomado com 10 cm<sup>3</sup> de uma solução (M) de bicarbonato e depois extraído com duas vezes 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. A fase orgânica é em seguida lavada com água e depois seca sobre sulfato de magnésio.

Após filtração e evaporação do solvente, obtêm-se uma laca amarela que é purificada por cromatografia flash sobre uma coluna de 5 cm de diâmetro contendo 110 g de gel de sílica (40-60µ), eluindo com uma mistura de diclorometano-isopropanol (95-5 em volume), recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 180 cm<sup>3</sup> e 360 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura.

Obtêm-se assim 0,75 g de 1-(4-metilsulfonamidofenil)-4-[2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-piperazina sob a forma de um sólido amarelo fundindo a cerca de 68°C.



Exemplo 53

Aquece-se ao refluxo durante 16 horas, 0,6 g de 4-(2-bromoetil)-6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopirano, 0,8 g de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperidina e 0,34 g de iodeto de potássio em 35 cm<sup>3</sup> de butanona-(2).

Filtra-se a mistura reaccional sobre vidro fritado e depois evapora-se o solvente sob pressão reduzida (5,2 KPa). O resíduo obtido é retomado com 20 cm<sup>3</sup> de uma solução a 20% de amoníaco e depois extrai-se com 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano. A fase orgânica é em seguida lavada com água e depois seca sobre sulfato de magnésio.

Após filtração e evaporação do solvente, obtém-se um óleo castanho-escuro que é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 3 cm de diâmetro, contendo 50 g de gel de sílica (40-60 $\mu$ ), eluindo com uma mistura de diclorometano-etanol (95-5 em volume) e recolhendo fracções de 10 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 140 cm<sup>3</sup> e 250 cm<sup>3</sup> são concentra<sub>das</sub> até à secura. Obtém-se assim 0,6 g de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-[2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina sob a forma de um óleo castanho claro.

Espectro de RMN do protão (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  em ppm):

6,75 (dd)	} 2H	} aromáticos do fenilo)
6,77 (d)		
6,87 (d, 1H)		
6,87 (d, 1H	aromático em 8)	
8,01 (dd, 1H	aromático em 7)	
8,19 (d, 1H	aromático em 5)	
4,32 (mt, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -)		
3,89 (s, 3H, -O-CH <sub>3</sub> )		
3,11 e 3,0 (mt, >CH-	do benzopirano, um dos H de >N-CH <sub>2</sub> -)	
2,5 (mt, e outro H de >N-CH <sub>2</sub> -)		
1,65 a 2,15 (mt, -CH <sub>2</sub> - e >CH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH)(OCH <sub>3</sub> )).		

-7C-

Exemplo 54

Aquece-se a 90°C, durante 18 horas, 6,75 g de cloridrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-dimetoxifenil)piperidina em 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético adicionados com 100 cm<sup>3</sup> de ácido bromídrico concentrado.

A mistura reaccional é em seguida, concentrada até à secura sob pressão reduzida (5,2 KPa) e o resíduo obtido é cristalizado por adição de uma mistura de éter etílico e de butanona-(2) (50-50 em volume).

Os cristais formados são em seguida retomados com o mínimo de etanol, a quente, e depois adicionados com éter etílico até à formação de gomas turvas que se eliminam por filtração.

Após arrefecimento do filtrado, obtém-se 3,24 g de bromidrato de 1-[2-(3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(3,4-di-hidroxifenil)piperidina sob a forma de um óleo branco fundindo a 187°C.

Exemplo 55

Opera-se como no exemplo 38, mas a partir de 0,74 g de 1-(4-metilsulfonamidofenil)-4-[2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina em 65 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto adicionados com 0,58 cm<sup>3</sup> de uma solução (5,5 N) de ácido clorídrico em isopropanol, e na presença de 0,37 g de paládio sobre carvão (10%).

Após hidrogenação, concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) e retoma-se o óleo obtido com 100 cm<sup>3</sup> de uma solução a 20% de amoníaco.

Após extração com 2 vezes 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, a fase orgânica é separada e depois seca sobre sulfato de magnésio.

