

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.424

REQUERENTE: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., norte-americana, com sede em 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novas piperidinas substituídas e de composições farmacêuticas que as contêm"

INVENTORES: James Ray McCarthy,
Charlotte Louise Barney,
Marion W. Wannamaker,

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

U.S.A., 24 de Julho de 1990, sob o N.º.: 557,855

4.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS PIPERIDINAS
SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um grupo de compostos que são novas piperidinas substituídas e que actuam como inibidores da síntese do colesterol nos mamíferos e nos fungos.

Antecedentes da invenção

As doenças vasculares, devido aos seus efeitos sobre o cérebro, coração, rim e extremidades e ainda outros órgãos vitais, são uma das causas principais de morbidez e mortalidade nos Estados Unidos e na maior parte dos países ocidentais. Neste sentido, muito se tem investigado sobre a arteriosclerose, aterosclerose e lipidemias, com referência particular ao colesterol. Em especial, há prova convincente de uma relação inversa entre o colesterol sérico elevado e a incidência da aterosclerose e suas sequelas. Tem havido grande interesse nos últimos anos na redução do colesterol sérico. Contudo, alguns estudos demonstraram que, mesmo com reduções radicais do colesterol na dieta, apenas se consegue uma modesta diminuição, de 10 a 15%, da colesterolemia. Assim, considera-se que as reduções maiores no colesterol



sérico requerem outras medidas terapêuticas incluindo a inibição fisiológica da síntese de colesterol no organismo.

A biossíntese enzimática do colesterol é um processo complexo que requer um conjunto de 25 passos de reacção.

O esquema pode ser dividido em três estádios: (1) a conversão do ácido acético em ácido meralónico; (2) a conversão do ácido meralónico em esqualeno; e (3) a conversão do esqualeno em colesterol. Nesta última fase da biossíntese do colesterol, o esqualeno é convertido em esqualeno-2,3-epóxido por oxidação uma reacção catalisada pelo esqualeno monooxigenase, também conhecida como esqualeno epoxidase. Em seguida, o esqualeno-2,3-epóxido cicliza-se para formar lanosterol, o primeiro esterol a ser formado.

A ciclização de 2,3-óxido-esqualeno em lanosterol é uma reacção fundamental na biossíntese do colesterol nos mamíferos. A reacção é catalisada pela enzima microssômica 2,3-óxido-esqualeno-lanosterol-ciclase. (consultar de um modo geral. Taylor, Frederick R., Kandutsch, Andrew A., Gayen, Apurba K., Nelson, James A., Nelson, Sharon S., Phirwa, seloka e Spencer, Thomas A., " 24, 25-Epoxysterol Metabolism in Cultured Mammalian Cells and Repression of 3-Hidroxy-3-methylglutaryl - CoA Reductase ", The Journal of Biological chemistry, 261 (1986) 15039 - 15044, aqui incorporado como referência).

Além disso, foi recentemente referido que certos compostos, tais como as alilaminas, actuam como inibidores potentes

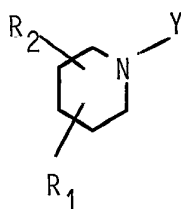
4.

da esqualeno epoxidase fúngica. As infecções fúngicas, (micoses), estão disseminadas por todo o mundo. Apenas algumas classes estruturais de compostos satisfazem correntemente as exigências da quimioterapia moderna para o seu tratamento e a investigação de novos tipos de substâncias activas tem importância terapêutica fundamental. (Consultar, na generalidade, Stutz, Anton, "Allylamine Derivatives-A New Class of Active Substances in Antifungal Chemotherapy ", Angew. Chem. int. Ed. Engl., 26 (1987) 320-328.

Como inibidores da esqualeno epoxidase nos animais, os compostos da presente invenção são aceites como úteis no tratamento de infecções fúngicas devido à inibição da síntese do colesterol.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral



(A)

Y representa um grupo de fórmula geral $-A-(Alq_1)-D-(Alq_2)-E-(Alq_3)-CH_3$ na qual A

4.

representa um grupo $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ou $-\overset{\text{CF}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ou

um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{NR}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ na qual R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} ; D e E representam, cada um, independentemente, uma ligação directa, um grupo $-\text{CH}_2-$ ou um grupo de fórmula geral-

$-\text{CH}_2-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ ou $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$ em que R'' e R''' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} , com a condição de E não representar um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$ ou $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$ quando D representa um desses grupos e de E não representar um grupo de fórmula geral

$-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ ou $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$ quando D representa um desses grupos; e de D e/ou E não representarem um grupo

de fórmula geral $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ ou $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$ quando A representa um grupo $-\text{CH}(\text{CF}_3)$;

(Alq₁), (Alq₂) e (Alq₃) representam, cada um, independentemente, um grupo alquileno de cadeia linear com zero a 5 átomos de carbono e comportando eventualmente 1 a 3 grupos metilo como substituinte(S); com a condição de (Alq₂) não ter zero átomos de carbono;

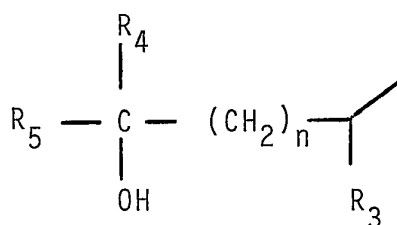
ou

(Alq₁), (Alq₂) e (Alq₃) representam, cada um, independentemente,

4.

um grupo alcenileno de cadeia linear com 2 a 6 átomos de carbono e 1 a 2 ligações duplas e comportando eventualmente 1 a 3 grupo(s) metilo como substituinte(s),

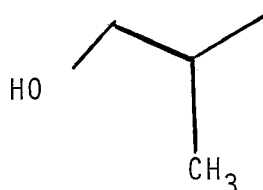
R_1 representa um grupo, que ocupa a posição 3 ou 4 do núcleo piperidínico de fórmula geral



na qual R_3 representa um grupo alquilo C_{1-3} , R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} e n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3; e

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil ou alquilo inferior C_{1-3}

Um aspecto preferido da presente invenção são os compostos em que R_1 representa um grupo de fórmula:





como aqui se utiliza:

- (a) o termo alquilenos refere-se a grupos metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno e hexileno;
- (b) o termo alcenileno refere-se a qualquer dos grupos alquilenos referidos antes contendo 1 ou 2 ligações duplas na sua cadeia; e
- (c) a designação alquilo inferior C_{1-3} refere-se a grupos metilo, etilo, propilo, e isopropilo;
- (d) a designação alquilo inferior C_{1-4} refere-se a grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo e tert-butilo.

Também, como se utiliza neste pedido de patente de invenção, o substituinte representado pelo símbolo R_2 pode estar em qualquer das posições 2 a 6 do núcleo de piperidina, excepto na posição ocupada pelo grupo representado pelo símbolo R_1 . No núcleo de piperidina podem existir até três desses substituintes quando o substituinte não é o átomo de hidrogénio.

Descrição pormenorizada da presente invenção

De um modo geral, os compostos da presente invenção preparam-se pelos métodos seguintes. A síntese de todos os produtos finais desta invenção inicia-se com a síntese do composto intermé-

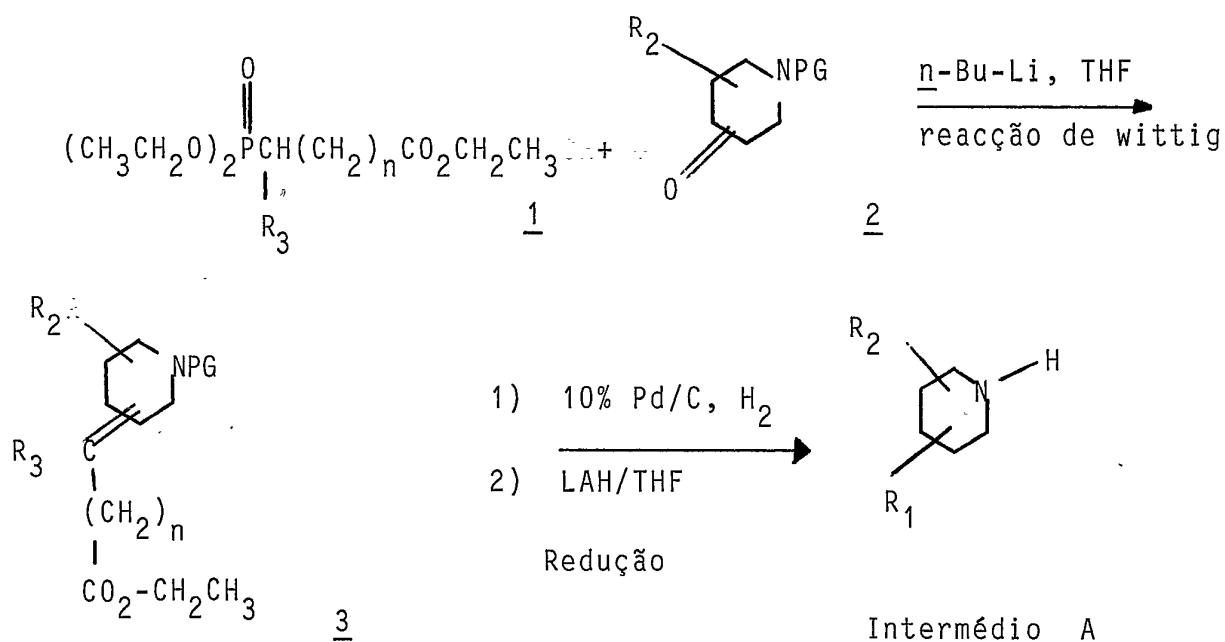
4.

dio A; tal como se descreve pormenorizadamente em seguida.

Preparação de compostos intermédios piperidinas 3- e 4-substituídas

O composto intermédio A, apresentado em seguida no Esquema Reaccional A, em que R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, pode preparar-se como se descreve.

Esquema Reaccional A





Primeiramente, realiza-se uma reacção de Wittig em que o alquil-fosfonato de fórmula geral 1, na qual n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3 e R_3 representa um grupo alquilo inferior C_{1-4} , reage com uma 3- ou 4- piperidinona 2 para formar um composto intermédio piperidina substituída 3. Os compostos 1 e 2 ou estão comercializados ou são preparados facilmente por técnicas convencionais.

A piperidina de fórmula geral 2 contém um grupo protector (PG) na posição do átomo de azoto. Os grupos protectores apropriados são conhecidos e incluem os grupos benzilo, benzi-loxi, *p*-metoxibenzilo, assim como outros grupos protectores, que não devem ser considerados como limitativos. O alquil-fosfonato de fórmula geral 1 é escolhido de tal forma que R_3 e n representem os grupos pretendidos para o produto final. Deve entender-se que embora o alquil-fosfonato representado pela fórmula geral 1, seja um éster trietílico, pode também utilizar-se outros ésteres alquílicos, tais como éster metílico, propílico ou isopropílico, por exemplo, o que não deve ser considerado como limitativo.

Dissolve-se o alquil-fosfonato de fórmula geral 1 num dissolvente aprótico anidro, tal como o tetra-hidrofurano, a que se adiciona uma solução de *n*-butil-lítio em hexano, ou outro agente básico semelhante, numa quantidade aproximadamente equimolar a uma temperatura baixa (-78°C). Adiciona-se, gota a gota, a piperidinona de fórmula geral 2 apropriada, em tetra-hidrofurano à

4.

mistura reaccional numa relação aproximadamente equimolar com o alquil-fosfonato de fórmula geral 1. A piperidinona 2 é escolhida de tal forma que a localização do oxigénio carbonílico seja a mesma que no produto final de substituição pretendido, isto é, na posição 3- ou 4-. Aquece-se a matéria reaccional até à temperatura ambiente e realizada a reacção, de preferência, sob atmosfera inerte, tal como a atmosfera de árgon. O composto intermédio de fórmula geral 3 pode separar-se da solução e purificar-se por técnicas convencionais. Por exemplo, pode diluir-se a mistura reaccional com uma solução saturada de cloreto de amónio, lavar-se com uma solução de hidróxido de sódio a 10%, secar-se sobre sulfato de magnésio e evaporar-se para obter um óleo não purificado. Pode purificar-se o óleo impuro por técnicas convencionais, tais como a cromatografia.

O composto purificado piperidina substituída de fórmula geral 3 é em seguida reduzido para o intermédio A em que R_1 tem o significado definido antes, em dois passos, como se segue. Esta redução consegue três resultados. A ligação dupla no carbono da piperidina é hidrogenada; o grupo éster terminal é reduzido para um grupo $-CH_2OH$; e o grupo protector é separado do átomo de azoto do núcleo de piperidina. O composto intermédio de fórmula geral 3 converte-se primeiramente no correspondente sal de adição de ácido, mediante tratamento com uma solução saturada de ácido clorídrico em metanol, por exemplo, seguido da renovação do dissolvente. A redução realiza-se por técnicas conhecidas.



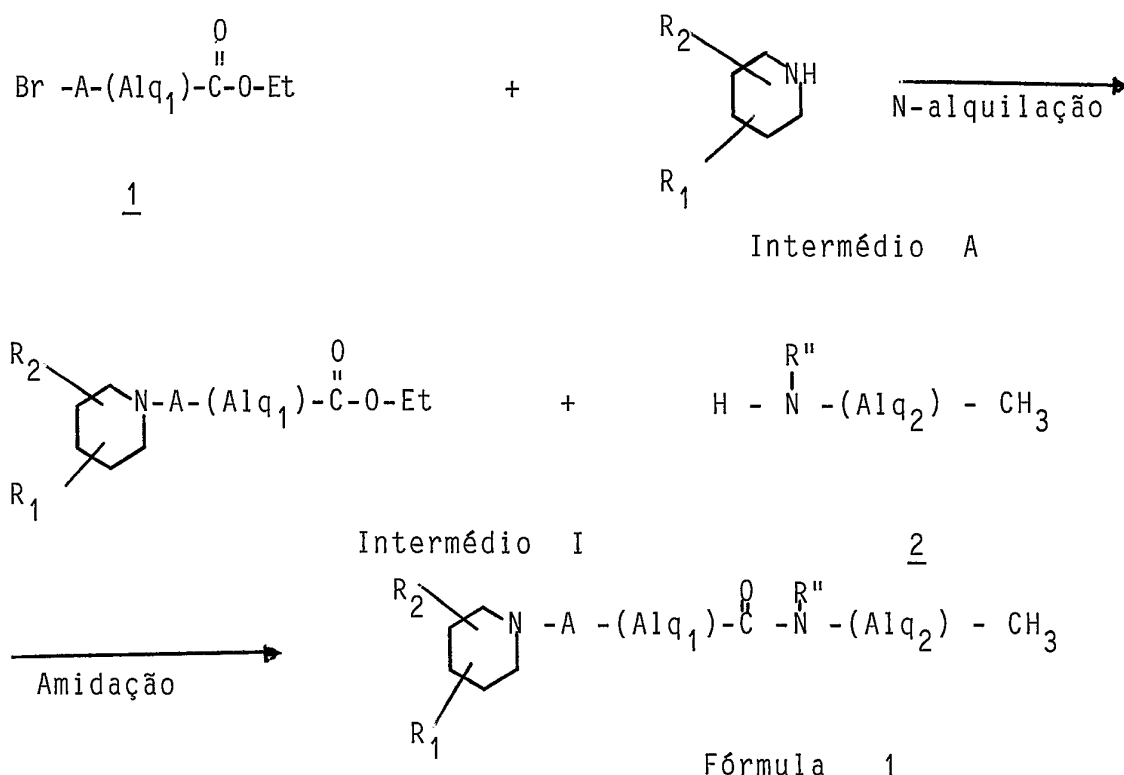
Por exemplo, o resíduo é dissolvido em etanol anidro e transferido para um recipiente de hidrogenação de Parr. Adiciona-se uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão (Pd/C) ao recipiente carregado com hidrogénio à pressão de $3,5 \text{ Kg/cm}^2$ (50 psi). Após agitação durante várias horas, filtra-se o catalisador através de Celite, por exemplo, e elimina-se o dissolvente sob vazio. Após a remoção do dissolvente, o resíduo é neutralizado com uma solução de hidróxido de sódio a 10%.

