

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 94 599

NOME: HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados de piperidina
e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Yasuo Ito, Hideo Kato, Eiichi Koshinaka, Nobuo Ogawa,
Hiroyuki Nishino e Jun Sakaguchi

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

Japão em 4 de Julho de 1989, 9 de Abril de 1990 sob os nºs.
171090/1989; 92194/1990

71 169
OP 90043-5

PATENTE Nº 94 599

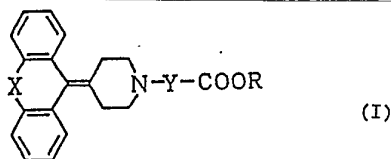
"Processo de preparação de derivados de piperidina e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO.,LTD, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

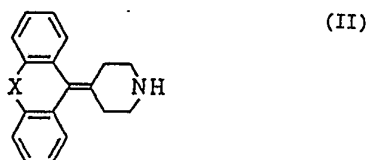
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um derivado de piperidina representado pela seguinte fórmula geral (I):



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; Y representa um grupo alquilenos contendo 1 a 5 átomos de carbono que pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, ou Y representa um grupo $-\text{A}-\text{O}-\text{B}-$, no qual A e B são iguais ou diferentes e cada um representa, independentemente, do outro, um grupo alquilenos contendo 1 a 3 átomos de carbono, o qual pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, e sais farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula (I).

O processo compreende os passos de reacção de um derivado de piperidina representado pela seguinte fórmula geral (II)



71 169

OP 90043-5



-2-

com um composto Z-Y-COOR (IIIa) ou $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}$ (IIIb), seguido do passo de hidrólise num solvente usando um ácido ou uma base, se necessário.

O invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas, compreendendo associar um composto de fórmula (I) com veículos ou revestimentos.



MEMÓRIA DESCRITIVA

Antecedentes do Invento

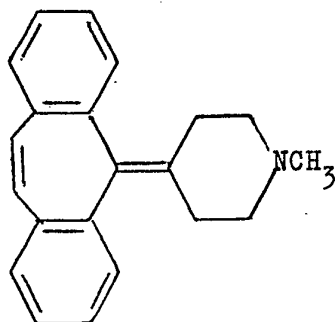
Campo do invento

O presente invento refere-se a novos derivados de piperidina e seus sais farmacologicamente aceitáveis que têm uma actividade anti-histamínica e antialérgica e são úteis para o tratamento de, por exemplo, asma brônquica, rinite alérgica, dermatose, e urticária, e ao seu processo de preparação.

O presente invento refere-se, também, ao processo de preparação de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz dos mesmos.

Descrição da Arte Anterior

Entre os compostos de piperidina contendo um substituinte anel tricíclico, por exemplo, o anel dibenzociclo-hepteno ou um anel dibenzoxepina, na posição 4 do anel piperidina, um composto tal como a cipro-heptadina (The Merck Index, 11 th edition, 2779: 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-metilpiperidina) representados pela fórmula seguinte:



foi desenvolvido como um agente anti-histamínico e é amplamente usado clinicamente para o tratamento de perturbações tais como rinite alérgica e dermatose.

No entanto, esta classe de compostos contendo um grupo carboxilo ou alcóxicarbonilo inferior no substituinte na posição 1 do anel piperidina nunca foram até a data, conhecidos.

Um grande número de agentes anti-histamínicos foram desenvolvidos, até agora,



e são usados para o tratamento de, por exemplo, dermatose alérgica ou rinite alérgica. No entanto, reacções adversas de uma acção inibidora central causada pela administração dos agentes anti-histamínicos conhecidos tais como sonolência ou sedação, são consideradas como um grande problema com estes agentes conhecidos. Adicionalmente, uma acção anticolinérgica que é considerada ser uma das razões possíveis para a anadipsia ou midríase, é outra reacção adversa indesejável dos agentes anti-histamínicos. Têm sido conduzidos vários tipos de pesquisas para resolver os problemas anteriores, no entanto, os agentes anti-histamínicos presentemente disponíveis são insuficientes de um ponto de vista clínico.

Sumário do Invento

Um objectivo do presente invento é proporcionar novos compostos tendo uma excelente actividade anti-histamínica, assim como uma excelente actividade antialérgica.

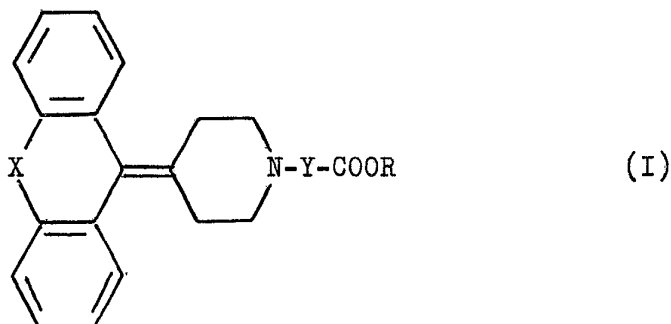
Outro objectivo do presente invento é proporcionar novos compostos que eliminem extensivamente reacções adversas não desejadas tais como uma acção inibidora central, quando administrados para o tratamento de perturbações tais como a asma brônquica, a rinite alérgica, a dermatose e a urticária.

Um objectivo adicional do presente invento é proporcionar um processo para a preparação dos novos compostos anteriores. Ainda outro objectivo é proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo os novos compostos, que seja útil no tratamento de perturbações tais como a asma brônquica, a rinite alérgica, a dermatose e a urticária.

Os inventores do presente invento conduziram vários estudos para atingir os objectivos anteriores e verificaram que os objectivos podem ser, efectivamente, atingidos proporcionando novos derivados de piperidina do presente invento.

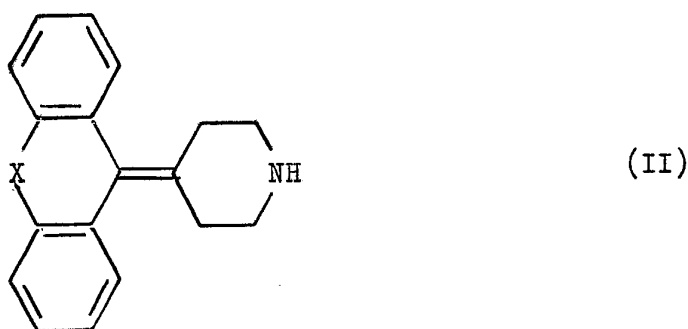
Estes derivados têm actividades anti-histamínica e anti-alérgica potentes e induzem raras reacções adversas, tais como, a inibição central.