Após evaporação, o óleo obtido é cromatografado sobre uma coluna de 5 cm de diâmetro contendo 100 g de gel de síli-

-71-

ca (40-63 $\mu$ ) eluindo com 870 cm<sup>3</sup> de uma mistura de tolueno-etanol-dietilamina (82-15,5-2,5 em volume) e recolhendo fracções de 30 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 480 cm<sup>3</sup> e 870 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura. O óleo viscoso obtido, solubilizado a quente em 20 cm<sup>3</sup> de etanol, é adicionado com uma solução a 40°C de 0,134 g de ácido oxálico em 3 cm<sup>3</sup> de etanol.

Após arrefecimento, filtram-se os cristais formados e obtém-se assim 0,25 g de oxalato ácido de 4-[2-(6-amino-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-1-(4-metilsulfonamido)fenil)piperazina sob a forma de cristais bege fundindo a 138°C.

#### Exemplo 56

Opera-se como no exemplo 38, mas a partir de 0,6 g de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-[2-(6-nitro-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]piperazina em 200 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto adicionado de 1,4 cm<sup>3</sup> de uma solução 5,5 N de ácido clorídrico e em presença de 0,3 g de paládio sobre carvão (10%). Após hidrogenação, concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) e retoma-se o óleo obtido com 20 cm<sup>3</sup> de uma solução a 20% de amoníaco. Após extracção com duas vezes 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano, a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio.

Após evaporação do solvente, o óleo obtido é cromatografado sobre uma coluna de 3 cm de diâmetro contendo 60 g de gel de sílica (40-63 $\mu$ ), eluindo com 1600 cm<sup>3</sup> de uma mistura de acetato de etilo-etanol- solução a 20% de amoníaco (95-3-2 em volume) e recolhendo fracções de 25 cm<sup>3</sup>. As fracções compreendidas entre 550 cm<sup>3</sup> e 1600 cm<sup>3</sup> são concentradas até à secura e extraídas com diclorometano. Após lavagens com água, a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada até à secura.

O óleo viscoso obtido, solubilizado a quente em 10 cm<sup>3</sup> de metanol, é adicionado com uma solução a 40°C de 0,083 g de ácido oxálico em 2 cm<sup>3</sup> de metanol.

67 954

FL/MB Nº 1096/88

SC 4896

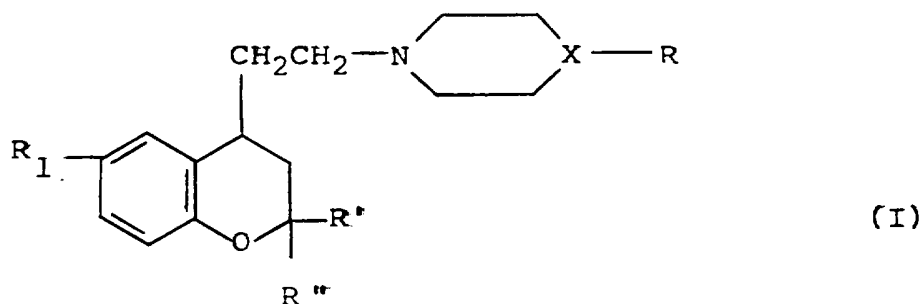


-72-

Concentra-se sob pressão reduzida (5,2 KPa) até cerca de 1 cm<sup>3</sup> e retoma-se a quente com 20 cm<sup>3</sup> de butanona-(2). As gomas castanho-escuro formadas são eliminadas por decantação. Adicionam-se então 10 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico. Após arrefecimento e raspagem, obtêm-se 0,180 g de oxalato ácido de 1-[2-(6-amino-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-(1)-il-(4))etil]-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piperazina sob a forma de cristais acinzentados fundindo a cerca de 145°C.

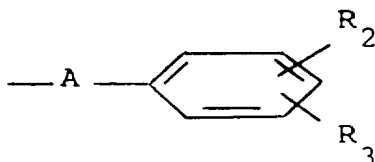
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo para a preparação de um novo derivado de benzopirano de fórmula geral:



na qual:

- $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxil, alcoiloxi, nitro, amino, alcoil sulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino ou acilamino,
- X representa um átomo de azoto ou um radical  $>CH-$
- R representa um radical de fórmula geral:



na qual:

A representa uma ligação simples, um radical metileno ou, quando X é um átomo de azoto A pode representar um radical carbonilo e  $R_2$  e  $R_3$  iguais ou diferentes representam um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical hidroxil, alcoilo, alcoiloxi, nitro, amino, alcoil sulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino, acilamino, sulfamilo ou ciano ou formam em conjunto quando estão adjacentes, um radical metilenodioxil ou etilenodioxil, ou então