O produto resultante é extraído por técnicas conhecidas. Por exemplo, a fase aquosa é extraída com éter dietílico e os extractos são secos sobre sulfato de magnésio. A remoção do dissolvente sob vazio origina um óleo, que em seguida se dissolve em tetra-hidrofurano anidro e se trata com um excesso de hidreto de alumínio e lítio (LAH). A reacção é interrompida por meio de técnicas convencionais, tais como as descritas em Fieser & Fieser, vol. 1, pág. 584 e remove-se o dissolvente para se obter um óleo que se purifica por técnicas conhecidas. Por exemplo, o óleo pode purificar-se por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma solução de acetato de etilo a 25%/hexano, seguido de uma solução de metanol a 20%/clorofórmio. A concentração das fracções de metanol/clorofórmio dá o produto desejado, o composto intermédio de fórmula geral A.

4.

Esquema Reaccional I

Os compostos representados pela fórmula geral I podem preparar-se de acordo com o esquema reaccional seguinte:



A Fórmula geral I constitui uma representação da fórmula geral A na qual D representa um grupo $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{N} -$, A representa um grupo metileno ou $\overset{\text{CH}_3}{|} \text{CH} -$, (Alq_3) representa um radical alquilenos com zero átomos de carbono, (Alq_1) , (Alq_2) e R'' têm os significados definidos na fórmula geral A e E representa uma ligação directa.

O primeiro passo da reacção é a N-alquilação do composto intermédio piperidina de fórmula geral A por um éster bromoalquílico representado pela fórmula geral 1. Deve entender-se que a abreviatura Br neste exemplo é ao longo desta memória descritiva representa um átomo de bromo; contudo, pode também utilizar-se um éster cloroalquílico. O intermédio A comporta como substituintes radicais representados pelos símbolos R_1 e R_2 , tal como se definiu anteriormente. Pode utilizar-se outros ésteres diferentes dos ésteres etílicos (ET), tais como éster metílico, n-propílico ou isopropílico.

Os compostos iniciais apropriados são o éster bromoalquílico de fórmula geral 1 na qual A e (Alq_1) representam os grupos pretendidos para o produto final e o composto intermédio de fórmula geral A na qual R_1 e R_2 têm os significados pretendidos para o produto final, representado pela fórmula geral I. O composto 1 está comercializado ou prepara-se facilmente por técnicas convencionais.

A reacção de alquilação pode realizar-se por técnicas bem conhecidas. Habitualmente misturam-se o éster bromoalquílico 1 e o composto intermédio A numa relação molar de aproximadamente 1:2, em um dissolvente, tal como o benzeno, e aquece-se a mistura reaccional sob refluxo, sob atmosfera inerte, durante aproximadamente 16 horas. Alternativamente, o éster bromoalquílico 1, o intermédio de fórmula geral A e a trietilamina podem ser misturados em quantidades equimolares. O composto intermédio de fórmuu



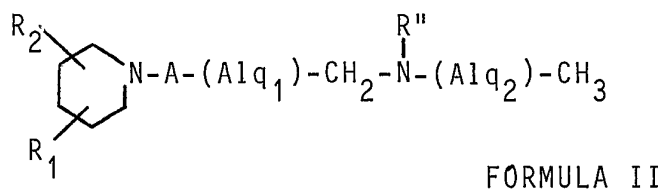
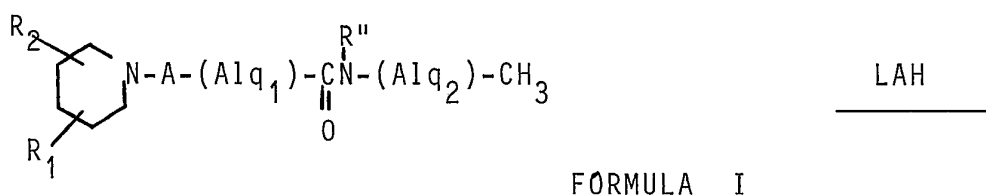
la geral I é recolhido em seguida da mistura reaccional e purificado por técnicas conhecidas. Por exemplo, concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e em seguida retoma-se com éter dietílico e filtra-se para se obter um composto intermédio I, tal como representado, o qual pode ser purificado por cromatografia rápida.

A fase seguinte do esquema reaccional é uma reacção de amidação entre o composto intermédio de fórmula geral I e uma amina substituída, de fórmula geral 2. Os compostos 2 ou estão comercializados ou preparam-se facilmente por processos convencionais. A amina 2 substituída é escolhida de forma a que R" e (Alq₂) tenham as mesmas definições que R" e Alq₂ no produto final representado pela fórmula geral I. Fazem-se contactar a amina 2 substituída e o composto intermédio de fórmula geral I numa relação molar de 1:1 até a 2:1, na presença de 2-hidroxipiridina e aquece-se a uma temperatura de cerca de 60°C durante várias horas. Verte-se a solução em água, extrai-se com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o produto final utilizando técnicas cromatográficas bem conhecidas tais como cromatografia rápida.

4.

Esquema Reaccional II

As amidas de fórmula geral I, preparadas como definido anteriormente, podem ser reduzidas para a amina correspondente, de fórmula geral II, de acordo com o esquema reaccional seguinte:



A fórmula geral II é uma representação da fórmula geral A na qual D representa um grupo de fórmula geral

$-\overset{\overset{R''}{|}}{CH_2}-N-$, A representa um grupo- CH_2- ou $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-$, E representa uma ligação directa, (Alq_3) representa um radical alquileo com zero átomos de carbono e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos na fórmula geral I.

Dissolve-se a amida preparada pelo método representado no Esquema Reaccional I em tetra-hidrofurano. Arrefece-se a solução até cerca de 10°C e adiciona-se-lhe um agente redutor, tal

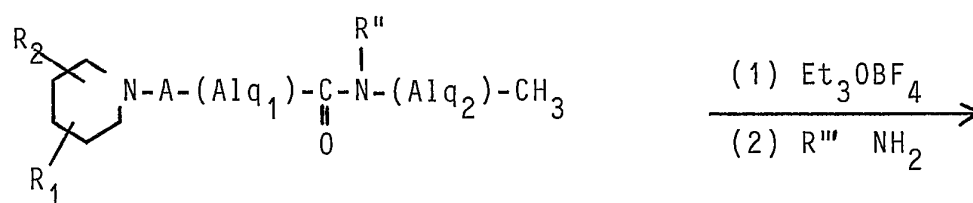
4.

como o hidreto de alumínio e lítio. Agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente, por exemplo, seguido de aquecimento da mistura reaccional sob refluxo.

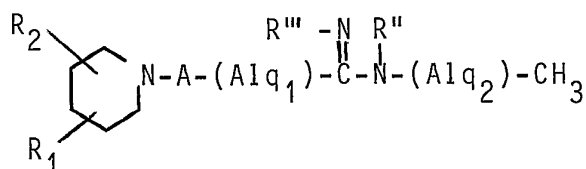
Em seguida, arrefece-se a solução até à temperatura ambiente, dilui-se por meio de técnicas habituais tais como as descritas por Fieser & Fieser, supra, e remove-se o dissolvente. Pode purificar-se o óleo resultante por técnicas convencionais. Pode-se dissolver-se o óleo resultante em éter dietílico, filtrar-se e tratar-se com ácido clorídrico anidro. Filtra-se o precipitado resultante e recristaliza-se em acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter um produto final de fórmula geral II.

Esquema Reaccional III

Alternativamente, a amida de fórmula geral I, preparada como descrita anteriormente, pode ser convertida na amidi-na correspondente, de fórmula geral III.



FORMULA I



FORMULA III

A fórmula geral III é uma representação de fórmula geral A na qual D representa um grupo de fórmula geral

$$\begin{array}{c} R'''-N \quad R'' \\ || \quad | \\ -C-N- \end{array}$$
 A representa um grupo $-CH_2-$ ou $-CH-$, (Alq_3) representa um grupo alquileo com zero átomos de carbono, E representa uma ligação directa e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral A.

Faz-se reagir a amida de fórmula geral I com tetrafluoroborato de trietiloxónio (Et_3OBF_4) seguido de adição de uma amina de fórmula geral $R'''-NH_2$. A amina é escolhida de forma a que R''' represente o mesmo grupo que se pretende que existe no produto final.

Dissolve-se em cloreto de metileno uma amida preparada de acordo com o Esquema Reaccional I e trata-se com uma quantidade aproximadamente equimolar de tetrafluoroborato de trietiloxónio e depois com um excesso de amina substituída pretendida.

Agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente, seguido de aquecimento sob refluxo.

Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, dilui-se com hidróxido de sódio aquoso, extrai-se com um dissolvente orgânico, seca-se sobre um agente de secagem, tal como, por exemplo, o sulfato de magnésio, e concentra-se sob pressão reduzida. O óleo resultante pode ser purificado

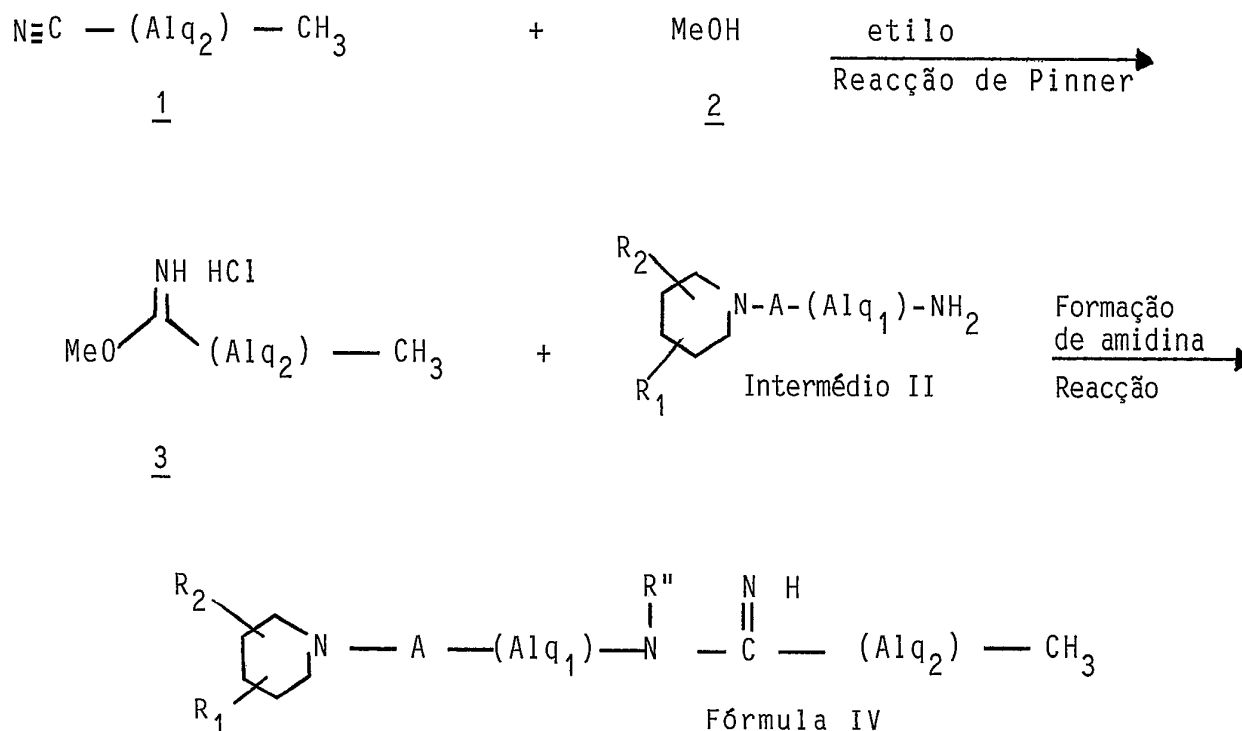
4.

por técnicas habituais. Pode dissolver-se o óleo resultante em éter dietílico, filtrar-se e tratar-se com ácido clorídrico anidro. Resulta um precipitado que se filtra e recristaliza em acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter um produto final de fórmula geral III.

Esquema Reaccional IV

Podem preparar-se amidinas de fórmula geral IV pelo esquema reaccional seguinte. A fórmula geral IV é uma representação de fórmula geral A na qual D representa um grupo de fórmula

geral $\begin{array}{c} \text{R}''\text{NH} \\ | \quad || \\ \text{-N-C-} \end{array}$, A representa um grupo -CH_2 ou $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{-CH-} \end{array}$, Alq_3 representa um grupo alquilo com zero átomos de carbono, E representa uma ligação directa e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral A.



O primeiro passo da sequência reaccional é a realização da reacção de Pinner que converte o alquilnitrilo de fórmula geral 1, na qual (Alq₂) têm a mesma definição que se pretende para o produto final, no éster imidato 3.

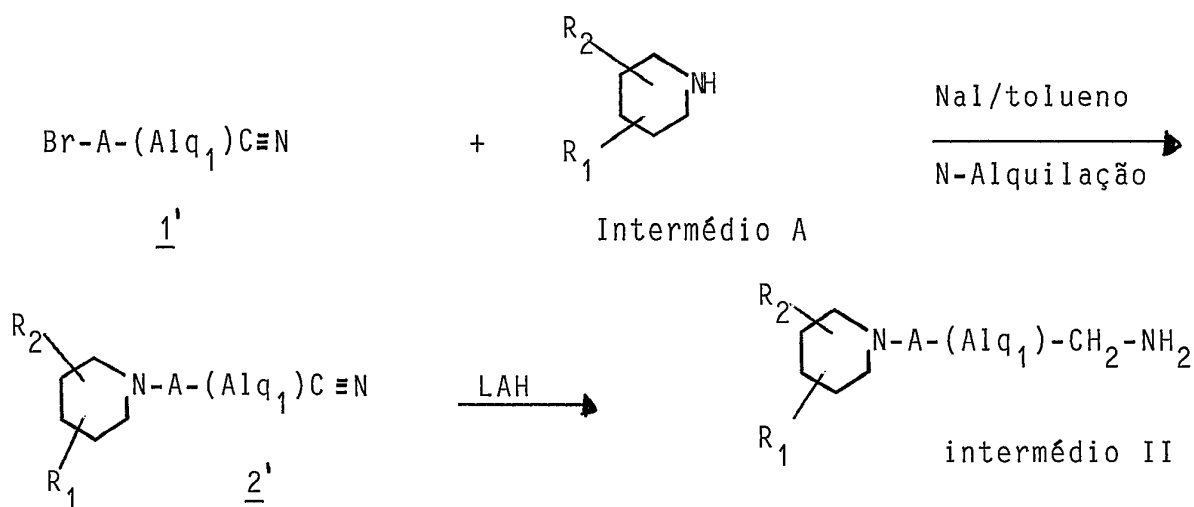
O composto 1 ou está comercializado ou pode ser facilmente preparado por técnicas usuais. Misturam-se o alquilnitrilo 1 e um álcool apropriado, tal como o metanol, 2 em quantidades aproximadamente equimolares, num dissolvente, tal como o éter dietílico, e arrefece-se até à temperatura de 0°C, em seguida satura-se com ácido clorídrico e, agita-se durante a noite a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente. Concentra-se o éster imidato 3 sob pressão reduzida, podendo purificar-se por

4.

técnicas conhecidas, tais como a trituração com éter dietílico, filtração e secagem ao ar. Em seguida, mistura-se o sal resultante com uma quantidade equimolar da alquilamina-piperidina N-substituída apropriada, representada pelo intermédio de fórmula geral II, numa reacção com formação de amidina.

Pode preparar-se o intermédio de fórmula geral II como segue:

Esquema Reaccional IV A



O intermédio de fórmula geral A é escolhido de forma a que R₁ e R₂ tenham os significados que se pretendem para o produto final e o composto bromoalquilciano de fórmula geral 1' é escolhido de forma a que A e (Alq₁) tenham os mesmos significados



que no produto final pretendido. O composto de fórmula geral 1' ou está comercializado ou pode ser preparado facilmente por técnicas bem conhecidas. Juntam-se os reagentes num dissolvente inerte, tal como o tolueno, com uma quantidade catalítica de iodeto de sódio e aquece-se sob refluxo. A alquilciano-piperidina de fórmula geral 2 é isolado por distribuição entre éter dietílico e hidrogeno carbonato de sódio.

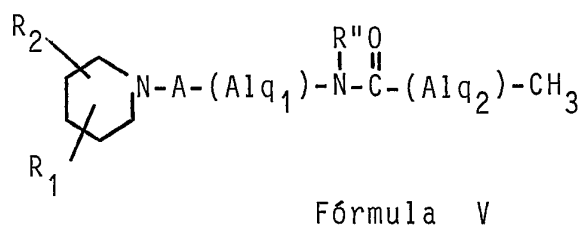
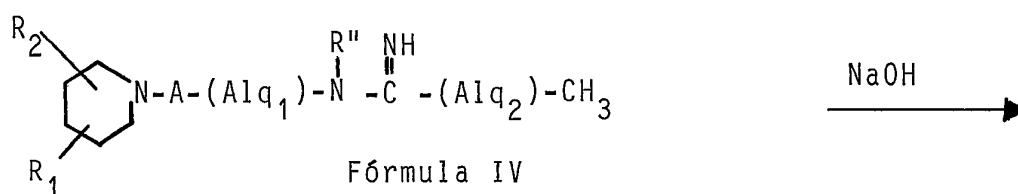
Em seguida, mistura-se a alquilciano-piperidina 2 gota a gota, com uma quantidade aproximadamente equimolar de hidreto de alumínio e lítio, em pó, dissolvido em tetra-hidrofurano. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite, diluiu-se com água e hidróxido de sódio, filtra-se, lava-se, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida para se obter o composto intermédio de fórmula geral II.

Em seguida, mistura-se o composto intermédio de fórmula geral II e o cloridrato do éster imidato de fórmula geral 3, em quantidades aproximadamente equimolares e deixa-se permanecer durante a noite à temperatura ambiente. O produto final de fórmula geral IV pode purificar-se por técnicas convencionais, tais como a recristalização com acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter o produto final de fórmula geral IV.

4.

Esquema Reaccional V

A amidina referida anteriormente, de fórmula geral IV, preparada pelo processo descrito antes, pode ser hidrolisada por tratamento com hidróxido de sódio aquoso para formar uma amida de fórmula geral V.

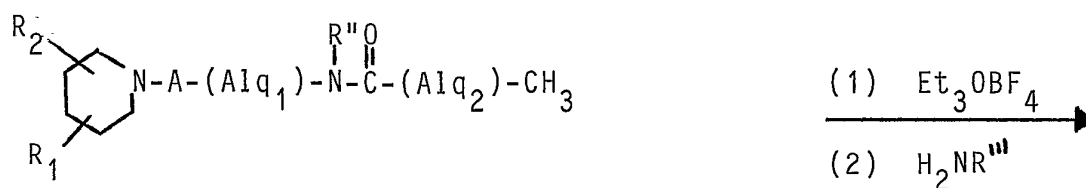


A fórmula geral V é uma representação de fórmula geral A na qual D representa um grupo de fórmula geral $\text{N}(\text{R}'')\text{C}(=\text{O})$, A representa um grupo $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, (Alq_3) representa um radical alquileo com zero átomos de carbono, E representa uma ligação directa e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral A. O produto final de fórmula geral V, sob a forma do seu cloridrato, pode recolher-se por filtração e secagem ao ar.

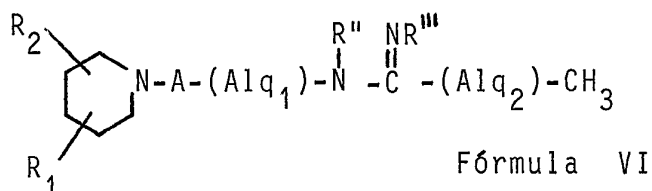
4.

Esquema Reaccional VI

A amida de fórmula geral V, preparada pelo processo descrito anteriormente, pode ser tratada com um agente de alquilação, tal como tetrafluoroborato de trietiloxônio, seguido da introdução de uma quantidade em excesso de uma amina substituída de fórmula geral H_2NR''' para se formar uma amidina substituída de fórmula geral VI.



Fórmula V



Fórmula VI

A fórmula geral VI corresponde à formula geral A na qual D representa um grupo de fórmula geral $\overset{R''}{N} \overset{R'''}{\parallel} C-$, A representa um grupo $-CH_2-$ ou $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-$, Alq_3 representa um radical alquilenos com zero átomos de carbono, E representa uma ligação directa e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral A. A amina de fórmula geral H_2NR''' é escolhi

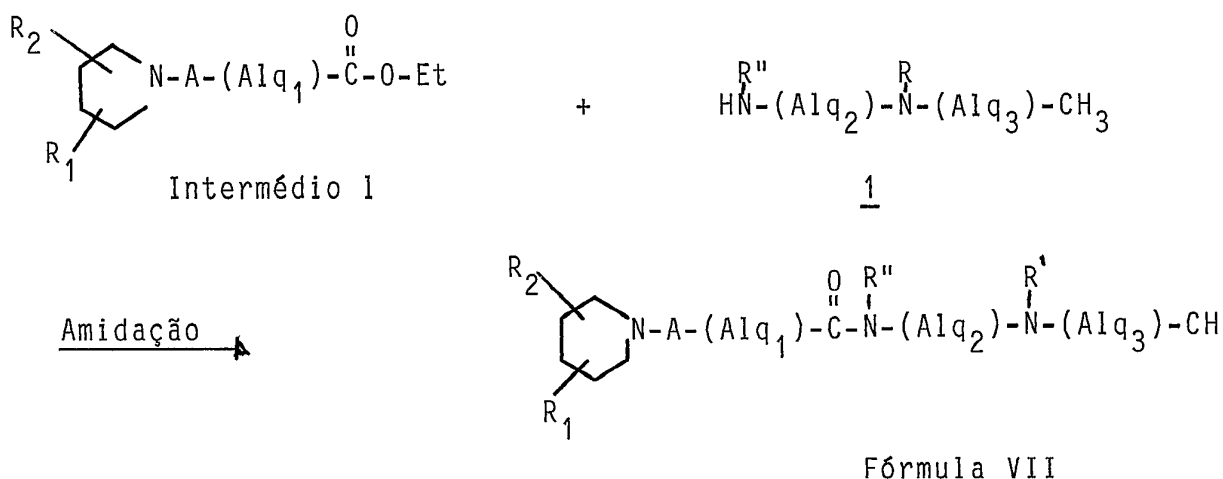
4.

da de forma a que o símbolo R''' tenha o significado que se preten
de para o produto final. O produto final de fórmula geral VI pode
ser purificado de acordo com técnicas bem conhecidas. O óleo re-
sultante pode ser dissolvido em éter dietílico, filtrado e tratado
com ácido clorídrico anidro. Resulta um precipitado que, filtrado
e recristalizado com acetato de etilo/álcool isopropílico, por
exemplo, dá o produto final de fórmula geral VI.

Além dos anteriormente referidos, podem preparar-
-se compostos complexos cuja cadeia lateral alquílica pode conter
um grupo amina e um grupo amida ou um grupo amina e um grupo amidii
na ou um grupo amida e um grupo amidina, pelos esquemas reaccionais
seguintes.

Esquema Reaccional VII

Os compostos de fórmula geral VII podem ser prepa-
rados de acordo com o Esquema Reaccional VII. A fórmula geral VII
representa uma fórmula geral I na qual A representa um grupo
-CH₂- ou -CH-^{CH₃}, D representa um grupo de fórmula geral $\begin{matrix} O & R'' \\ || & | \\ -C- & N- \end{matrix}$, E re-
presenta um grupo de fórmula geral $\begin{matrix} R' \\ | \\ -N- \end{matrix}$ e (Alq₁), (Alq₂), (Alq₃), R'',
R', R₁ e R₂ têm os significados definidos anteriormente para a
fórmula geral A.



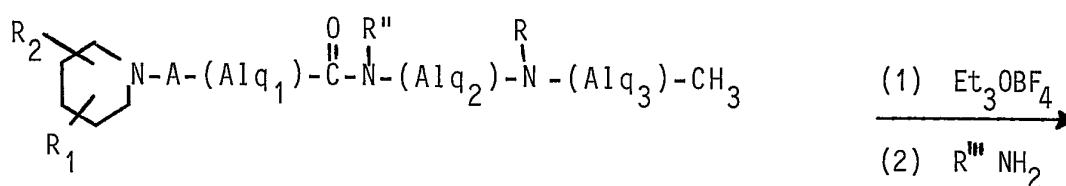
O composto intermédio de fórmula geral I ser preparado do modo descrito em pormenor anteriormente no Esquema Reac_cional I. Em seguida faz-se reagir o composto intermédio I com a diamina 1 em uma relação molar aproximadamente de 1:1 até 1:2 na presença de 2-hidroxipiridina. A diamina 1 está comercializada ou é facilmente preparada pelas técnicas habituais. A diamina 1 é escolhida de forma a que os grupos representados por R' , R'' , (Alq_2) e (Alq_3) tenham as definições que se pretendem para o produto final representado pela fórmula geral VII. Os reagentes são depois aquecidos a uma temperatura de cerca de $60^{\circ}C$.

Os compostos resultantes de fórmula geral VII podem ser extraídos e purificados por métodos convencionais. O óleo resultante pode ser dissolvido em éter dietílico, filtrado e tratado com ácido clorídrico anidro. Filtra-se o precipitado resultante e recristaliza-se em acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter o produto final de fórmula geral VII.

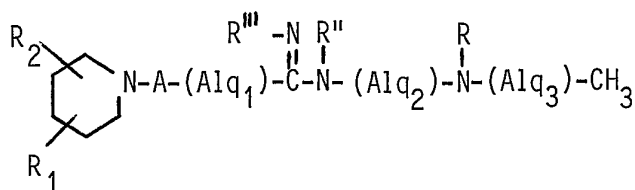


Esquema Reaccional VIII

O tratamento subsequente dos compostos de fórmula geral VII, preparados pelo método descrito anteriormente, com um agente de alquilação, tal como o tetrafluoroborato de trietiloxônio, seguido de introdução de uma quantidade em excesso de uma amina substituída de fórmula geral H_2NR''' dá os compostos de fórmula geral VIII.



Fórmula VII



Fórmula VIII

A fórmula geral VIII corresponde à fórmula geral

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH- \end{array}$$

A na qual A representa um grupo $-CH_2-$ ou $-CH-$, D representa um grupo de fórmula geral

$$\begin{array}{c} R''' - N - R'' \\ || \quad | \\ -C - N- \end{array}$$

E representa um grupo de fórmula geral $-N-$, e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R' , R'' , R_1 e R_2 têm os signii

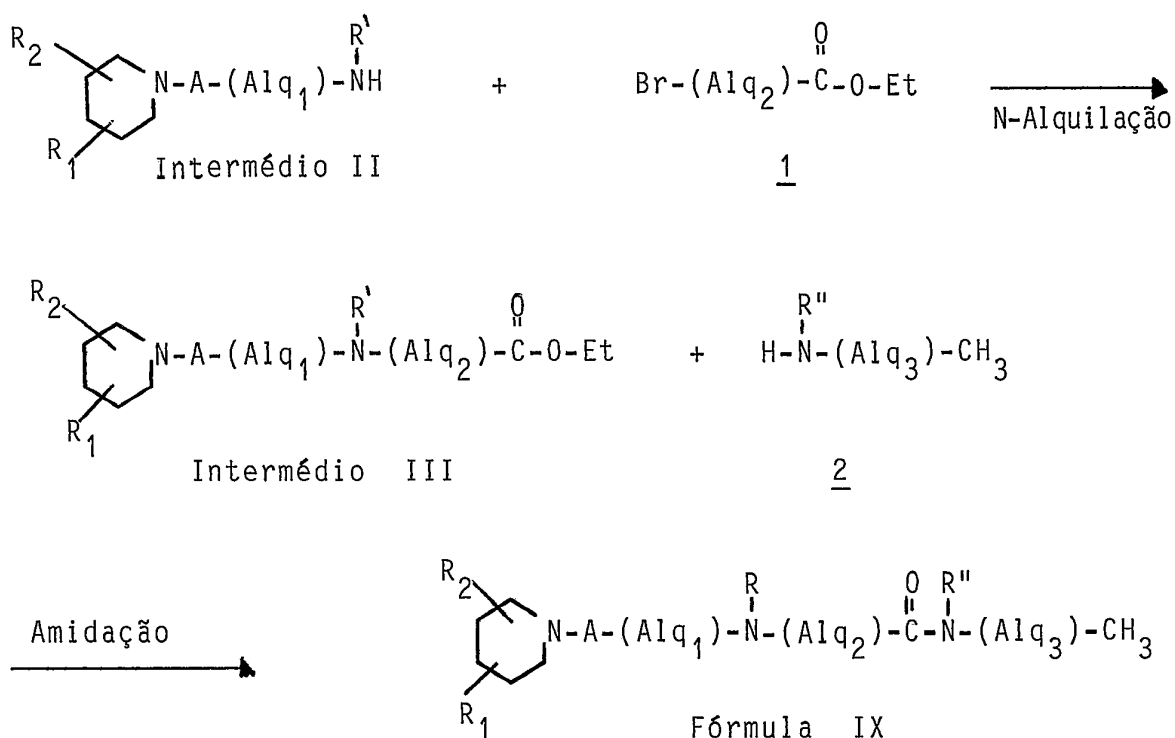


ficados definidos anteriormente para a fórmula geral A.

Escolhe-se a amina de fórmula geral H_2NR''' de forma a que o símbolo R''' represente os mesmos grupos que R''' deve representar no produto final. Dissolve-se uma amida, preparada de acordo com o Esquema Reaccional VII, em cloreto de metileno e trata-se com uma quantidade aproximadamente equimolar de tetrafluoroborato de trietiloxônio, seguida de uma quantidade em excesso da amina substituída apropriada. O produto final de fórmula geral VIII pode ser purificado pelas técnicas habituais. Agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente, seguido de aquecimento sob refluxo. Em seguida, arrefece-se a solução até à temperatura ambiente, dilui-se com hidróxido de sódio aquoso, extrai-se com um dissolvente orgânico, seca-se sobre um agente de secagem, tal como o sulfato de magnésio, e concentra-se sob pressão reduzida. O óleo resultante pode ser purificado por técnicas convencionais e, em seguida, dissolvido em éter dietílico, filtrado e tratado com ácido clorídrico anidro. Resulta um precipitado que se separa por filtração e se recristaliza em acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter o produto final de fórmula geral VII.

Esquema Reaccional IX

Os compostos de fórmula geral IX podem ser preparados pelo método seguinte. A fórmula geral IX é um aspecto particular da fórmula geral A na qual A representa um grupo $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, D representa um grupo de fórmula geral $-\text{N}(\text{R}')-$, E representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}'')-$ e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R' , R'' , R_1 e R_2 têm os significados definidos anteriormente para a fórmula geral A.



O primeiro passo do Esquema reaccional IX é a N-alquilação da piperidina N-substituída, representada pelo intermédio



de fórmula geral II (do Esquema Reaccional IV A), pelo éster bromoalquílico de fórmula geral 1. Os compostos iniciais apropriados são um éster bromoalquílico de fórmula geral 1 na qual (Alq₂) tem o mesmo significado que no produto final e uma piperidina substituída (intermédio II) na qual R¹, A e (Alq₁) têm os significados que se pretendem para o produto final. O éster bromoalquílico 1 está comercializado ou é facilmente preparado por técnicas conhecidas.

A reacção de alquilação pode ser efectuada utilizando técnicas convencionais. Habitualmente, misturam-se o éster bromoalquílico 1 e o intermédio II numa relação molar aproximadamente de 1:2, num dissolvente, tal como o benzeno e a mistura reaccional é submetida a aquecimento sob refluxo, sob atmosfera inerte, durante várias horas. Alternativamente podem misturar-se o éster bromoalquílico 1, o intermédio II e a trietilamina em quantidades equimolares. O intermédio III é recuperado da mistura reaccional e purificado por técnicas conhecidas. Por exemplo, concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e em seguida retoma-se com éter dietílico e filtra-se para obter o intermédio III, como representado.

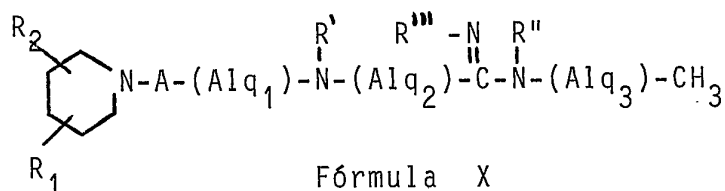
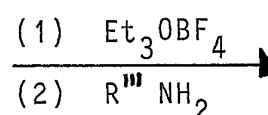
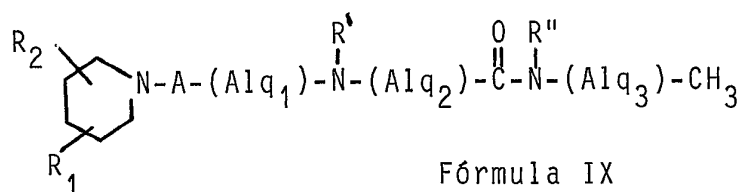
O passo seguinte do esquema reaccional é uma reacção de amidação entre o intermédio III e uma amina substituída representada pela fórmula geral 2. A amina substituída 2 é escolhida de forma a que os símbolos R^{II} e (Alq₃) tenham os significados



que se pretendem para o produto final de fórmula geral IX. A amina substituída 2 ou está comercializada ou prepara-se facilmente por técnicas conhecidas. Fazem-se reagir a amina substituída 2 e o intermédio III numa relação molar de aproximadamente 1:1 a 2:1, na presença de 2-hidroxipiridina e aquece-se à temperatura de 60°C durante várias horas. O produto resultante pode ser extraído e purificado por técnicas conhecidas. Verte-se a solução em água, extrai-se com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. O produto final é depois purificado utilizando técnicas cromatográficas conhecidas, tais como a cromatografia rápida.

Esquema Reaccional X

Os compostos de fórmula geral IX, preparados de acordo com métodos descritos anteriormente, podem converter-se nas amidinas correspondentes mediante reacção com tetrafluoroborato de trietiloxónio e depois com uma amina de fórmula geral $R'''-NH_2$ para se obter um composto de fórmula geral X.



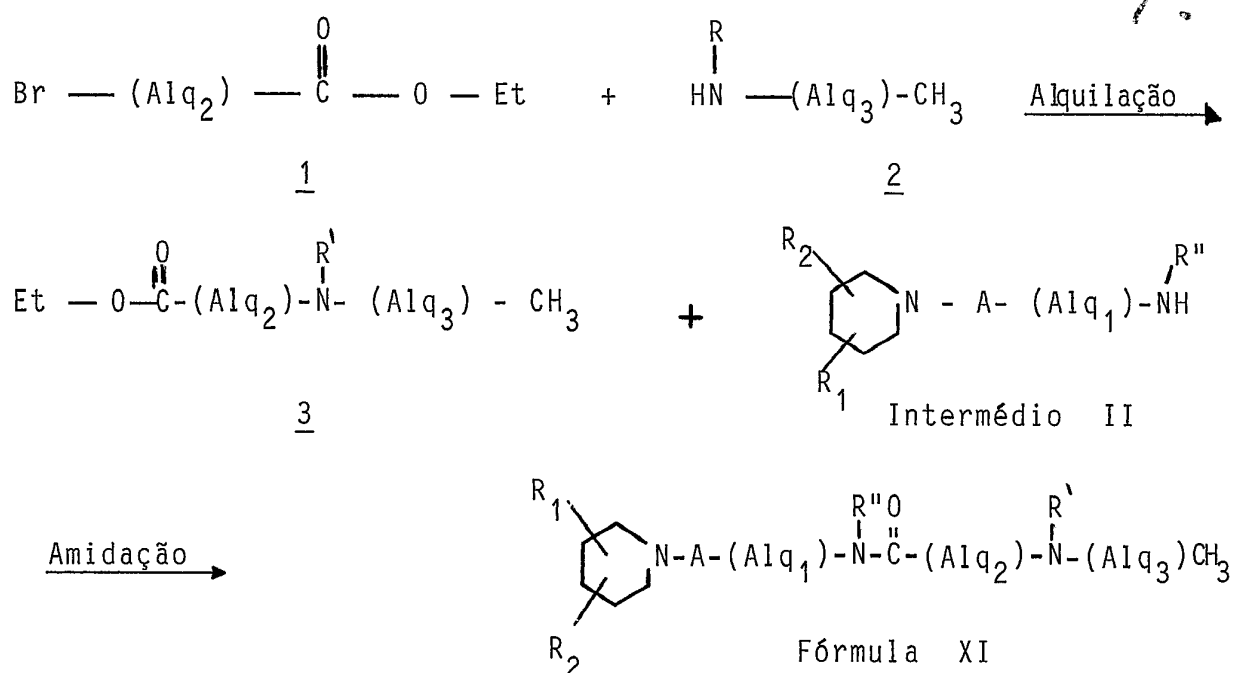
4.

A fórmula geral X corresponde à fórmula geral A na qual A representa um grupo $-\text{CH}_2$ ou $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$, D representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$, E representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$, e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R' , R'' , R''' , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes para a fórmula geral A. A amina é escolhida de forma a que o símbolo R'' tenha o significado definido para R''' no produto final. Dissolve-se uma amida, preparada de acordo com o Esquema Reaccional IX, em cloreto de metileno e trata-se com uma quantidade aproximadamente equimolar de tetrafluoroborato de trietiloxônio, seguido por um excesso da amina substituída apropriada. O produto final, de fórmula geral X, pode ser purificado por meio de técnicas conhecidas.

Analogamente, podem preparar-se outros compostos complexos, de acordo com a presente invenção pelos métodos seguintes.

Esquema Reaccional XI

Os compostos de fórmula geral XI podem ser preparados pelo procedimento representado no Esquema Reaccional XI. A fórmula geral XI corresponde à fórmula geral A na qual A representa um grupo $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ou $-\text{CH}_2$, D representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$, E representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\text{R}'''}{\underset{|}{\text{N}}}-$ e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R' , R'' , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes para a fórmula geral A.



O primeiro passo da sequência reaccional é a N-alquilação de uma amina apropriadamente substituída de fórmula geral 2 com um éster bromoalquílico de fórmula geral 1. Os compostos iniciais apropriados são um éster bromoalquílico de fórmula geral 1, na qual (Alq_2) tem o significado pretendido para o produto final, e uma alquilamina substituída de fórmula geral 2 na qual R' e (Alq_3) têm os significados pretendidos para o produto final. Os compostos 1 e 2 estão comercializados ou podem preparar-se facilmente por técnicas conhecidas. A reacção de alquilação pode ser efectuada por técnicas conhecidas. Habitualmente, o éster bromoalquílico 1 e a amina substituída 2 são misturados numa relação molecular aproximada de 1 : 2, em um dissolvente, tal como o benzeno, e a mistura reaccional é aquecida sob refluxo, sob atmosfera inerte, durante várias horas. Alternativamente, o éster bromoalquílico 1, a alquilamina substituída 2 e a trietilamina podem ser misturados em quantidades equimolares. O éster de alquilamina 3 é depois recuperado



da mistura reaccional e purificado mediante aplicação de técnicas conhecidas. Por exemplo, concentra-se a mistura reaccional sob presção reduzida e em seguida retoma-se com éter dietílico e filtra-se para se obter o éster de alquilamina de fórmula geral 3, tal como se representa.

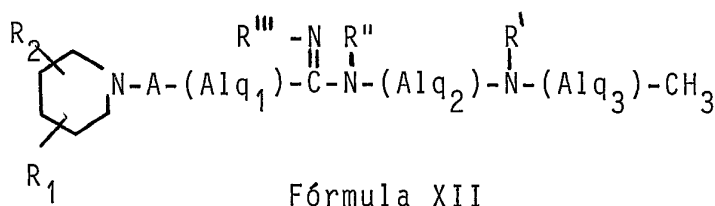
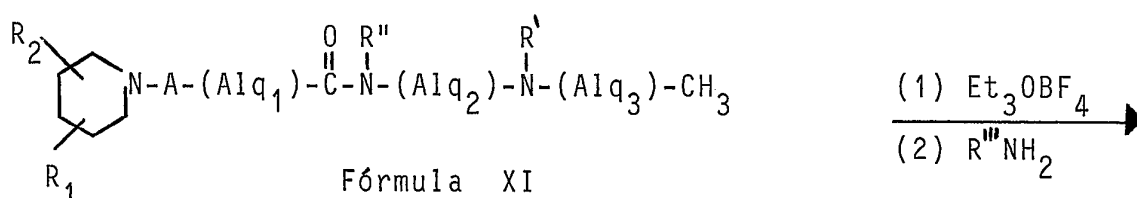
O passo seguinte do esquema reaccional é uma reacção de amidação entre o éster de alquilamina 3 e o intermédio II (do Esquema Reaccional IV A) é escolhido de forma a que R_1 , R_2 , R'' e (Alq_1) tenham os significados pretendidos para o produto final, representado pela fórmula geral XI. fazem-se reagir o intermédio II e o éster de alquilamina 3 numa relação molar de aproximadamente 1:1 até 2:1 , na presença de 2-hidroxipiridina e aquece-se à temperatura de 60°C durante cerca de 72 horas, para se obter um composto de fórmula geral XI.

O produto final pode em seguida extrair-se e purificar-se de acordo com métodos conhecidos. Verte-se a solução sobre água, extrai-se com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. O produto final é depois purificado mediante a aplicação de técnicas cromatográficas conhecidas, tais como a cromatografia rápida.

4.

Esquema Reaccional XII

Pode fazer-se reagir uma amida de fórmula geral XI, preparada de acordo com o método descrito anteriormente, com uma amina de fórmula geral H_2NR''' para obter um composto de fórmula geral XII.



A fórmula XII corresponde à fórmula geral A na qual D representa um grupo de fórmula geral $\overset{\text{R}'''}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{R}''}{\text{N}}-$, E representa um grupo de fórmula geral $\overset{\text{R}'}{\text{N}}-$, A representa um grupo $-\text{CH}_2-$ ou $-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$, (Alq_3) representa um grupo alquileo com zero átomos de carbono e (Alq_1) , (Alq_2) , R_1 , R_2 e R'' têm os significados definidos para a fórmula geral A.

Escolhe-se a amina de forma a que o símbolo R''' tenha os significados que se pretendem para o produto final. Dis-

solve-se uma amida, preparada de acordo com o processo descrito no Esquema Reaccional XI, em cloreto de metileno e trata-se com uma quantidade aproximadamente equimolar de tetrafluoroborato de trietiloxônio, seguido de um excesso da amina substituída apropriada. Habitualmente, agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente e depois aquece-se sob refluxo. Em seguida, arrefece-se a solução até à temperatura ambiente, dilui-se com hidróxido de sódio aquoso, seca-se sobre um agente de secagem, tal como o sulfato de magnésio, e concentra-se sob pressão reduzida.

O óleo obtido pode ser purificado por técnicas convencionais. Pode dissolver-se o óleo em éter dietílico, filtrar-se e tratar-se com ácido clorídrico anidro. Filtra-se o precipitado resultante e recristaliza-se em acetato de etilo/álcool, isopropílico para se obter o produto final de fórmula geral XII.

Os compostos de fórmulas gerais XIII e XIV podem ser preparados de acordo com os esquemas reacionais seguintes.

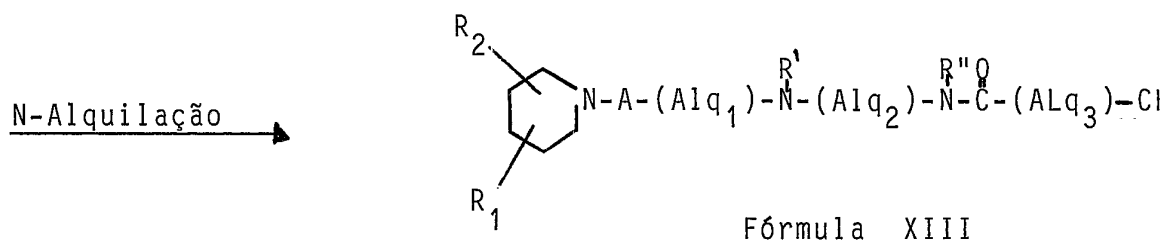
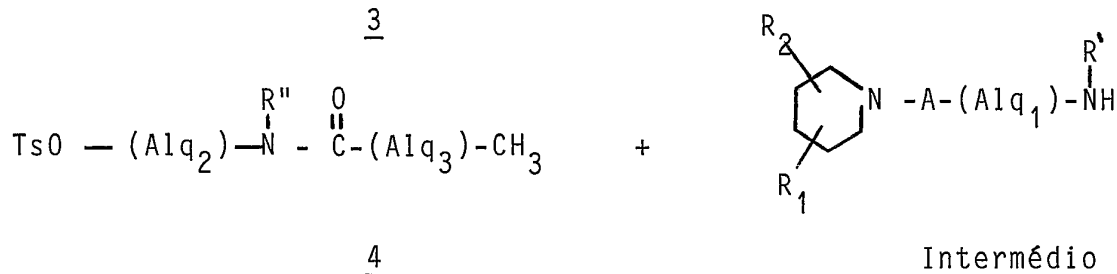
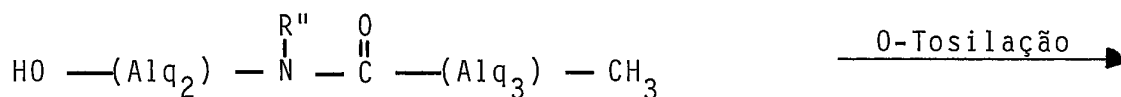
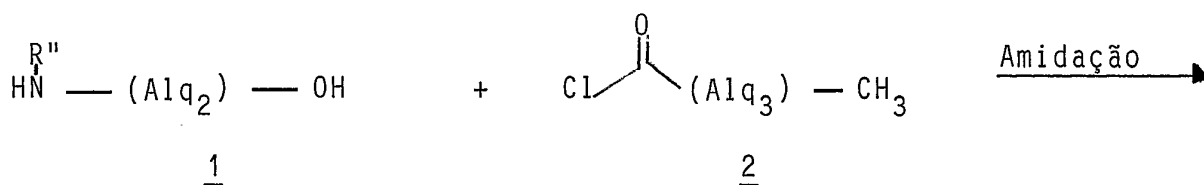
Esquema Reaccional XIII

Pode preparar-se um composto misto, amina e amida, de fórmula geral XIII, pelo método descrito a seguir. A fórmula geral XIII corresponde à fórmula geral A na qual A representa um



grupo $-\text{CH}_2-$ ou $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$, D representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-$,

E representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}''}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R' , R'' , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes para a fórmula geral A.



4.

O primeiro passo da reacção é a amidação do cloreto de ácido 2 com um aminoálcool 1. O cloreto de ácido 2 e o aminoálcool 1 são escolhidos de forma a que os símbolos R'' , (Alq_2) e (Alq_3) tenham os significados pretendidos para o produto final. Os compostos 1 e 2 estão comercializados ou preparam-se facilmente por técnicas bem conhecidas. Misturam-se os reagentes em quantidades aproximadamente equimolares na presença de um equivalente de trietilamina, em cloreto de metileno, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 10°C , sob atmosfera inerte. O produto resultante 3 é recuperado da mistura reaccional e purificado pelas técnicas habituais, tais como a cromatografia rápida.

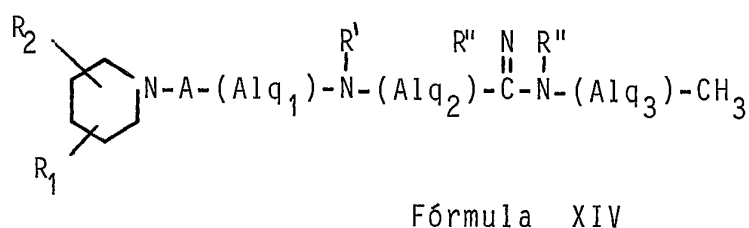
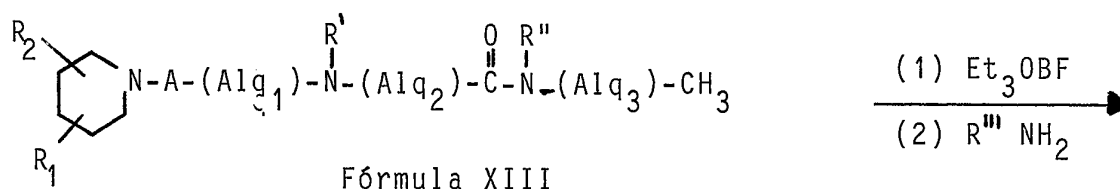
O segundo passo do esquema reaccional é a O-tosilação do álcool 3 para se obter um tosilato 4, mediante a aplicação de técnicas convencionais.

O terceiro passo do esquema reaccional é a N-alquilação do tosilato 4 pelo intermédio II do Esquema Reaccional IV A. O intermédio II é escolhido de forma a que os símbolos R_1 , R_2 , A, (Alq_1) e R' tenham os significados pretendidos para o produto final. Misturam-se os reagentes numa relação molar aproximadamente de 1 : 1 até 1 : 2, num dissolvente, tal como o benzeno, e aquece-se a mistura reaccional sob refluxo, sob atmosfera inerte, durante aproximadamente 16 horas. O produto resultante pode ser purificado por técnicas bem conhecidas. Pode dissolver-se o óleo obtido em éter dietílico, lavar-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio,

filtrar-se e tratar-se com ácido clorídrico anidro. Pode filtrar-se o precipitado resultante e recrystalizar-se em acetato de etilo/álcool isopropílico, por exemplo, para se obter o produto final de fórmula geral XIII, sob a forma de cloridrato.

Esquema Reaccional XIV

Pode fazer-se reagir um composto de fórmula geral XIII, definido e preparado do modo descrito anteriormente, com tetrafluoroborato de trietiloxônio e uma amina de fórmula geral H_2NR''' para obter um composto de fórmula geral XIV



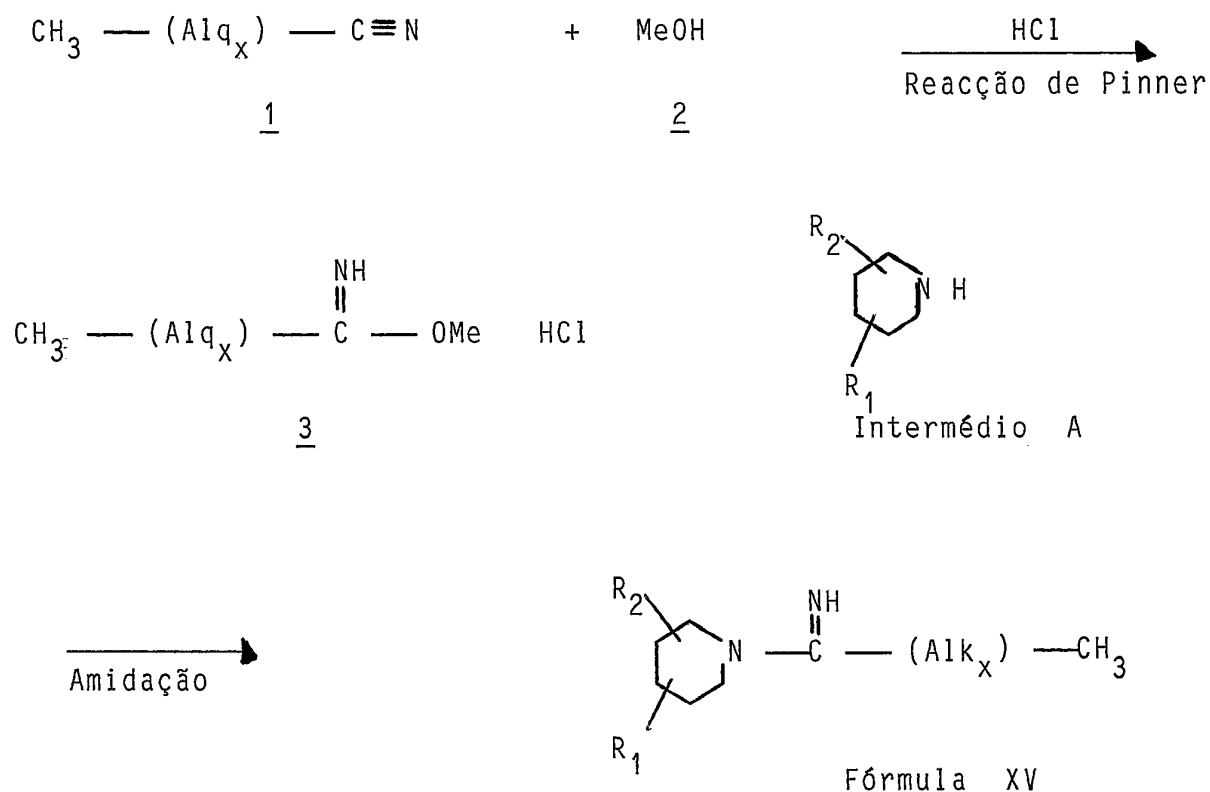
A fórmula geral XIV corresponde à fórmula geral A na qual A representa um grupo $-\text{CH}_2-$ ou $-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$, D representa um grupo de fórmula geral $-\overset{\text{R}'}{\text{N}}-$ e E representa um grupo de fórmula geral $\text{R}''' \overset{\text{R}''}{\underset{\text{R}'''}{\text{N}}} -$ e (Alq_1) , (Alq_2) , (Alq_3) , R_1 , R_2 , R^1 , R^2 e R''' têm os significados definidos antes. As aminas de fórmula geral $\text{H}_2\text{NR}'''$ são escolhidas de modo a que o símbolo R''' tenha os significados pretendidos para o produto final de fórmula geral XIV.

Dissolve-se em cloreto de metileno uma amida preparada de acordo com o Esquema Reaccional XIII e trata-se com uma quantidade aproximadamente equimolar de tetrafluoroborato de trietiloxônio seguido de uma quantidade em excesso da amina substituída apropriada. Agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente e depois aquece-se sob refluxo.

O produto resultante pode ser extraído e purificado mediante a aplicação de técnicas conhecidas. Em seguida, arrefece-se a solução até à temperatura ambiente, dilui-se com hidróxido de sódio, seca-se sobre um agente de secagem, tal como o sulfato de magnésio, e concentra-se sob pressão reduzida. Pode dissolver-se o óleo resultante em éter dietílico, filtrar-se e tratar-se com ácido clorídrico anidro. Pode filtrar-se o precipitado resultante e recrystalizar-se em acetato de etilo/álcool isopropílico para se obter um produto final de fórmula geral XIV.

Esquema Reaccional XV

Os compostos de fórmula geral XV podem ser preparados de acordo com o esquema reaccional seguinte. A fórmula geral XV corresponde à fórmula geral A na qual A representa um grupo NH
 -C- , D e E representam, cada um, uma ligação directa e (Alq_1) , (Alq_2) e (Alq_3) são representados pela fórmula geral (Alq_x) , na qual X representa um número inteiro de 1 a 18.



4.

O primeiro passo da sequência reaccional é a realização de uma reacção de Pinner entre um cianeto de alquilo 1 e um álcool apropriado, tal como o metanol, 2. O composto inicial apropriado é um cianeto de alquilo de fórmula geral 1 na qual Alq_x tem o significado definido para o produto final. Os compostos de fórmula geral 1 estão comercializados ou preparam-se facilmente a partir de compostos disponíveis mediante a aplicação de técnicas conhecidas.

A reacção de Pinner pode ser efectuada mediante técnicas conhecidas. Habitualmente, fazem-se contactar quantidades aproximadamente equimolares de um cianeto de alquilo 1 com um álcool apropriado 2 no seio de um dissolvente, tal como o éter dietílico. Misturam-se os reagentes e arrefece-se até uma temperatura de cerca de 0°C , seguido da introdução de um ácido, por exemplo ácido clorídrico até à saturação. Agita-se a mistura reaccional durante a noite.

O cloridrato do éster imidato 3 obtido através da reacção anteriormente referida pode ser recuperado da mistura reaccional e purificado mediante a aplicação de técnicas convencionais. Por exemplo, concentra-se sob pressão reduzida o precipitado resultante tritura-se com éter dietílico, filtra-se e seca-se ao ar para se obter o éster imidato 3 sob a forma de cloridrato.

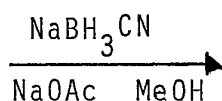
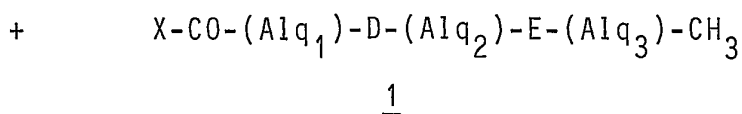
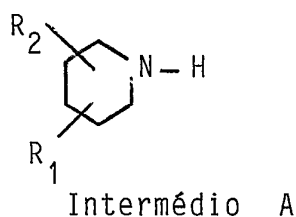
4.

O segundo passo do esquema reaccional é a realização de uma reacção de amidação. Mistura-se o composto obtido anteriormente com uma quantidade aproximadamente equimolar de um composto intermédio A, do Esquema Reaccional A, em metanol e deixa-se à temperatura ambiente durante a noite.

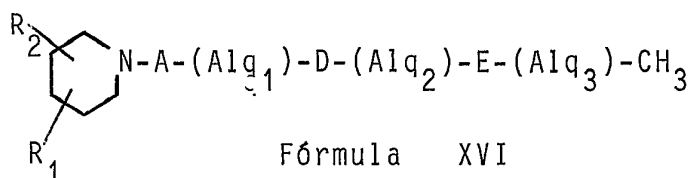
O produto final e pode ser separado purificado por técnicas convencionais. Por exemplo, concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, tritura-se com éter dietílico, separa-se o produto sólido resultante por filtração sob vazio, lava-se com éter dietílico e seca-se ao ar, obtendo-se o produto final de fórmula geral XV.

Esquema Reaccional XVI

Os compostos de fórmula geral XVI podem preparar-se de acordo com o método seguinte. A fórmula geral XVI corresponde à fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral -CHX, na qual X representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo e D e E representam, cada um, uma ligação directa.



aminação
redutiva



O intermédio A preparado do modo descrito pormenorizadamente antes no Esquema Reaccional A. O intermédio A é escolhido de forma a que os símbolos R_1 e R_2 tenham os significados pretendidos para o produto final. O aldeído ou cetona de fórmula geral 1 é escolhido de forma a que os símbolos X, (Alq₁), (Alq₂) e (Alq₃) tenham os significados definidos para o produto final. Os compostos de fórmula geral 1 estão comercializados ou preparam-se facilmente a partir de compostos disponíveis mediante a aplicação de técnicas conhecidas.

Trata-se o intermédio A com ácido clorídrico em metanol e elimina-se o dissolvente sob vazio. Mistura-se o cloridrato resultante com acetato de sódio numa relação de cerca de 1 : 2 conjuntamente com peneiros moleculares de 4 Å e uma quantidade aproximadamente equimolar do aldeído ou de cetona apropriados, de fórmula geral 1. Adiciona-se 1 mg de verde bromocresol em metanol anidro e aquece-se a mistura até próximo da temperatura de re-

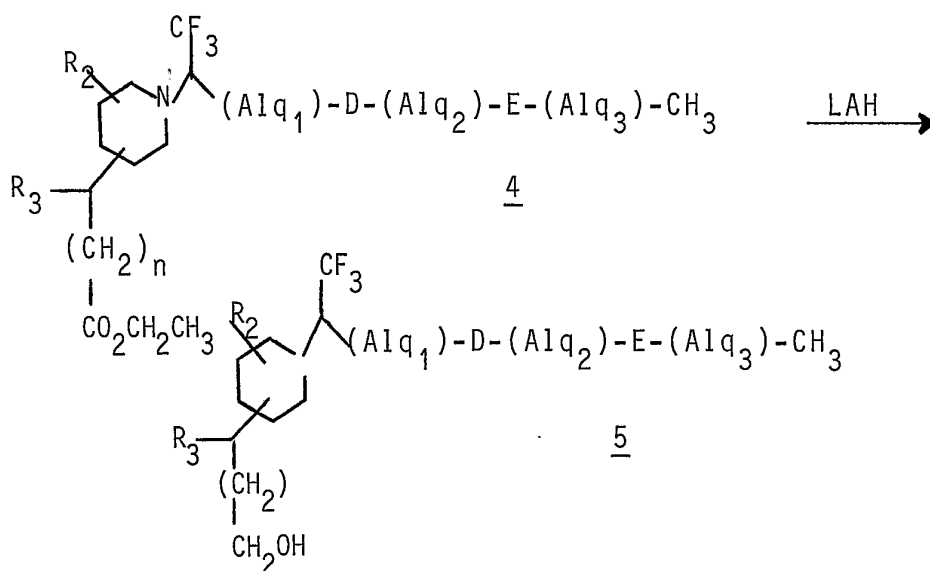
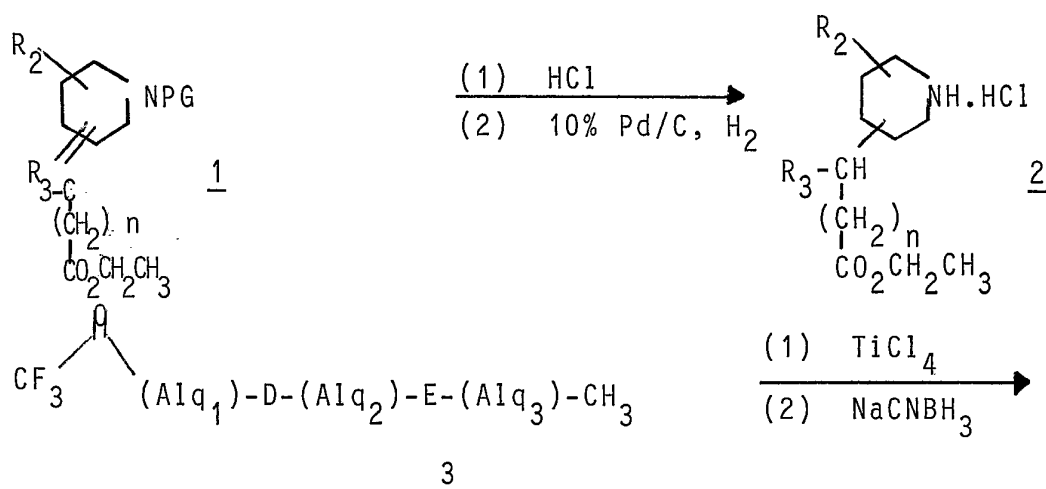
fluxo durante cerca de 1 hora e arrefece-se, seguindo-se a adição de cianoboro-hidreto de sódio numa relação de cerca de 2 : 1 com o intermédio A. Submeteu-se a solução resultante a refluxo até que uma cromatografia em camada fina (TLC) mostra que a reacção completou.

O produto pretendido, de fórmula geral XVI pode ser extraído e purificado de acordo com métodos conhecidos. Por exemplo, remove-se o dissolvente sob vazio, dilui-se o resíduo com hidróxido de sódio a 10%, extrai-se a fase aquosa com éter dietílico e secam-se os extractos sobre sulfato de magnésio. Pode purificar-se o produto por métodos cromatográficos convencionais.

Esquema Reaccional XVII

Os compostos de fórmula geral XVII podem ser preparados de acordo com o método seguinte. A fórmula geral XVII representa compostos de fórmula geral A na qual A representa um grupo $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ e R_1 , R_2 , R' , R'' , R''' , D, E, (Alq_1) , (Alq_2) e (Alq_3) têm os significados definidos antes para a fórmula geral A.

4.



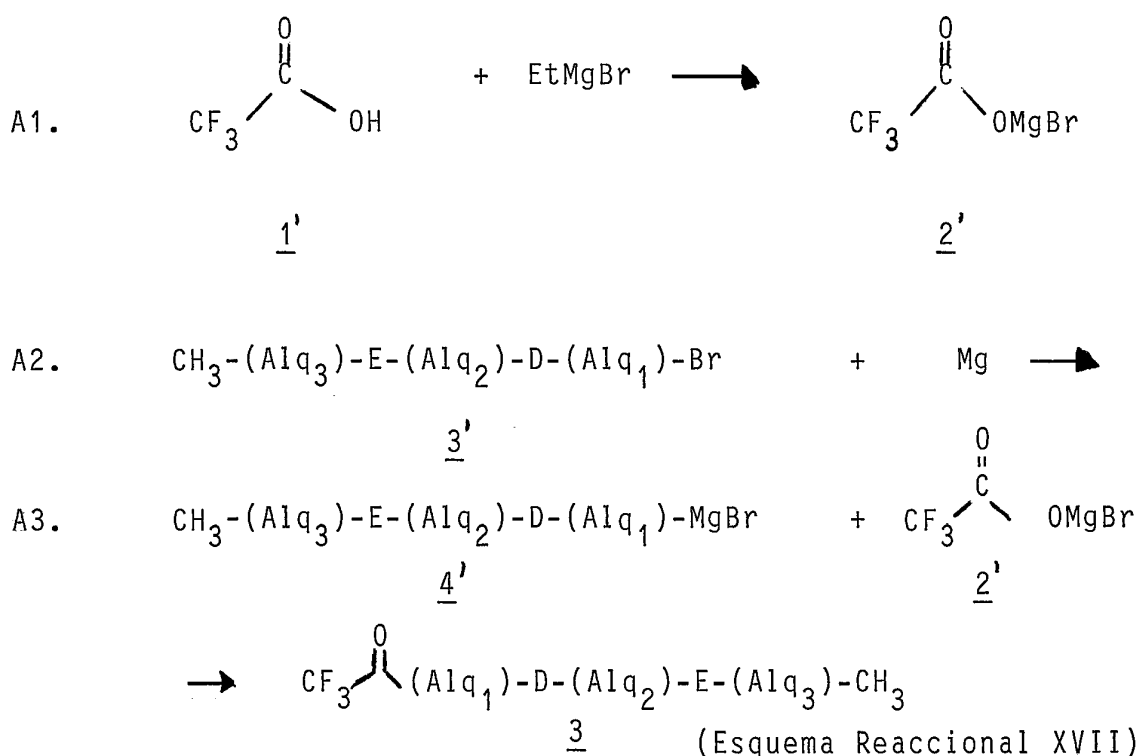
Começa-se por preparar, o propionato de piperidi-
 nilideno 3- ou 4-substituído de fórmula geral 1, do modo anterior-
 mente descrito em pormenor no Esquema Reaccional A (composto 3
 indicado anteriormente). Remove-se o grupo protector (PG) e re-
 duz-se a olefina primeiramente por tratamento da piperidina subs-
 tituída 1 com um ácido apropriado, tal como uma solução saturada
 de ácido clorídrico, e depois remove-se o dissolvente sob vazio.

4.

Dissolve-se o resíduo resultante em etanol anidro e transfere-se para um recipiente de hidrogenação. Adiciona-se uma quantidade catalítica de paládio a 10% sobre carvão e introduz-se no recipiente hidrogênio a uma pressão aproximada de 3,5 Kg/cm² (50 psi). Após agitação durante várias horas, filtra-se o catalisador através de Celite, por exemplo, e remove-se o dissolvente sob vazio para se obter o cloridrato de propionato de piperidinilo 3- ou 4-substituído de fórmula geral 2. Em seguida, faz-se reagir o cloridrato de propionato de piperidinilo 3- ou 4-substituído de fórmula geral 2 com trifluorometilcetona, tal como representado por 3.

A trifluorometilcetona 3 é preparada do modo descrito no Esquema Reaccional XVII A que se segue.

Esquema Reaccional XVII A



4.

No esquema reaccional XVII A, (Alq₁), (Alq₂), (Alq₃), D e E têm os significados definidos antes para a fórmula geral A, com a condição de D ou E não representarem grupos de fórmula geral

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}'' \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}''' \quad -\text{N} \quad \text{R}'' \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}''\text{O} \\ | \quad \parallel \\ -\text{N}-\text{C} \end{array} \quad \text{ou} \quad \begin{array}{c} \text{R}''' \quad -\text{N} \quad \text{R}'' \\ | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}- \end{array}$$

Primeiro, prepara-se o brometo de trifluoroacetato de magnésio 2' de acordo com o Esquema Reaccional XVII A1. A uma solução de ácido trifluoroacético 1', dissolvido em um dissolvente orgânico apropriado, tal como o éter dietílico anidro, adiciona-se uma quantidade aproximadamente equimolar de um reagente de Grignard, tal como o brometo de etil-magnésio (EtMgBr), em solução em éter dietílico anidro, a baixa temperatura (-5°C), sob uma atmosfera de azoto. Em seguida, deixa-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente.

Depois prepara-se o brometo de alquil-magnésio pretendido 4' de acordo com o Esquema Reaccional XVII A2. Escolhe-se o brometo de alquilo apropriado 3', de tal forma que (Alq₁), (Alq₂), (Alq₃), D e E tenham os significados definidos para o produto final de fórmula geral 4'. O brometo de alquilo 3' ou é um produto conhecido ou pode ser preparado por métodos geralmente conhecidos. Adiciona-se o brometo de alquilo 3' em solução em éter dietílico anidro a magnésio em éter dietílico anidro (quantidades equimolares de brometo de alquilo 3' e de magnésio). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente até dissolução do magnésio.

Ao recipiente que contém o brometo de trifluoroacetato de magnésio 2¹ adiciona-se brometo de alquil-magnésio 4¹ em quantidades aproximadamente equimolares a uma temperatura baixa (-5°C), sob uma atmosfera de azoto. Agita-se a mistura reaccional durante cerca de 1 hora à temperatura ambiente, submete-se a refluxo durante várias horas, arrefece-se até cerca de 0°C e, em seguida, hidrolisa-se mediante a adição, gota a gota, de ácido clorídrico 5N, por exemplo. Em seguida separam-se as fases, extraí-se a fase aquosa com acetato de etilo, reúnem-se os extractos orgânicos e lava-se com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio arrefecido e seca-se. A evaporação dá um óleo que se pode purificar por destilação para se obter a trifluorometilalquilcetona 3 de acordo com o Esquema Reaccional XVII A.

Em seguida, misturam-se a trifluorometilalquilcetona 3 e a piperidina substituída 2 em quantidades aproximadamente equimolares, na presença de um excesso de trietilamina e cloreto de metileno anidro, a uma temperatura de cerca de 10°C , sob atmosfera de azoto. Adiciona-se, gota a gota, tetracloreto de titânio durante cerca de 10 minutos numa quantidade molar aproximadamente metade da quantidade molar de trifluorometilalquilcetona 3. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas, em seguida dilui-se cuidadosamente com uma solução metanólica de um excesso de cianoboro-hidreto de sódio. Acidifica-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 5N e, em seguida,

alcaliniza-se com hidróxido de sódio 5N, por exemplo. Extraí-se o produto pretendido com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se, obtendo-se um éster de trifluorometilalquil-piperidina substituído de fórmula geral 4.

Finalmente, reduz-se o éster de trifluorometilalquil-piperidina substituído 4 com formação do álcool correspondente de fórmula geral 5. A uma solução arrefecida com gelo do éster de trifluorometilalquil-piperidina substituído 4 em tetra-hidrofurano anidro, adiciona-se um excesso de hidreto de diisopropilalumínio em tolueno. Agita-se a mistura resultante durante aproximadamente 1 hora e dilui-se cuidadosamente com metanol à temperatura de 0° C. Dilui-se depois a solução com éter dietílico e lava-se com hidróxido de sódio a 10%. Filtra-se a emulsão resultante filtra-se através de Celite, separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e elimina-se o dissolvente sob vazio obtendo-se o produto de fórmula geral 5.

Como exemplos de compostos da presente invenção referem-se os seguintes:

1. 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-(3-metilbutil)-1-piperidinobutanamida.

2. β -metil-1-[4-(3-metilbutil)-amino]butil-4-piperidino-etanol.

3. 1-(1-imino-4-metilpentil)- β -metil-4-piperidino-etanol.

4. N-butyl-4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-metil-1-piperidino-butanamida.

5. 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanonitrilo.

6. 1-(4-aminobutil)- β -metil-4-piperidinoetanol.

7. N-~~4~~-4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinil ~~7~~-butil ~~7~~-4-metilpentanimidamida.

8. 1-(1-iminooctil)- β -metil-4-piperidinoetanol.

9. 1-(1,5,9-trimetildecil)- β -metil-4-piperidinoetanol.

10. 2-~~1~~ 1-(trifluorometil)undecil-4-piperidinil ~~1~~-propanol.

São utilizados os ensaios seguintes para avaliar os compostos relativamente à sua capacidade para inibir a 2,3-óxidoesqualeno-lanosterolciclase ou epoxidase. Incubam-se microsso-mas, preparados por ultracentrifugação de homogeneizados de fíga-dos de rato, à temperatura de 37⁰ C durante 45 minutos na presença de 3H-esqualeno 60 μ M, NADPH 2,0 mM, FAD 0,01 mM e da fracção de sobrenadante de alta velocidade proveniente da preparação de micros-somas. Processam-se brancos, em que se omitiu NADPH, simultaneamen-te com os compostos em ensaio. Os compostos são ensaiados a concen-trações desde > 0,0 até 100,0 μ M.

Método 1

Após a incubação, saponificam-se as amostras, adiciona-se padrões a cada amostra e, em seguida, extraem-se os produtos da reacção com hexano. Secam-se os extractos de hexano e depois redissolvem-se em clorofórmio. Em seguida, separam-se os produtos da reacção contidos nos extractos por cromatografia em camada fina. Retiram-se as manchas que contêm os produtos da reacção das placas de cromatografia em camada fina e determina-se a sua radioactividade por meio de um contador de cintilação. Finalmente calcula-se a CI_{50} .

Método 2

Depois de se interromperem as reacções de incubação pela adição de uma mistura de clorofórmio/metanol, adicionam-se padrões, em seguida extraem-se os produtos da reacção e os padrões com clorofórmio. Secam-se os extractos clorofórmicos e dissolve-se o resíduo em tolueno/metanol. Separam-se os produtos da reacção e os padrões contidos no resíduo dissolvido por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Determina-se a radioactividade dos picos cromatográficos contendo os produtos da reacção por meio de um contador de cintilação ligado em série à coluna de HPLC. Calcula-se a CI_{50} com base na radioactividade dos controlos e das amostras.

4.

Composições farmacêuticas de inibidores de 2,3-óxido -
-esqualeno-lanosterol ciclase

Os compostos da presente invenção são utilizáveis tanto sob a forma de base livre como sob a forma de sais de adição de ácido. No entanto, os sais de adição de ácido são uma forma mais conveniente para utilizar e, na prática, utilizam-se as quantidades de sal correspondentes à utilização de base livre. Considera-se que a expressão "sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" se aplica a qualquer sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico, não tóxico, das bases dos compostos da presente invenção referidos anteriormente. Os ácidos inorgânicos representativos que formam sais apropriados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais ácidos metálicos, tais como mono-hidrogênio-ortofosfato de sódio e o hidrogênio-sulfato de potássio. Os ácidos orgânicos representativos que formam sais apropriados incluem os ácidos sulfônicos, tais como o ácido p-toluenossulfônico, o ácido metanossulfônico e o ácido 2-hidroxietanossulfônico. Podem formar-se os sais de mono- quer de di-ácidos e estes sais podem existir tanto sob uma forma hidratada como sob uma forma substancialmente anidra. Preparam-se os sais de ácido mediante a aplicação de técnicas convencionais, tais como a dissolução da base livre numa solução aquosa ou aquosa-alcoólica ou em outro dissolvente apropriado contendo o ácido apropriado e isolam-se por evaporação da solução, ou mediante reacção da base



livre num dissolvente orgânico, caso em que o sal se separa directamente ou pode obter-se por concentração da solução.

A via de administração preferida é a via oral. Para administração oral os compostos podem ser preparados sob a forma de composições sólidas ou líquidas, tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, trociscos, pastilhas, rebuçados, pós, soluções, suspensões ou emulsões. As formas de dosagem unitárias sólidas podem ser cápsulas, que podem ser de gelatina dura ou de gelatina mole contendo, por exemplo, agentes tensioactivos, agentes lubrificantes e cargas inertes, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho. Numa outra variante os compostos da presente invenção podem ser comprimidos com bases para compressão convencionais, tais como a lactose, sacarose e amido de milho, em associação com agentes de ligação como a acácia, amido de milho ou a gelatina, agentes de desagregação destinados a promover a fragmentação e dissolução do comprimido após a administração, tais como o amido de batata, o ácido algínico, amido de milho e goma de guar; agentes lubrificantes destinados a melhorar o escoamento das granulações para compressão e a impedirem a adesão do material de compressão às superfícies das fieiras e punções dos comprimidos, por exemplo, talco, ácido esteárico ou estearato de magnésio, de cálcio ou de zinco, corantes ou agentes de coloração e agentes aromatizantes destinados a melhorarem as qualidades estéticas dos comprimidos e a torná-los mais aceitáveis para os doentes. Os excipientes apropriados para a utilização nas formas líquidas incluem



diluentes, tais como a água e os álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico, e álcoois polietilénicos, com ou sem adição de agentes tensioactivos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, gentes suspensores ou agentes emulsionantes.

Os compostos da presente invenção podem também administrar-se por via parentérica, isto é, por via subcutânea, endovenosa, intramuscular ou interperitoneal, sob a forma de doses injectáveis dos compostos em um dissolvente aceitável sob o ponto de vista fisiológico com um veículo farmacêutico, que pode ser um líquido estéril ou uma mistura de líquidos, tais como água, solução de cloreto de sódio, solução aquosa de dextrose e soluções de açúcar relacionados com esta, um álcool, tal como etanol, isopropanol ou álcool hexadecílico, glicóis, como, por exemplo, propilenoglicol ou polietilenoglicol, cetais de glicerol como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, ésteres, tais como o poli(etilenoglicol) 400, óleos, ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos ou glicéridos ou gliceridos de ácidos gordos acetilados, com eventual adição de um agente tensioactivo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como um sabão ou um detergente, agentes de suspensão como, por exemplo, a pectina, carbómeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose, ou agentes emulsionantes ou outros adjuvantes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Como exemplos de óleos que se podem utilizar nas composições parentéricas da presente invenção referem-se os óleos derivados de petróleo, os óleos animais, vegetais e os de origem



sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de sésamo, óleo de semente de algodão, óleo de milho, azeite, petrolatum e óleo mineral. Os ácidos gordos apropriados incluem o ácido oleico, o ácido esteárico e o ácido isosteárico. São ésteres de ácidos gordos apropriados, por exemplo, o oleato de etilo e o miristato de isopropilo. Os sabões apropriados incluem os sais gordos de metais alcalinos, de amónio e de trietilamina e detergentes apropriados, tais como detergentes catiónicos, por exemplo, halogenetos de dimetildialquilamónio, halogenetos de alquilpiridínio e acetatos de alquilaminas; detergentes aniónicos, por exemplo, alquil-sulfonatos, aril-sulfonatos e olefino-sulfonatos, éteres alquílicos e olefínicos e sulfatos e sulfossuccinatos e monoglicéridos; detergentes não iónicos por exemplo, óxidos de amins gordas, alcanolamidas de ácidos gordos e copolímeros de polioxi-etileno-polipropileno; e detergentes anfotéricos, por exemplo, beta-aminopropionatos de alquilo e sais de 2-alquilimidazolina de amónio quaternário, assim como misturas.

As composições parentéricas da presente invenção contêm habitualmente cerca de 0,5 a cerca de 25% em peso de componente activo em solução. Pode também utilizar-se, vantajosamente, conservantes e agentes tampão. Com o objectivo de minimizar ou eliminar a irritação no sítio da injeção, estas composições podem conter um agente tensioactivo não iónico, com um equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB) compreendido entre cerca de 12 e cerca de 17. A quantidade de agente tensioactivo nestas composições varia entre

cerca de 5 e cerca de 15% em peso. O agente tensioactivo pode ter um só componente com o equilíbrio hidrófilo-lipófilo referido anteriormente ou pode ser uma mistura de dois ou mais componentes com o equilíbrio hidrófilo-lipófilo adequado. Como exemplos de agentes tensioactivos utilizados nas composições parentéricas referem-se os da classe dos ésteres de ácido gordo de polietileno-sorbitano, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e produtos de adição de elevado peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrófoba, formados por condensação de óxido de propileno com propilenoglicol.

A quantidade exacta de composto ou compostos a utilizar, isto é, a quantidade de composto ou compostos suficiente para proporcionar o efeito desejado, depende de vários factores, tais como o composto utilizado, o tipo de administração, a estatura, idade e espécie do animal; a via, tempo e frequência de administração e o efeito fisiológico pretendido. Em casos particulares, a quantidade administrada pode ser determinada por meio de aplicação de técnicas convencionais de determinação de intervalos.

Os compostos são administrados, de preferência, sob a forma de uma composição que contém o composto em mistura com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, isto é, um veículo que é quimicamente inerte em relação ao composto activo e que não tem efeitos secundários nocivos ou tóxicos nas condições de utilização. Estas composições podem conter cerca de 0,1 μ g ou



menos até 500 mg de componente activo por ml de veículo até cerca de 99% em peso do composto activo em associação com um veículo aceitável em farmácia.

Pode também incorporar-se os compostos em qualquer veículo inerte, de forma a que se possam utilizar em ensaios sérios de rotina, níveis sanguíneos, urinários, etc., de acordo com as técnicas habituais.

As composições podem apresentar-se sob formas sólidas, tais como comprimidos, cápsulas, granulados, misturas para alimentação, suplementos alimentares e concentrados, pós, grânulos, etc; assim como sob formas líquidas, tais como suspensões injectáveis estéreis, suspensões ou soluções para administração oral. Os veículos aceitáveis em farmácia podem incluir excipientes, como por exemplo, agentes tensioactivos dispersantes, agentes de suspensão, agentes de ligação para compressão, agentes lubrificantes, aromatizantes e corantes. Os excipientes apropriados encontram-se descritos, por exemplo, em textos tais como Remington's Pharmaceutical Manufacturing, Easton, Pensilvânia, Mack Publishing Co., 13ª ed., 1965.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar a presente invenção mas não devem ser considerados como limitativos desta em qualquer sentido.

Exemplo 1aPreparação do éster etílico do ácido 2-[1(fenilmetil)-4-piperidinilideno]-propanóico

A uma solução agitada de 5,72 g (24 mmoles) de 2-fosfonopropionato de trietilo em 250 ml de tetra-hidrofurano anidro, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se uma solução de 16,3 ml (26 mmoles) de n-butil-lítio em hexano. Agitou-se o anião resultante durante mais 10 minutos e adicionaram-se 3,79 g (20 mmoles) de N-benzil-4-piperidinona em 50 ml de tetra-hidrofurano, gota a gota, através de uma seringa. Em seguida, agitou-se a mistura durante 10 minutos, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 17 horas. Diluiu-se depois a solução com 100 ml de solução saturada de cloreto de amónio, lavou-se duas vezes com hidróxido de sódio a 10%, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obterem 6,58 g de um óleo não purificado que se purificou por cromatografia utilizando como eluente uma solução de acetato de etilo a 25%/hexano. A remoção do dissolvente sob vazio 5,25 g (rendimento de 96%) de um óleo incolor que se identificou como sendo o éster etílico do ácido 2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno]-propanóico a partir dos dados espectrais seguintes: MS, CI/CH_4 ; m/z 274 ($\text{M}+\text{H}$) (base), 228 ($\text{M}+\text{H}-\text{EtOH}$), 196 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_6$).

Exemplo 1b

Preparação de 2- ζ 1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno $\mathcal{J}$ -propanol.

A uma solução agitada arrefecida com gelo de 550 mg (2,0 mmoles) do éster etílico do ácido 2- ζ 1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno $\mathcal{J}$ -propanóico em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 4,0 ml (6,0 mmoles, 1,5 M) de hidreto de diisopropil-alumínio em tolueno. Agitou-se a mistura resultante durante mais uma hora e diluiu-se cuidadosamente com metanol à temperatura de 10^0 C. Em seguida, diluiu-se a solução com éter dietílico e lavou-se com hidróxido de sódio a 10%. Filtrou-se a emulsão resultante através de Celite, separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e removeu-se o dissolvente por evaporação rotativa, obtendo-se 460 mg de um óleo que se identificou como 2- ζ 1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno $\mathcal{J}$ -propanol com base nos dados espectrais seguintes: HRMS calculada para $C_{15}H_{21}NO$: 232, 1701; Determinado; 232, 1699.

Exemplo 2

Preparação de 1-(1,5,9 - trimetildecil)- β -metil-4-piperidino-etanol

Tratou-se uma amostra de 300 mg (12,2 mmoles) do éster etílico do ácido 2- ζ 1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno $\mathcal{J}$ -

4.

-propanóico do com uma solução saturada de ácido clorídrico em metanol ($\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$) e removeu-se o dissolvente por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo resultante em 25 ml de etanol absoluto e transferiu-se para um recipiente de hidrogenação de Parr. Adicionou-se uma quantidade catalítica (101 mg) de paládio a 10% sobre carvão e introduziu-se no recipiente hidrogénio à pressão de $3,5 \text{ Kg/cm}^2$ (50 psi). Após agitação durante 37 horas, filtrou-se o catalisador através de Celite e removeu-se o dissolvente sob vazio. Tratou-se novamente o resíduo resultante com a mistura de ácido clorídrico/metanol e eliminou-se sob vazio. Misturou-se o cloridrato resultante com 180 mg (2,2 mmoles) de acetato de sódio, 2,0 g de peneiros moleculares de $4\text{\AA}$ e 300 mg (1,5 mmoles) de 6,10 - dimetil-2-undecanona e 1 mg de verde de bromocresol em 20 ml de metanol anidro. Aqueceu-se a mistura a uma temperatura próxima do refluxo durante 1 hora, arrefeceu-se e adicionaram-se 138 mg (2,2 mmoles) de cianoboro-hidreto de sódio. Submeteu-se a solução resultante a refluxo durante 30 horas, período ao fim do qual a análise por cromatografia em camada fina mostrou que a reacção estava completa. Removeu-se o dissolvente sob vazio e diluiu-se o resíduo com 20 ml de hidróxido de sódio a 10%. Extrauiu-se a camada aquosa com três porções de 30 ml de éter dietílico e secaram-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio. A remoção do dissolvente sob vazio deu um óleo que se dissolveu em 20 ml de tetra-hidrofurano anidro e se tratou com um excesso de hidreto de alumínio e lítio (10 ml, solução 1,0M em éter dietílico). Após 30 minutos, interrompeu-se a reacção de acordo com o método

de Fieser & Fieser, supra, e removeu-se o dissolvente para se obter um óleo que se purificou por cromatografia em gel de sílica, utilizando primeiro uma solução de acetato de etilo a 25%/hexano e depois uma solução de metanol a 20%/clorofórmio como eluentes. A concentração das fracções de metanol/clorofórmio deu 247 mg (rendimento de 69%) de um óleo que se identificou como 1-(1,5, 9-trimetildecil)- β -metil-4-piperidino-etanol com base nos dados espectrais seguintes: MS, EI/70eV; m/z 325 (M+), 310 (MCH₃), 170 (base).

Exemplo 3

Preparação de β -metil-4-piperidino-etanol

A uma solução de 1,5 g (5,5 mmoles) do éter etílico do ácido 2- β -1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno β -propanóico em 50 ml de ácido acético, introduzida num recipiente de hidrogenação de Parr, adicionaram-se 500 mg de paládio a 10% sobre carvão. Introduziu-se no recipiente hidrogénio à pressão de 3,5 Kg/cm² (50 psi). Após agitação durante 18 horas, filtrou-se a solução através de Celite e removeu-se o dissolvente sob vazio. Dissolveu-se o acetato resultante em 50 ml de diclorometano num balão de fundo redondo de 250 ml. A esta solução adicionaram-se 1.33 g (6,1 mmoles) de di-5-butildicarbonato e 5 ml de trietilamina. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, removeu-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de éter dietílico. Lavou-se a fase etérea com ácido clorídrico 2N e secou-se sobre sulfato de magnésio. removeu-se o dissolvente e efec-

tuou-se a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo a 10%/hexano para se obter 1,57 g de carbamato. Dissolveu-se imediatamente este produto em 50 ml de tetra-hidrofurano e tratou-se com 12,0 ml (12,0 mmoles) de hidreto dissobutil-alumínio à temperatura de 0°C sob atmosfera de azoto. Aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente e manteve-se em agitação durante 15 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 5°C e diluiu-se pela adição cuidadosa de metanol. Diluiu-se a emulsão resultante com 100 ml de éter dietílico e filtrou-se através de Celite. Eliminou-se o dissolvente obtendo-se 960 mg do álcool protegido (MS, CI/CH₄ m/z [M+H]⁺ 244).

Arrefeceu-se o álcool obtido anteriormente até à temperatura de 5°C e dissolvido em 25 ml de ácido trifluoroacético. Após a libertação total de dióxido de carbono, removeu-se o dissolvente, dissolveu-se o resíduo em 100 ml de éter dietílico e lavou-se com hidróxido de sódio a 10%. A extracção em contínuo com éter dietílico da camada básica deu 247 mg de β -metil-4-piperidino-etanol que se identificou com base nos dados espectrais seguintes: MS, CI/CH₄ m/z [M+H]⁺ 144 (base).

Exemplo 4

Preparação do cloridrato de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-
-(3-metilbutil)-1-piperidinobutanamida

A uma solução agitada contendo 995 mg (5,1 mmoles) de 4-bromobutirato de etilo e 730 mg (5,1 mmoles) de β -metil-4-piperidino-etanol em 50 ml de benzeno absoluto adicionaram-se 840 μ l (6,1 mmoles) de trietilamina. Aqueceu-se a mistura sob refluxo e atmosfera de azoto durante a noite. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida, adicionou-se éter dietílico e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com solução a 10% de hidróxido de sódio, recolheu-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obter o éster etílico do ácido 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanóico, como produto.

Em seguida, juntaram-se 1,0 g (3,9 mmoles) do éster etílico do ácido 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanóico com 850 mg (9,8 mmoles) de isopentilamina e 367 mg (3,86 mmoles) de 2-hidroxipiridina e aqueceram-se em conjunto à temperatura de 60⁰ C num tubo fechado. Após considerar-se a reação completa (cromatografia em fase gasosa), verteu-se a solução em água, extraiu-se com acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter como produto a 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-3-metilbutil)-1-piperidinobutanamida. Dissolveu-se este produto em éter dietílico e tratou-se com ácido clorídrico anidro, obtendo-se após remoção do dissol

4.

vente, um sólido que se purificou por recristalização para obter o cloridrato de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-(3-metilbutil)-1-piperidinobutanamida, como produto.

Exemplo 5

Preparação do cloridrato de β -metil-1-[4-(3-metilbutil)-amino]-4-piperidino-etanol

A uma solução agitada de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-(3-metilbutil)-1-piperidino-butanamida (preparada a partir de 1,0 g (3,3 mmoles) ou do cloridrato por extracção da base), em 100 ml de tetra-hidrofurano anidro à temperatura de 0°C, sob atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota, por meio de uma seringa uma solução de 4,0 ml de hidreto de alumínio e lítio (1,0 M), em éter dietílico. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, aqueceu-se sob refluxo. Arrefeceu-se a solução e interrompeu-se a reacção pela adição de água e de uma solução de hidróxido de sódio a 15%. Filtrou-se o precipitado e evaporou-se o dissolvente para se obter o produto. Dissolveu-se este produto em éter dietílico e tratou-se com ácido clorídrico anidro, obtendo-se, após a remoção do dissolvente, um sólido que purificado por recristalização deu como produto o cloridrato de β -metil-1-[4-(3-metilbutil)-amino]-4-piperidino-etanol.

4.

Exemplo 6Preparação de cloridrato de 1-(1-imino-4-metilpentil)- β -
-metil-4-piperidino-etanol

Primeiramente, dissolveram-se 10,0 g (0,103 mole) de 4-metilvaleronitrilo e 3,5 g (0,11 mole) de metanol em 100 ml de éter dietílico, arrefeceu-se até à temperatura de 0° C, saturou-se com ácido clorídrico anidro, e deixou-se com agitação durante a noite. Concentrou-se a solução resultante sob pressão reduzida e triturou-se com éter dietílico. Formou-se um precipitado que se filtrou e secou ao ar para dar o cloridrato do éster metílico do ácido 4-metil-pentanimídico, como produto. Agita-se durante a noite à temperatura ambiente, uma solução contendo uma mistura de 1,0 g (7,0 mmoles) de β -metil-4-piperidino-etanol e 1,16 g (7,0 mmoles) do cloridrato do éster metílico do ácido 4-(metil-pentanimídico em metanol anidro e depois concentrou-se o dissolvente e adicionou-se éter dietílico. Filtrou-se o precipitado resultante para se obter o cloridrato de 1-(1-imino-4-metilpentil)- β -metil-4-piperidino-etanol.



Exemplo 7

Preparação do cloridrato de N-butil-4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-metil-1-piperidinobutanamida

Juntam-se 1,0 g (3,9 mmoles) do éster etílico do ácido 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanóico com 854 mg (9,8 mmoles) de N-metilbutilamina e 367 mg (3,86 mmoles) de 2-hidroxipiridina que se aqueceram conjuntamente à temperatura de 60°C num tubo fechado. Após se considerar a reacção completa (por cromatografia em fase gasosa), verteu-se a solução em água, extraíu-se com acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto. Dissolveu-se este produto em éter dietílico e tratou-se com ácido clorídrico anidro para, após remoção do dissolvente, se obter um sólido que se purificou por recristalização para dar o cloridrato de N-butil-4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-1-piperidinobutanamida, como produto.

Exemplo 8

Preparação do cloridrato de N- β -4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinil γ -butil γ -4-metilpentanimidamida

A uma solução agitada contendo 1,04 g (7,0 mmoles) de 4-bromobutironitrilo e 1,0 g (7,0 mmoles) de β -metil-4-piperidino-etanol em 50 ml de benzeno anidro adicionaram-se 1,15 ml

4.

(8,4 mmoles) de trietilamina. Aqueceu-se a mistura sob refluxo e atmosfera de azoto durante a noite. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida, adicionou-se éter dietílico e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com hidróxido de sódio a 10%, recolheu-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obter 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanonitrilo como produto.

A uma solução agitada, arrefecida com gelo, de 1,0 g (4,8 mmoles) de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidino-butanonitrilo em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, gota a gota, 5,0 ml (1,0 M) de hidreto de alumínio e lítio em éter dietílico, através de uma seringa. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, aqueceu-se sob refluxo. Arrefeceu-se depois a solução e interrompeu-se a reacção pela adição de água e de uma solução a 15% de hidróxido de sódio. Filtrou-se o precipitado e evaporou-se o dissolvente para se obter, como produto, 1-(4-aminobutil)- β - metil-4-piperidino-etanol.

Agitou-se durante a noite, à temperatura ambiente, uma solução contendo uma mistura de 1,0 g (4,7 mmoles) de 1-(4-aminobutil)- β -metil-4-piperidino-etanol e 1,16 g (7,0 mmoles) do cloridrato do éster metílico do ácido 4-metil-pentanimídico em metanol anidro, concentrou-se o dissolvente e adicionou-se éter dietílico. Filtrou-se o precipitado resultante para se obter, como

4.

produto, o cloridrato de N- β -4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinil γ -butil γ -4-metilpentanimidamida.

Exemplo 9

Preparação de cloridrato de 1-(1-imino-octil)- β -metil-4-piperidino-etanol

Dissolveram-se 10,0 g (0,079 mole) de cianeto de octilo e 2,56 g (0,08 mole) de metanol em 50 ml de éter dietílico, arrefeceu-se até à temperatura de 0°C, saturou-se com ácido clorídrico anidro e agitou-se durante a noite. Concentrou-se a solução resultante sob pressão reduzida e triturou-se com éter dietílico. Formou-se um precipitado que se filtrou e se secou ao ar para se obter, como produto, o cloridrato do éster metílico do ácido octanimídico.

Agitou-se durante a noite, à temperatura ambiente, uma solução contendo uma mistura de 1,0 g (7,0 mmoles) de β -metil-4-piperidino-etanol e 1,36 g (7,0 mmoles) do cloridrato do éster metílico do ácido octanimídico em metanol anidro, concentrou-se o dissolvente e adicionou-se éter dietílico. Filtrou-se o precipitado resultante foi e secou-se para obter, como produto, o cloridrato de 1-(1-imino-octil)- β -metil-4-piperidino-etanol.

4.

Exemplo 10

Preparação de 2- $\angle$ 1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil 7-
-propanol.

Preparação de brometo de trifluoroacetato de magnésio (1)

A um balão seco contendo 15 g (0,132 mmole) de ácido trifluoroacético e 50 ml de éter anidro, adicionou-se uma solução de brometo de etil-magnésio (66 ml de uma solução 2M em tetra-hidrofurano, 0,132 mmole) em 50 ml de éter dietílico anidro, à temperatura de -5°C , sob atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura reacccionar retomar a temperatura ambiente.

Preparação de brometo de decanil-magnésio (2)

A um balão seco contendo 2,64 g (0,11 mmole) de magnésio e 50 ml de éter dietílico anidro adicionou-se uma solução de 24,3 g (0,11 mmole) de 1-bromodecano em 50 ml de éter dietílico anidro sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura reacccional à temperatura ambiente. até dissolução do magnésio.

Preparação de trifluorometil-2-dodecanona (3)

Ao recipiente que continha o brometo de trifluoroacetato de magnésio (1) adicionou-se a solução de brometo de decanil-magnésio (2) à temperatura de -5°C sob atmosfera de azoto.



Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente, submeteu-se a refluxo durante 12 horas, arrefeceu-se até à temperatura de 0°C e hidrolisou-se pela adição, gota a gota, de 50 ml de ácido clorídrico 5N. Separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com 2 X 20 ml de acetato de etilo, reuniram-se as fases orgânicas que se lavaram com solução arrefecida de hidrogenocarbonato de sódio, em seguida com solução concentrada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Mediante evaporação obtiveram-se 14,1 g de um óleo amarelo que se purificou por destilação proporcionando 10,1 g (rendimento de 38%) de trifluorometil-2-dodecanona, sob a forma de um óleo límpido, p.b: 125°C @ 0,1 mmHg. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (3H, t), 1,30 (14H, br s), 1,65 (2H, m), 2,70 (2H, t); RMN¹⁹F (CDCl₃) δ -80,02 (s); MS (CI/CH₄) 239 (M+H), 169 (M+H - HCF₃).

Preparação de cloridrato de 2-(4-piperidinil)-propionato de etilo (4)

Tratou-se uma amostra de 300 mg (12,2 mmoles) do éster etílico do ácido 2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinilideno]-3-propanóico com uma solução saturada de ácido clorídrico em metanol e removeu-se o dissolvente por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo resultante em 25 ml de etanol absoluto e transferiu-se para um balão de hidrogenação de Parr. Adicionou-se uma quantidade catalítica (101 mg) de paládio a 10% sobre carvão e introduziu-se no recipiente hidrogénio à pressão de 3,5 Kg/cm² (50 psi). Após

4.

agitação durante 37 horas, retirou-se o catalisador por filtração através de Celite e removeu-se o dissolvente sob vazio. Tratou-se de novo o resíduo resultante com ácido clorídrico em metanol e removeu-se o dissolvente sob vazio, para se obter o cloridrato de 2-(4-piperidinil)-propionato de etilo (4).

Preparação do éster etílico do ácido 2- β 1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil γ -propanóico (5)

A um balão seco contendo 4,0 g (16,8 mmoles) de trifluorometil-2-dodecanona (3), 3,17 g (15,1 mmoles) de cloridrato de 2-(4-piperidinil)-propionato de etilo, 5 g (50,4 mmoles) de trietilamina e 80 ml de cloreto de metileno anidro, à temperatura de 10⁰C, sob atmosfera de azoto adicionou-se tetracloreto de titânio (8,4 ml de uma solução 1M em cloreto de metileno; 8,4 mmoles), gota a gota, durante 10 minutos. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 48 horas, diluiu-se cuidadosamente com solução metanólica de cianoboro-hidreto de sódio (3,4 g, 50,4 mmoles em 20 ml de metanol). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora, lavou-se cuidadosamente a pH1 com ácido clorídrico 5N, agitou-se durante 30 minutos e em seguida ajustou-se o pH para 13 com solução de hidróxido de sódio 5N. Extraíu-se o produto pretendido com 3 X 75 ml de acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obter o éster etílico do ácido 2- β 1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil γ -propanóico (5).

4.

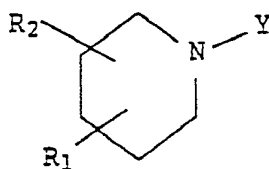
Preparação de 2-[1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil]-
-propanol (6)

A uma solução agitada arrefecida com gelo, de 779 mg (2,0 mmoles) do éster etílico do ácido 2-[1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil]-propanóico em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 4,0 ml (6,0 mmoles 1,5 M) de hidreto de diisopropil-alumínio em tolueno. Agitou-se a mistura resultante durante mais 1 hora e diluiu-se cuidadosamente com metanol à temperatura de 0⁰ C. Em seguida, diluiu-se a solução com éter dietílico e lavou-se com hidróxido de sódio a 10%. Filtrou-se a emulsão resultante através de Celite, separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e removeu-se o dissolvente num evaporador rotativo para se obter 2-[1-(1-trifluorometil)-undecil-4-piperidinil]-propanol (6).

4.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

Y representa um grupo de fórmula geral

-A-(Alq₁)-D-(Alq₂)-E-(Alq₃)-CH₃ na qual A representa

um grupo -CH₂-, -CH- ou -CH- ou um grupo de



fórmula geral $\begin{array}{c} \text{NR}' \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ na qual R' representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C₁₋₄; D e E representam, cada um, independentemente, uma ligação directa um grupo -CH₂- ou um grupo de fórmula

geral $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'' \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'''\text{-N} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}''\text{O} \\ | \\ -\text{N}-\text{C} \end{array}$ ou

$\begin{array}{c} \text{R}'''\text{-N}-\text{R}'' \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C} \end{array}$ em que R'' e R''' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior C₁₋₄, com a condição de E não representar

um grupo de fórmula geral $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{N}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ quando D representa esses grupos, e de E não representar

um grupo de fórmula geral $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'' \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'''\text{-N} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{R}''\text{O} \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}''\text{N}-\text{R}'' \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C}- \end{array}$ quando D representa esses grupos;

e de D e/ou E não representarem um grupo de fórmula

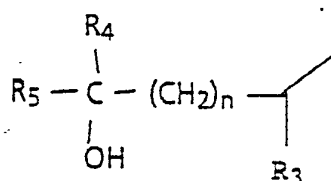
geral $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'' \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}'''\text{-N} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}''\text{O} \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}'''\text{-N}-\text{R}'' \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C}- \end{array}$ quando A representa um grupo -CH(CF₃);

(Alq₁), (Alq₂) e (Alq₃) representam, cada um, independentemente, um grupo alquilénico de cadeia linear comportando zero a 5 átomos de carbono e, eventualmente, 1 a 3 grupos metilo como substituinte(s), com

a condição de (Alq_2) não comportar zero átomos de carbono;

ou

(Alq_1) , (Alq_2) e (Alq_3) representam, cada um, independentemente, um grupo alcenilênico de cadeia linear comportando 2 até 6 átomos de carbono e 1 a 2 ligações duplas e, eventualmente, 1 a 3 grupo(s) metilo como substituinte(s), R_1 representa um grupo, que ocupa a posição 3 ou 4 núcleo piperidínico, de fórmula geral

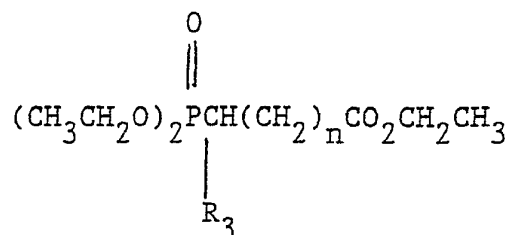


na qual R_3 representa um grupo alquilo C_{1-3} , R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior C_{1-4} e n representa zero ou um número inteiro 1 a 3, e

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil ou alquilo inferior C_{1-4} ,

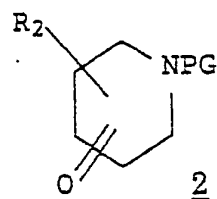
e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

4.



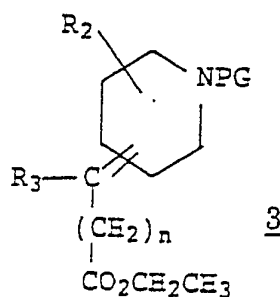
na qual

R_3 e n têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



na qual

R_2 tem os significados definidos antes, e PG representa um grupo protector, para se obter um composto de fórmula geral



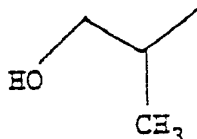
na qual

R_2 , R_3 e PG têm os significados definidos antes, e de se reduzir o composto resultante de fórmula geral 3 para se obter o composto pretendido.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral A na qual R_1 representa um grupo de

4.

fórmula



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)N-(3-metilbutil)-1-piperidinobutanamida, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de β -metil-1-[4-[3-metilbutil)-amino]butil]-4-piperidinoetanol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(1-imino-4-metilpentil)- β -metil-4-piperidinoetanol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N-butil-4-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-metil-1-piperidinobutanamida, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinobutanonitrilo, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(4-aminobutil)- β -metil-4-piperidinoetanol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de N-[4-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-piperidinil]butil]-4-metil-pentanimidamida, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(1-iminoetil)- β -metil-4-piperidinoetanol,

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(1,5,9-trimetildecil)- β -metil-4-piperidinoeterol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 2-[1-(1-trifluorometil) undecil-4-piperidinil]propanol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

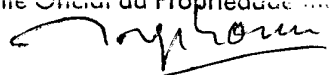
13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 2-(1-fenilmetil)-4-piperidinilideno]-1-propanol, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para reduzir o nível sérico do colesterol e tratar infecções fúngicas em mamíferos, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de

um composto de fórmula geral A preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 com acção inibidora da síntese do colesterol em mamíferos e fungos, com um veículo inerte aceitável em farmácia,

Lisboa, 23 de Julho de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



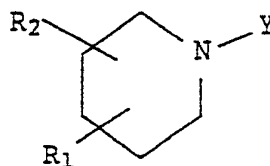
4.

RESUMO

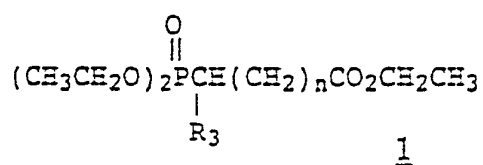
=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

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

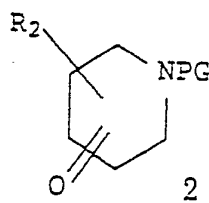


e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



1

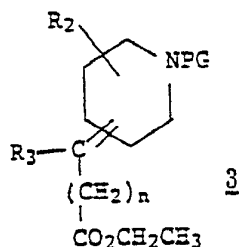
com um composto de fórmula geral



2

4.

para se obter um composto de fórmula geral



e em reduzir o composto resultante de fórmula geral 3 para se obter o composto pretendido.

Estes compostos que inibem a síntese do colesterol em mamíferos e fungos utilizam-se para reduzir o nível sérico do colesterol e tratar infecções fúngicas em mamíferos.

Lisboa, 23 de Julho de 1991

Agente Oficial da Propriedade Industrial