De acordo com os objectivos anteriores, o presente invento proporciona um derivado de piperidina representado pela fórmula geral (I) seguinte:



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{O}$; Y representa um grupo alquilenos contendo 1 a 5 átomos de carbono que pode ser, opcionalmente, substituído com um grupo alquilo inferior, ou Y representa um grupo $-\text{A}-\text{O}-\text{B}-$ no qual A e B são iguais ou diferentes e cada um, independentemente do outro, representa um grupo alquilenos contendo 1 a 3 átomos de carbono que pode ser, opcionalmente, substituído com um grupo alquilo inferior, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos anteriores.

De acordo com outra concretização do presente invento, o presente invento proporciona um processo para a preparação de um derivado de piperidina representado pela fórmula geral (I). O processo compreende os passos da reacção de um derivado de piperidina representado pela fórmula geral (II) seguinte:



na qual X é o mesmo que definido anteriormente, com um composto representado por $\text{Z}-\text{Y}-\text{COOR}$ (IIIa) ou $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}$ (IIIb), nas quais R e Y são os mesmos que definidos anteriormente, e Z representa

um átomo de halogênio, num solvente ou sem solvente, e na presença ou ausência de uma base como um depurador de ácido, seguido pelo passo de hidrólise num solvente utilizando um ácido ou uma base, se necessário.

De acordo com ainda outra concretização, o presente invento proporciona um agente anti-histamínico e antialérgico compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado de piperidina representado pela fórmula geral (I).

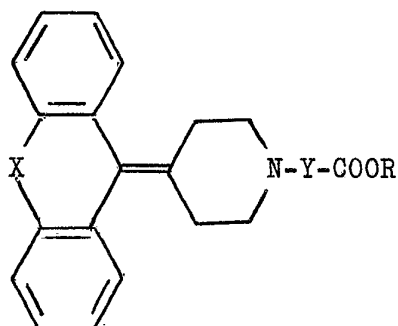
De acordo com uma concretização adicional, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença alérgica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula geral (I).

O invento proporciona, também, um processo para o tratamento de uma doença alérgica compreendendo o passo de administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de um derivado de piperidina representado pela fórmula geral (I), de um sal farmacologicamente aceitável do composto anterior, de um agente anti-histamínico e antialérgico compreendendo o mesmo, ou de uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo.

Objectivos, aspectos e vantagens adicionais do presente invento serão aparentes a partir da Descrição das Concretizações Preferidas que segue, quando lida levando em conta os exemplos anexos.

Descrição Detalhada das Concretizações Preferidas

O presente invento proporciona um derivado de piperidina representado pela seguinte fórmula geral (I):



(I)



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; Y representa um grupo alquilenos contendo 1 a 5 átomos de carbono que pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, ou Y representa um grupo $-\text{A}-\text{O}-\text{B}-$ no qual A e B são iguais ou diferentes e cada um, independentemente do outro, representa um grupo alquilenos contendo 1 a 3 átomos de carbono que pode ser, opcionalmente, substituído com um grupo alquilo inferior. O presente invento proporciona, também, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos anteriores. Adicionalmente, o presente invento proporciona um processo para a preparação dos compostos de fórmula geral (I), e de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz dos mesmos, juntamente com um veículo ou um revestimento farmacêuticamente aceitáveis.

Na fórmula geral (I) anterior, o grupo alquilo inferior representado por R ou o grupo alquilo inferior que pode ser um substituinte do grupo alquilenos representado por Y, A ou B pode ser, por exemplo, um grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ou terc-butilo.

Exemplos preferidos do presente invento incluem:

ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacético;
ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropiónico;
ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutírico;
ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalérico;
ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocaprílico;
ácido 2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacético;
ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacético;
ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropiónico;

ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutírico;
ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalérico;
ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocapróico;
ácido 2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacético;
ácido 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinoacético;
ácido 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinopropiónico;
ácido 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidenobutírico;
ácido 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinovalérico;
ácido 4-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidenocapróico;
ácido 2-[4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidino]etoxiacético;
4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo;
2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacetato de metilo;
4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo;
4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinoacetato de etilo;
e
2-[4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidino]etoxiacetato de metilo.

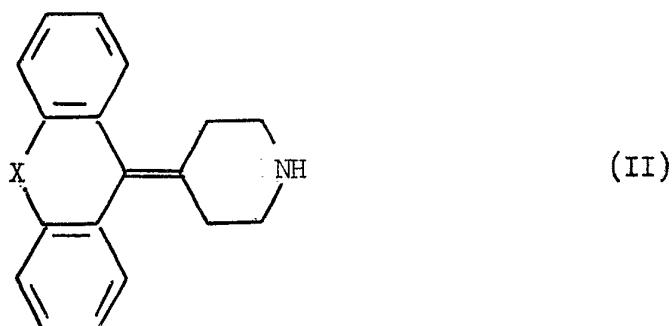
Os compostos do presente invento representados pela anterior fórmula geral (I) podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis, se desejado, e podem, então, ser reconvertidos para produzir o composto livre a partir dos sais obtidos.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos do presente invento representados pela fórmula geral (I) podem ser sais de adição de ácido ou sais de adição de base. Exemplos de sais de adição de ácido incluem os de ácidos minerais tais como, por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, nitrato e fosfato, e sais de ácidos orgânicos tais como, por exemplo,

acetato, maleato, fumarato, malato, citrato, oxalato, lactato e tartarato. Exemplos de sais de adição de base incluem sais de metais tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio e cálcio, e sais de bases orgânicas tais como, por exemplo, sais de amônio, sais de metilamina, etilamina, dimetilamina, trietilamina, etanolamina, piperidina, e piperazina.

O composto do presente invento representado pela anterior fórmula geral (I) pode ter um ou mais átomos de carbono assimétricos na molécula, e consequentemente, podem existir isómeros opticamente activos e diastereoisómeros. Estes isómeros, assim como o racemato e a mistura dos diastereoisómeros, estão incorporados dentro do âmbito do presente invento.

Os novos derivados de piperidina do presente invento representados pela anterior fórmula geral (I) podem ser preparados por reacção de um derivado de piperidina, representado pela fórmula geral (II) seguinte:



na qual X é o mesmo como definido anteriormente, com um composto representado por Z-Y-COOR (IIIa) ou $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}$ (IIIb) nas quais R e Y são os mesmos como definidos anteriormente e Z representa um átomo de halogéneo, num solvente ou sem solvente, e na presença ou ausência de uma base como depurador de ácidos, seguida pelo passo de hidrólise num solvente, usando um ácido ou uma base, se necessário.