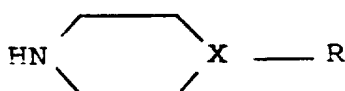
R representa um radical piridilil ou representa um radical 2H-benzimidazolona-2-ilil se X representar  $>CH-$

-  $R'$  e  $R''$  são iguais e representam átomos de hidrogénio

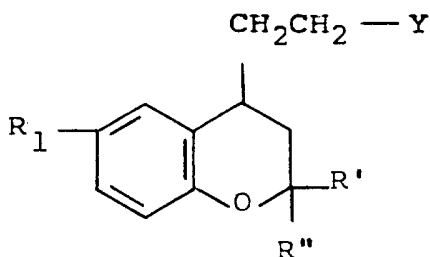
-74-

ou radicais alcoilo, entendendo-se que os radicais alcoilo e acilo citados atrás contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, sob as suas formas isómeras e suas misturas bem como sob a forma dos seus sais de adição de ácido,

caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula geral:



ou o seu sal, na qual X e R são definidos como se indicou atrás, e se adequado estando R protegido, com um derivado de benzopirano de fórmula geral:



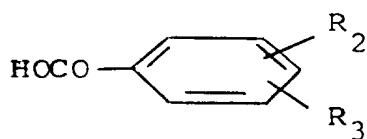
sob as suas formas isómeras ou suas misturas, na qual R<sub>1</sub>, R' e R'' são definidos como se indicou atrás, e se adequado estando R<sub>1</sub> protegido, e Y representa um átomo de halogéneo ou um radical alcoilsulfoniloxi ou arilsulfoniloxi, eliminando-se, a seguir, se for o caso, os radicais protectores, e transformando, eventualmente, o produto obtido num sal de adição dum ácido.

2 - Processo para a preparação de um novo derivado de benzopirano de fórmula geral (I), na qual os radicais R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e/ou R<sub>3</sub> representam um radical hidroxil, caracterizado por se tratar em meio ácido concentrado o derivado correspondente de benzopirano de fórmula geral (I) na qual o radical R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e/ou R<sub>3</sub> a transformar representa um radical alcoiloxi, transformando-se em seguida, eventualmente, o produto obtido num sal de

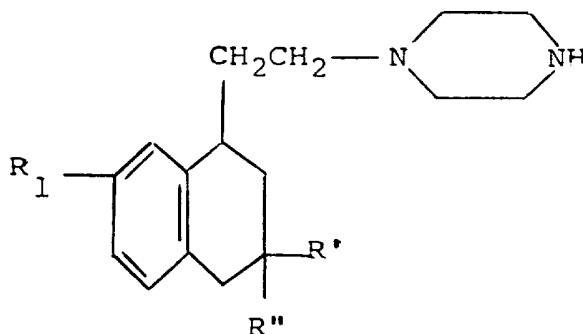
de adição dum ácido.

3 - Processo para a preparação de um novo derivado de benzopirano de fórmula geral (I) tal como definido na reivindicação 1, na qual os radicais  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  representam radicais amino, alcoilsulfonamido, bis(alcoilsulfonil)amino ou acilamino, caracterizado por se efectuar a hidrogenação catalítica de um derivado do benzopirano de fórmula geral (I), na qual os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  a transformar representam um radical nitro, e depois transformar-se o derivado aminado de benzopirano obtido, respectivamente, por sulfonilação ou por acilação quando se pretende obter um derivado de benzopirano no qual os radicais  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  são definidos como se indicou atrás com excepção de representarem o radical amino e por se transformar, eventualmente, o produto obtido num sal de adição dum ácido.

4 - Processo para a preparação de um novo derivado de benzopirano de fórmula geral I, tal como definido na reivindicação 1, na qual o símbolo A representa um radical carbonilo, caracterizado por se fazer reagir um ácido benzóico de fórmula geral:



na qual,  $R_2$  e  $R_3$  são definidos como na reivindicação 1 ou um derivado reactivo deste ácido, com um derivado de benzopirano de fórmula geral:



67 954

FL/MB N° 1096/88

SC 4896

-76-

na qual  $R_1$ ,  $R'$  e  $R''$  são definidos como na reivindicação 1, transformando-se, a seguir, eventualmente, o produto obtido num sal de adição dum ácido.

5 - Processo de preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se associar um composto de fórmula I preparado de acordo com as reivindicações anteriores, a veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 22 JUL. 1988

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -