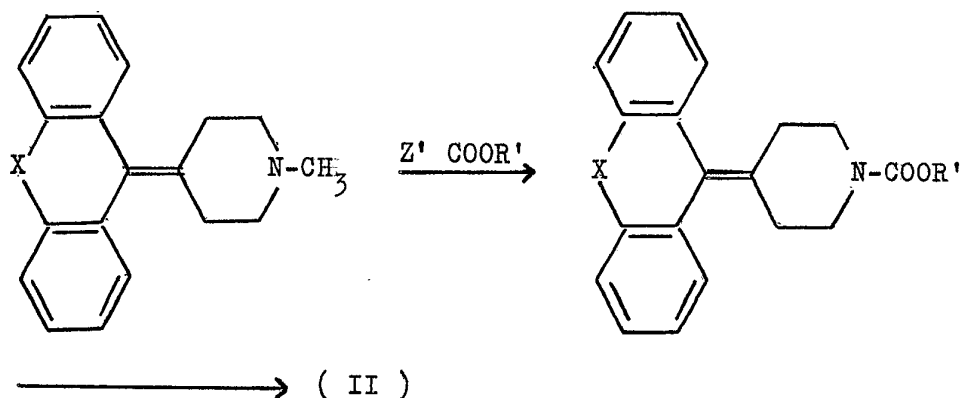
Pode ser usado qualquer solvente inerte no processo de alquilação do presente invento. Exemplos do solvente inerte incluem benzeno, tolueno, tetra-hidrofurano, dioxano, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetil-

sulfóxido, e N,N-dimetilformamida.

Exemplos da base usada no processo do presente invento incluem carbonato de potássio, carbonato de sódio, piridina, e trietilamina. A reacção pode ser realizada a uma temperatura de 0 a 200°C.

Para o processo de hidrólise pode ser usado um ácido tal como, por exemplo, o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico, ou uma base como, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, ou bicarbonato de sódio. Um solvente usado na hidrólise pode ser, por exemplo, água, metanol, etanol, acetona, ou tetra-hidrofurano, e a hidrólise pode ser realizada a uma temperatura de 0 a 100°C.

Adicionalmente, os compostos representados pela anterior fórmula geral (II), usados como materiais de partida para o processo anterior, são compostos conhecidos descritos em Journal of Medicinal Chemistry, 8, 829 (1965) e no Pedido de patente japonesa publicado com o nº 18478/1975 ainda não examinado, que podem ser prontamente preparados pelo processo seguinte:



nas quais, X representa o mesmo que definido anteriormente, Z' representa um átomo de halogéneo, e R' representa um grupo alquilo inferior.

O novo composto de piperidina do presente invento representado pela anterior fórmula geral (I) e o seu sal farmacologicamente aceitável, tem uma excelente actividade anti-histamínica e antialérgica, e, assim, é muito útil para o



tratamento de uma doença alérgica, tal como, por exemplo, asma brônquica, rinite alérgica, dermatose e urticária.

Os compostos de piperidina do presente invento e os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados a um paciente oralmente ou parenteralmente, na forma de uma composição farmacêutica a qual compreende uma quantidade eficaz do composto citado ou do sal citado, juntamente com um veículo ou revestimento farmaceuticamente aceitáveis.

A composição farmacêutica adequada para administração oral pode ser, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, grânulo refinado, grânulo, solução ou xarope. A composição farmacêutica adequada para administração parenteral pode ser injeção, supositório, inalante, gotas oftálmicas, gotas nasais, unguento, ou cataplasma. O veículo ou revestimento farmaceuticamente aceitáveis usados para a preparação da composição farmacêutica podem ser excipiente, desintegrante, ou agente para aceleração da desintegração, agente de ligação, lubrificante, agente de revestimento, pigmento, diluente, base, agente solubilizante, solubilizador, agente de isotonicidade, agente ajustador de pH, estabilizador, propulsor e aderente.

Para a preparação da composição farmacêutica conveniente para administração oral, administração dérmica, ou aplicação mucosal, o revestimento ou veículo podem compreender o seguinte: um excipiente tal como, por exemplo, glucose, lactose, D-manitol, amido, ou celulose cristalina; um desintegrante ou um agente para aceleração da desintegração tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, amido, ou carboximetilcelulose de cálcio; um ligante tal como, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, ou gelatina; um lubrificante tal como, por exemplo, estearato de magnésio ou talco; um agente de revestimento tal como, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, polietilenoglicol, ou óxido de titânio; uma base tal como, por exemplo, vaselina, parafina líquida, polietilenoglicol, gelatina, caulino, glicerina, água purificada, ou gordura pesada; um propulsor tal como, por exemplo, freon éter dietílico, ou gás comprimido; um aderente tal



como, por exemplo poliacrilato de sódio, polialcoolvinílico, metilcelulose, poli-isobutileno, ou polibuteno; ou uma base laminada como, por exemplo, tela ou folha de plástico. A composição farmacêutica conveniente para injeção pode compreender o seguinte: um agente solubilizante ou um solubilizador, p.ex., água destilada para injeção, solução salina, ou propilenoglicol que é útil para uma composição aquosa ou uma composição para preparação de soluções aquosas antes de usar; um agente de isotonicidade tal como, por exemplo, glucose, cloreto de sódio, D-manitol, ou glicerina; e um agente ajustador de pH tal como, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico ou uma base inorgânica ou orgânica.

A dose da composição farmacêutica do presente invento para um paciente adulto pode geralmente ser de 1 a 300 mg por dia para administração oral, que pode ser aumentada ou diminuída dependendo das condições do paciente a ser tratado.

O presente invento será adicionalmente ilustrado pelos seguintes exemplos e exemplos de referência. Os exemplos são dados apenas como forma de ilustração e não devem ser interpretados como limitativos.

Exemplos

Os seguintes exemplos mostram a excelente eficácia dos compostos do presente invento. Os resultados de 48 h de anafilaxia cutânea passiva, homóloga (PCA) em ratazanas com o controlo de actividade antialérgica; e os resultados de potenciação de anestesia induzida por hexobarbital em ratinhos com o controlo da actividade depressiva nervosa central estão sumarizados na tabela 1. O composto de referência usado foi o hidrocloreto de cipro-heptadina.

1. 48 h de anafilaxia cutânea passiva homóloga (PCA) em ratazanas.

a) Preparação de DNP-As e soro anti-DNP-As de ratazanas.

Preparou-se extracto de ascaride acoplado com um grupo 2,4-dinitrofenilo (DNP-As) pelo método de Koda et al. (Folia pharmacol. japon., 78, 319-334, 1981); e preparou-se anti-DNP-As

contendo anticorpos IgE do soro, pelo método de Tada e Okumura (J. Immunol., 106, 1019,-1025, 1971). O título de PCA do anti-soro foi estimado em 1:128 por 48 h de PCA em ratazanas.

b) 48 h de anafilaxia cutânea passiva homóloga (PCA) em ratazanas.

Sensibilizaram-se passivamente ratazanas Wistar macho pesando 160 a 200 g, por injeção intradérmica no dorso, de 0,05 ml de soro anti-DNP-As diluído 21 vezes com solução salina. Após 48 h, deu-se, i.v., aos animais (18-20 H em jejum) 0,5 ml de solução azul de Evans a 1% contendo 1 mg de DNP-As. Após 30 min. adicionais, mataram-se os animais por atordoamento e removeram-se as peles. A intensidade da resposta foi avaliada por análise da quantidade de coloração perdida de acordo com o método de Katayama et al. (Microbiol. Immunol ., 22, 89-101, 1978). A percentagem de inibição de PCA calculou-se utilizando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Quantidade de coloração perdida com o controle}}{\text{Quantidade de coloração perdida com o composto teste}}$$

Percentagem
de inibição = _____ X 100

Quantidade de coloração
perdida com o controle

Os compostos teste foram dados oralmente numa dose de 1 mg/kg, 1 h antes do desafio pelo antigénio. Como controle, deu-se 5 ml/kg de veículo (0,5% de CMC) sózinho, de maneira similar.

Os resultados são mostrados na tabela 1.

2. Potenciação de anestesia induzida por hexobarbital em ratinhos.

Usou-se como índice de anestesia a perda de reflexos de equilíbrio induzida por hexobarbital. Trataram-se oralmente com os compostos teste (30 mg/kg) ou veículo, grupos de 8 ratinhos ddY macho (20-24 h em jejum) pesando 19 a 27 g. Trinta min.



depois injectaram-se i.p. nos animais, 80 mg/kg de hexobarbital de sódio, e observou-se a duração da perda do reflexo de equilíbrio. A percentagem de aumento do tempo de sono foi calculada usando a fórmula seguinte:

$$\frac{\text{Tempo de sono com o composto teste}}{\text{Tempo de sono com o controlo}} \times 100$$

Percentagem
de aumento = $\frac{\text{Tempo de sono com o controlo}}{\text{Tempo de sono com o composto teste}} \times 100$

Os resultados estão listados na Tabela 1.

Tabela 1

Composto do teste	Percentagem de inibição de PCA em ratazanas (%, 1 mg/kg, p.o.)	Percentagem de aumento de anestesia induzida por hexobarbital em ratinhos (%, 30 mg/kg, p.o.)
Exemplo 1	71	106
Exemplo 21	91	29
Exemplo 22	81	37
Exemplo 23	81	51
Exemplo 24	87	75
Exemplo 25	78	80
Exemplo 26	59	22
Exemplo 28	89	83
Exemplo 29	94	45
Exemplo 30	91	53
Exemplo 31	59	36
Exemplo 32	77	15
Exemplo 33	91	39
Exemplo 34	69	31



Exemplo 35	85	76
Exemplo 36	54	34
Exemplo 37	85	49
Exemplo 38	83	41
Exemplo 39	78	80
Composto de referência	47	203

Os compostos presentes exibiram uma actividade antialérgica mais potente e uma actividade depressiva nervosa central menos potente do que o composto de referência.

Referência 1

4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocarboxilato de etilo

Manteve-se ao refluxo durante 3,5 horas, uma mistura de 33,0g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-metilpiperidina, 74,9 g de clorocarbonato de etilo e 170 ml de tolueno. Após arrefecimento, lavou-se a mistura reaccional com ácido clorídrico e água, e, depois, secou-se e concentrou-se. Solidificou-se o resíduo por tratamento com n-hexano para dar 37,4 g de cristais amarelo pálido, que se recrystalizaram a partir de etanol para dar agulhas levemente amarelas, p.f. 123-124°C.

Análise para $C_{23}H_{23}NO_2$

Calculado C, 79,97; H, 6,71; N, 4,05

Encontrado C, 80,24; H, 6,73; N, 3,95.

Os compostos de referência 2 a 3 prepararam-se da mesma maneira que se descreveu na referência 1.

Referência 2

4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidino-carboxilato de etilo.



Líquido Amarelo

Espectro de massa m/z : 347(M^+).

Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1700 (COO).

Espectro de RMN δ (CDCl_3) ppm: 1,25(3H,t,J=7Hz), 2,36(4H,t,J=6Hz), 2,60-3,96 (8H,m), 4,14(2H,q,J=7Hz), 6,97-7,31(8H,m).

Referência 3

4-(dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinocarboxilato de etilo

Líquido castanho amarelado pálido

Espectro de massa m/z : 349 (M^+).

Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1700 (COO).

Espectro de RMN δ (CDCl_3) ppm: 1,25(3H,t,J=7Hz), 2,20-4,03 (8H,m), 4,14(2H,q,J=7Hz), 4,77(1H,d,J=12Hz), 5,69(1H,d,J=12Hz), 6,70-7,50(8H,m).

Referência 4

4-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina

Manteve-se ao refluxo durante 2 horas, uma mistura de 65,6 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocarboxilato de etilo, 32,0 g de hidróxido de potássio e 250 ml de n-butanol e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo e extraíu-se com tolueno. Lavou-se a fase tolueno com água, secou-se e concentrou-se para dar 53,2 g de sólido amarelo pálido, que se recristalizou a partir de metanol para dar 47,9 g de agulhas incolores, p.f. 145-147°C.

Análise para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}$:

Calculado C, 87,87; H, 7,01; N, 5,12

Encontrado C, 87,81; H, 7,00; N, 5,07

Os compostos de referência 5 e 6 prepararam-se da mesma maneira que se descreveu na referência 4.

Referência 5

Hidrocloreto de 4-(10.11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina

Lâminas incolores, pf > 300°C (MeOH).

Análise para $C_{20}H_{21}N \cdot HCl$:

Calculado C, 77,03; H, 7,11; N, 4,49

Encontrado C, 77,00; H, 7,12; N, 4,47.

Referência 6

Hidrocloreto de 4-(Dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidina

Prismas incolores, pf > 300°C (EtOH).

Análise para $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$:

Calculado C, 72,72; H, 6,42; N, 4,46.

Encontrado C, 72,72; H, 6,51; N, 4,27.

Exemplo 1

Hidrocloreto de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidonopropionato de etilo.

Agitou-se a 80°C, durante 4 h, uma mistura de 3,01 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina, 2,20 g de 3-bromopropionato de etilo, 1,52 g de carbonato de potássio e 20 ml de N,N-dimetilformamida.

Após arrefecimento, adicionou-se água à mistura reaccional e, depois, extraiu-se com éter. Lavou-se o extracto com água, secou-se e concentrou-se para dar 4,40 g de líquido castanho, que foi convertido no hidrocloreto da maneira usual, para dar 4,20 g de cristais incolores. Recristalizou-se o hidrocloreto bruto a partir de uma mistura de acetona e éter para dar agulhas incolores, pf 151-152°C.

Análise para $C_{25}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado C, 70,16; H, 7,07; N, 3,27

Encontrado C, 70,26; H, 6,99; N, 3,01

Exemplo 2

2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacetato de fumarato de metilo

Agitou-se a 80°C, durante 22 h, uma mistura de 3,01 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina, 2,90 g de 2-cloroetoxiacetato de metilo, 2,43 g de carbonato de potássio e 20 ml de N,N-dimetilformamida. Após arrefecimento adicionou-se água à mistura reaccional e depois extraiu-se com éter. Extractou-se a fase do éter com ácido clorídrico aq.. Tornou-se a fase aquosa alcalina com carbonato de potássio e extractou-se com éter. Lavou-se a fase do éter com água, secou-se e concentrou-se para dar 3,16 g de líquido castanho amarelado, que se converteu no fumarato da maneira usual e depois se recristalizou a partir de etanol para dar agulhas amarelo pálido, pf 175-176°C.

Análise para $C_{25}H_{27}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado C, 68,90; H, 6,18; N, 2,77.

Encontrado C, 68,76; H, 6,22; N, 2,68

Exemplo 3

Hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutirato de etilo

Agitou-se a 70°C, durante 3 h, uma mistura de 3,00 g de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina, 2,34 g de 4-bromobutirato de etilo, 1,51 g de carbonato de potássio e 18 ml de N,N-dimetilformamida. Após arrefecimento, adicionou-se água à mistura reaccional e depois extraiu-se com éter. Lavou-se a fase do éter com água, secou-se e concentrou-se para dar um sólido castanho pálido, que se converteu no hidrocloreto da maneira usual para dar 3,88 g de sólido incolor. Recristalizou-se o hidrocloreto bruto a partir de uma mistura de acetona e éter para dar cristais incolores, pf 182-184°C.



Análise para $C_{26}H_{31}NO_2 \cdot HCl$:
Calculado C, 73,31; H, 7,57; N, 3,29.
Encontrado C, 73,27; H, 7,70; N, 3,33.

Exemplo 4

4-dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo

Agitou-se a 80°C, durante 2 h, uma mistura de 3,61 g de 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidina, 2,60 g de 3-bromopropionato de etilo, 1,80 g de carbonato de potássio e 25 ml de N,N-dimetilformamida. Após arrefecimento, adicionou-se água à mistura reaccional e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase do éter com água e extractou-se com ácido clorídrico. Tornou-se a fase aquosa alcalina com carbonato de potássio e extractou-se com éter. Lavou-se a fase de éter com água, secou-se e concentrou-se para dar 4,20 g de líquido castanho amarelado, que se purificou por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: clorofórmio) para dar 3,90 g de líquido amarelo pálido.

Espectro de massa m/z : 377 (M^+).

Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1734 (COO).

Espectro de RMN δ ($CDCl_3$) ppm: 1,25(3H,t,J=7Hz), 1,92-2,94(12H,m), 4,13(2H,q,J=7Hz), 4,76(1H,d,J=12Hz), 5,72(1H,d,J=12Hz), 6,66-7,48(8H,m.)

Exemplo 5

Hidrocloreto de 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinovalerato de etilo.

Agitou-se a 80°C, durante 2 h, uma mistura de 3,61 g de 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidina, 3,00 g de 5-bromovalerato de etilo, 1,80 g de carbonato de potássio e 25 ml de N,N-dimetilformamida. Após arrefecimento, adicionou-se água à mistura reaccional e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com água, secou-se e concentrou-se para dar 5,40 g de líquido

castanho, que se converteu no hidrocloreto da maneira usual para dar 4,76 g de cristais incolores. Recristalizou-se o hidrocloreto bruto a partir de etanol para dar agulhas incolores, pf 228-230°C.

Análise para $C_{26}H_{31}NO_3 \cdot HCl$:

Calculado C, 70,65; H, 7,30; N, 3,17.

Encontrado C, 70,76; H, 7,05; N, 3,22.

Os compostos dos exemplos 6 a 19 prepararam-se da mesma maneira que se descreveu nos exemplos 1 a 5.

Exemplo 6

4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacetato de etilo

Líquido castanho pálido.

Espectro de massa m/z : 359 (M^+).

Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1746 (COO).

Espectro de RMN δ ($CDCl_3$) ppm: 1,24(3H,t,J=7Hz), 1,98-2,92(8H,m), 3,17(2H,s), 4,16(2H,q,J=7Hz), 6,91(2H,s), 7,08-7,46(8H,m).

Exemplo 7

Hidrocloreto de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)- α -etil-1-piperidinoacetato de etilo

Colunas castanho pálido, pf, 190-191°C (EtOH-Et₂O).

Análise para $C_{25}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

Calculado C, 73,25; H, 6,88; N, 3,42.

Encontrado C, 73,10; H, 6,81; N, 3,31.

Exemplo 8

4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutirato de etilo



Líquido castanho amarelado
Espectro de massa m/z : 387 (M^+).
Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1734 (COO).
Espectro de RMN δ ($CDCl_3$) ppm: 1,23(3H,t,J=7Hz),
1,56-2,80(14H,m), 4,10(2H,q,J=7Hz), 6,90(2H,s), 7,10-7,45(8H,m).

Exemplo 9

Hidrocloreto de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalerato de etilo

Prismas amarelo pálido, p.f. 185,5-186,5°C (EtOH-Et₂O).
Análise para C₂₇H₃₁NO₂ . HCl:
Calculado C, 74,04; H, 7,36; N, 3,20
Encontrado C, 74,04; H, 7,22; N, 3,14.

Exemplo 10

Hidrocloreto de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocaproato de metilo

Colunas incolores, p.f 200-201°C (EtOH)
análise para C₂₇H₃₁NO₂ . HCl:
Calculado C, 74,04; H, 7,36; N, 3,20
Encontrado C, 73,82; H, 7,42; N, 3,10

Exemplo 11

Hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacetato de etilo

Cristais incolores, p.f. 173-175°C (Me₂CO).
Análise para C₂₄H₂₇NO₂ . HCl:
Calculado C, 72,44; H, 7,09; N, 3,52.
Encontrado C, 72,23; H, 7,17; N, 3,45.

Exemplo 12

Hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo



Agulhas incolores, p.f. 198-202°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₅H₂₉NO₂ . HCl .1/4 H₂O:

Calculado C, 72,10; H, 7,38; N, 3,36.

Encontrado C, 72,04; H, 7,25; N, 3,33.

Exemplo 13

Hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalerato de etilo

Cristais incolores, p.f. 183,5-185°C (Me₂CO-Et₂O).

Análise para C₂₇H₃₃NO₂ . HCl:

Calculado C, 73,70; H, 7,79; N, 3,18.

Encontrado C, 73,40; H, 7,75; N, 3,22.

Exemplo 14

2-[4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-piperidino]etoxiacetato de metilo

Líquido Amarelo

Espectro de Massa m/z: 391 (M⁺).

Espectro de IV ν (liq) cm⁻¹: 1758 (COO).

Espectro de RMN δ (CDCl₃) ppm: 2,04-3,54(12H,m), 2,63 (2H,t,J=5,5Hz), 3,68(2H,t,J=5,5Hz), 3,73(3H,s), 4,12(2H,s), 6,98-7,22 (8H,m).

Exemplo 15

Hidrocloreto de 4-(dibenz[b,e]loxe-pin-11(6H)-ilideno)-1-piperidino-acetato de etilo

Agulhas incolores, p.f. 153-154°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₃H₂₅NO₃ . HCl . 1/2 H₂O:

Calculado C, 67,56; H, 6,66; N, 3,43.

Encontrado C, 67,61; H, 6,49; N, 3,45.

Exemplo 16

Hidrocloreto de 4-(dibenz[b,e]loxe-pin-11(6H)-ilideno)-1-piperidino-



butirato de etilo

Agulhas incolores, p.f. 242-244°C (EtOH)
Análise para $C_{25}H_{29}NO_3 \cdot HCl$:
Calculada C, 70,16; H, 7,07; N, 3,27.
Encontrada C, 70,08; H, 7,04; N, 3,16.

Exemplo 17

2-[4-(dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)piperidino]etoxiacetato de metilo.

Líquido amarelo pálido.
Espectro de massa m/z : 393 (M^+).
Espectro de IV ν (liq) cm^{-1} : 1756 (COO).
Espectro de RMN δ ($CDCl_3$) ppm: 2,00-3,00(10H,m), 3,68 (2H,t,J=5,5Hz), 3,73(3H,s), 4,11(2H,s), 4,76(1H,d,J=12Hz), 5,72(1H,d,J=12Hz), 6,64-7,46(8H,m).

Exemplo 18

Hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5-H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocaproato de metilo.

Agulhas incolores, p.f. 188-190°C (Me_2CO).
Análise para $C_{27}H_{33}NO_2 \cdot HCl$:
Calculada C, 73,70; H, 7,79; N, 3,18.
Encontrada C, 73,47; H, 7,74; N, 3,14

Exemplo 19

Hidrocloreto de 4-(dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidino-caproato de metilo

Agulhas incolores, p.f. 214-217°C (Me_2CO).
Análise para $C_{26}H_{31}NO_3 \cdot HCl$:
Calculada C, 70,65; H, 7,30; N, 3,17.
Encontrada C, 70,61; H, 7,41; N, 3,31.



Exemplo 20

4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo

Manteve-se ao refluxo durante 1 h, uma mistura de 4,00 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina, 2,1 ml de acrilato de etilo e 20 ml de etanol, e concentrou-se para dar 5,35 g de líquido incolor. Purificou-se o líquido por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: clorofórmio) para dar 5,30 g de sólido incolor, que se recrystalizou a partir de n-hexano para dar cristais incolores, pf 66-67°C.

Análise para $C_{25}H_{27}NO_2$:

Calculada C, 80,40; H, 7,29; N, 3,75.

Encontrada C, 80,35; H, 7,39; N, 3,77.

Exemplo 21

Ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropiônico.

Manteve-se ao refluxo durante 1 h, uma mistura de 5,30 g de hidrocloreto de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo, 19,3 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 2N, e 30 ml de metanol, e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo, lavou-se com acetato de etilo e ajustou-se a pH 4 - 5 com ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o precipitado por filtração para dar 4,47 g de cristais amarelo pálido, que se recrystalizaram a partir duma mistura de água e N,N-dimetilformamida para dar 4,23 g de agulhas amarelo pálido, pf 201-203°C.

Análise para $C_{23}H_{23}NO_2 \cdot 2H_2O$:

Calculado C, 72,42; H, 7,13; N, 3,67.

Encontrado C, 72,23; H, 6,94; N, 3,67.



Exemplo 22

Hidrocloreto de ácido 2-[4-(5H-dibenzo[a,b]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacético.

Manteve-se ao refluxo durante 1 h, uma mistura de 2,56 g de 2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacetato de metilo, 6,6 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e 25 ml de metanol, e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo, ajustou-se a pH 2 com ácido clorídrico a 10% e extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se a fase de clorofórmio com água, secou-se e concentrou-se para dar um líquido castanho amarelado, que se solidificou com uma mistura de clorofórmio e éter para dar 2,70 g de um sólido amorfo amarelo pálido, pf 75-80°C.

Análise para $C_{24}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado C, 67,05; H, 6,56; N, 3,26.

Encontrado C, 66,99; H, 6,37; N, 3,04.

Exemplo 23

Hidrocloreto de ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutírico.

Manteve-se ao refluxo, durante 1 h, uma mistura de 3,31 g de hidrocloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutirato de etilo, 11,7 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e 35 ml de metanol e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo, ajustou-se a pH 1 com ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o precipitado por filtração para dar 2,97 g de sólido castanho, que se recrystalizou a partir de uma mistura de etanol e éter para dar 2,48 g de agulhas incolores, pf 211,5-214,5°C.

Análise para $C_{24}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

Calculado C, 72,44; H, 7,09; N, 3,52.

Encontrado C, 72,26; H, 7,04; N, 3,50.



Exemplo 24

Ácido 4-(Dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinopropiónico

Manteve-se ao refluxo durante 30 minutos uma mistura de 3,70 g de 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinopropionato de etilo, 9,9 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e 40 ml de metanol, e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo, ajustou-se a pH 3 com ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o precipitado por filtração e lavou-se com água e éter para dar 3,30 g de cristais amarelo pálido, que se recrystalizaram a partir de uma mistura de água e N,N-dimetilformamida para dar 2,75 g de cristais amarelo pálido, pf 142-143°C.

Análise para $C_{22}H_{23}NO_3 \cdot 2H_2O$:
Calculado C, 68,55; H, 7,06; N, 3,63.
Encontrado C, 68,82; H, 6,97; N, 3,62.

Exemplo 25

Hidrocloreto de ácido 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinovalérico

Manteve-se ao refluxo durante 1 h, uma mistura de 4,20 g de hidrocloreto de 4-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinovalerato de etilo, 14,5 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e 40 ml de metanol, e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo, ajustou-se a pH 2 com ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o precipitado por filtração e lavou-se com água e éter para dar 3,92 g de cristais incolores, que se recrystalizaram a partir de água para dar 3,08 g de prismas incolores, pf 304-306°C (dec.).

Análise para $C_{24}H_{27}NO_3 \cdot HCl$:
Calculado C, 69,64; H, 6,82; N, 3,38.
Encontrado C, 69,86; H, 6,62; N, 3,53.

Os compostos dos exemplos 26 a 39 prepararam-se da mesma



maneira que descrito nos exemplos 21 a 25.

Exemplo 26

Hidrocloreto de ácido 4-(5H-Dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacético

Agulhas castanho pálido, pf. 162-165°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₂H₂₁NO₂ . HCl .1/2H₂O:

Calculado C, 70,11; H, 6,15; N, 3,72.

Encontrado C, 70,29; H, 6,23; N, 3,51.

Exemplo 27

Ácido 4-(5H-Dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)- α -metil-1-piperidinoacético.

Colunas castanho pálido, pf. 184-186°C (MeOH-Et₂O).

Análise para C₂₃H₂₃NO₂ . H₂O:

Calculado C, 76,01; H, 6,93; N, 3,85.

Encontrado C, 76,11; H, 7,03; N, 3,87.

Exemplo 28

Hidrocloreto de ácido 4-(5H-Dibenzo [a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinobutírico

Prismas amarelo pálido, p.f. 237-239°C (H₂O).

Análise para C₂₄H₂₅NO₂ . HCl .1/2 H₂O:

Calculado C, 71,19; H, 6,72; N, 3,46.

Encontrado C, 71,46; H, 6,82; N, 3,37.

Exemplo 29

Hidrocloreto de ácido 4-(5H-Dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalérico

Agulhas castanho pálido, p.f. 229-230°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₅H₂₇NO₂ . HCl:

Calculado C, 73,25; H, 6,88; N, 3,42.

Encontrado C, 73,25; H, 6,84; N, 3,30.

Exemplo 30

Hidrocloreto de ácido 4-(5H-Dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinocapróico

Prismas castanho pálido, p.f. 213-214°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₆H₂₉NO₂ . HCl:

Calculado C, 73,66; H, 7,13; N, 3,30.

Encontrado C, 73,37; H, 7,25; N, 3,26.

Exemplo 31

Hidrocloreto de ácido 4-(10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinoacético

Cristais incolores, p.f. 237,5-239°C(dec.) (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₂H₂₃NO₂ . HCl:

Calculado C, 71,44; H, 6,54; N, 3,79.

Encontrado C, 71,17; H, 6,81; N, 3,80.

Exemplo 32

Ácido 4-(10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropiônico

Agulhas incolores, p.f. 189-191°C (DMF-H₂O).

Análise para C₂₃H₂₅NO₂.5/2 H₂O:

Calculado C, 70,38; H, 7,70; N, 3,57.

Encontrado C, 70,70; H, 7,40; N, 3,63.

Exemplo 33

Hidrocloreto de ácido 4-(10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinovalérico

Agulhas incolores, p.f. 204-206°C (H₂O).

Análise para C₂₅H₂₉NO₂ . HCl .1/4 H₂O:

Calculado C, 72,10; H, 7,38; N, 3,36.

Encontrado C, 72,20; H, 7,19; N, 3,33.

Exemplo 34

Ácido 2-[4-(10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno) piperidino]-etoxiacético

Agulhas incolores, p.f. 167,5-169°C (H₂O).
Espectro de massa m/z: 377 (M⁺).
Espectro de IV γ (KBr) cm⁻¹: 1590 (COO⁻)
Espectro de RMN δ (DMSO-d₆) ppm: 2,24-3,04(12H,m)3,14-
-3,56(2H,m),3,65(2H,t,J=5.5Hz),3,89(2H,s),6,96-7,28(8H,m).

Exemplo 35

Hidrocloreto do ácido 4-(Dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinobutírico

Agulhas incolores, p.f. 244-245°C (H₂O).
Análise para C₂₃H₂₅NO₃. HCl:
Calculado C, 69,08; H, 6,55; N, 3,50.
Encontrado C, 69,09; H, 6,50; N, 3,42.

Exemplo 36

Hidrocloreto de ácido 2-[4-(Dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)piperidino]etoxiacético

Cristais amarelo pálido, p.f.223-224°C (MeOH-Me₂CO).
Análise para C₂₃H₂₅NO₄. HCl:
Calculado C, 66,42; H, 6,30; N, 3,37.
Encontrado C, 66,25; H, 6,30; N, 3,41

Exemplo 37

Hidrocloreto de ácido 4-(10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-piperidinocapróico

Agulhas incolores, p.f. 215-219°C (EtOH).
Análise para C₂₆H₃₁NO₂. HCl:
Calculado C, 73,31; H, 7,57; N, 3,29.
Encontrado C, 73,32; H, 7,70; N, 3,38.

Exemplo 38

Ácido 4-(Dibenz[b,e]loxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinoacético



Cristais incolores, p.f. 132-135°C (H₂O).

Análise para C₂₁H₂₁NO₃.2H₂O:

Calculado C, 67,91; H, 6,78; N, 3,77.

Encontrado C, 67,76; H, 6,58; N, 3,68.

Exemplo 39

Hidrocloreto de ácido 4-(Dibenz[b,e]loxopin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinocapróico

Cristais incolores, p.f. 228-231°C (EtOH-Et₂O).

Análise para C₂₅H₂₉NO₃. HCl:

Calculado C, 70,16; H, 7,07; N, 3,27.

Encontrado C, 70,12; H, 7,15; N, 3,26.

Exemplo 40

Ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinopropiônico

Manteve-se ao refluxo, durante 1 h, uma mistura de 146 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidina, 733,0 g de acrilato de etilo e 500 ml de metanol e, então, adicionaram-se à mistura reaccional 675 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio ZN. Manteve-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h e concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo e ajustou-se a pH 4 com ácido clorídrico. Recolheu-se o precipitado por filtração para dar 200 g de cristais incolores, que se recrystalizaram a partir duma mistura de água e N,N-dimetilformamida para dar 198 g de cristais incolores. Identificou-se este composto por comparação do seu pf, espectro de IV e espectro de RMN com os do composto do exemplo 21.

Exemplo 41

Prepararam-se comprimidos de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual utilizando os seguintes constituintes:



-31-

Composto do presente invento	10 mg
Lactose	q.s.
Amido de milho	34 mg
Estearato de magnésio	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	8 mg
Polietilenoglicol 6000	0,5 mg
Óxido de titânio	0,5 mg

120 mg

Exemplo 42

Prepararam-se cápsulas de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual, utilizando os seguintes constituintes:

Composto do presente invento	10 mg
Lactose	q.s.
Carboximetilcelulose de cálcio	15 mg
Hidroxipropilcelulose	2 mg
Estearato de magnésio	2 mg

100 mg

Exemplo 43

Prepararam-se pós de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual, utilizando os seguintes constituintes:

Composto do presente invento	20 mg
Lactose	q.s.
D-Manitol	500 mg
Hidroxipropilcelulose	5 mg
Talco	2 mg

1000 mg



Exemplo 44

Prepararam-se injeções de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual, utilizando os seguintes constituintes:

Composto do presente invento	1 mg
Glucose	50 mg
Ácido clorídrico	q.s.
Água destilada para injeção	q.s.

2 ml

Exemplo 45

Prepararam-se supositórios de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual, utilizando os seguintes constituintes:

Composto do presente invento	5 mg
Gordura pesada	1295 mg

1300 mg

Exemplo 46

Prepararam-se emplastros de uma preparação farmacêutica de acordo com o presente invento, da maneira usual, utilizando os seguintes constituintes:

Composto do presente invento	10 mg
Gelatina	1100 mg
Poli(alcool vinílico)	250 mg
Metilcelulose	100 mg
Glicerina	1500 mg

71 169

OP 90043-5



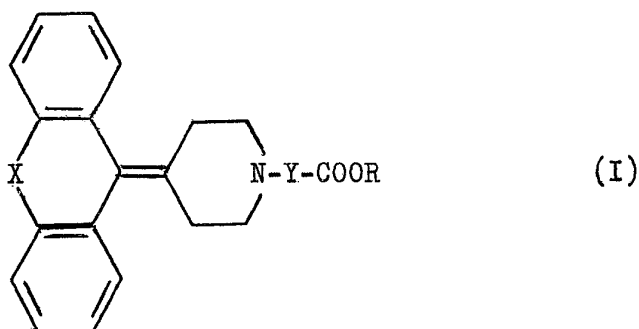
-33-

Caulino	850 mg
Poliacrilato de sódio	50 mg
Polibuteno	150 mg
Água purificada	990 mg

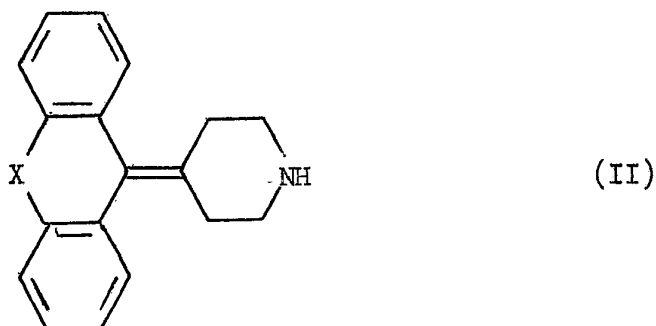
5000 mg

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo de preparação de um derivado de piperidina representado pela seguinte fórmula geral (I):



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; Y representa um grupo alquilenos contendo 1 a 5 átomos de carbono, o qual pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, ou Y representa um grupo $-\text{A-O-B}-$, no qual A e B são iguais ou diferentes e cada um representa, independentemente do outro, um grupo alquilenos contendo 1 a 3 átomos de carbono, o qual pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, e de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I), caracterizado por o dito processo compreender os passos de reacção de um derivado de piperidina representado pela seguinte fórmula geral (II):



na qual X é definido como anteriormente, com um composto representado por Z-Y-COOR (IIIa) ou $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}$ (IIIb), nas quais R e Y são definidos como anteriormente, e Z representa um átomo de halogénio, seguida pelo passo de hidrólise num solvente,

usando um ácido ou uma base, se necessário.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o dito passo da reacção ser realizado em presença de um solvente.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o dito passo da reacção ser realizado na ausência de solvente.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o dito passo da reacção ser realizado em presença de uma base como um agente desidro-halogenante.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o dito passo da reacção ser realizado na ausência de uma base como um agente desidro-halogenante.

6a. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por se preparar o ácido 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidina-propiónico e os seus sais farmacologimante aceitáveis.

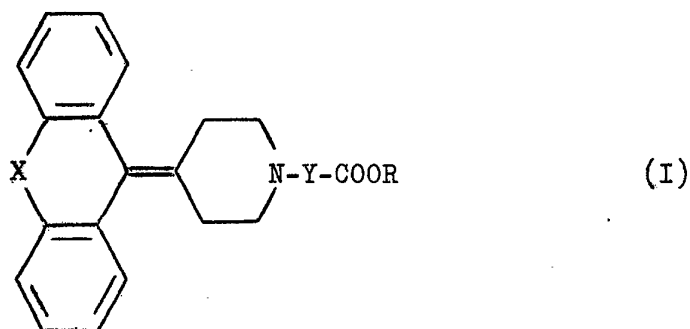
7a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por se preparar o ácido 2-[4-(5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)piperidino]etoxiacético e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

8a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por se preparar o ácido 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilideno)-1-piperidinapropiónico e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

9a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por se preparar o ácido 4-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)-1-piperidinaacético e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10a.- Processo de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por se preparar o ácido 2-[4-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno)piperidino]etoxiacético e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

11a. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença alérgica, caracterizado por compreender associar uma quantidade eficaz de um derivado de piperidina representando pela seguinte fórmula geral (I).



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; Y representa um grupo alquileno contendo 1 a 5 átomos de carbono, o qual pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior, ou Y representa um grupo $-\text{A}-\text{O}-\text{B}-$, no qual A e B são iguais ou diferentes e cada um representa, independentemente do outro, um grupo alquileno contendo 1 a 3 átomos de carbono, o qual pode ser opcionalmente substituído com um grupo alquilo inferior; e de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I), com um veículo ou revestimento farmacêuticamente aceitável.

Lisboa,

-4. JUL 1950

Por HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD

- O AGENTE OFICIAL -