



(11) *Número de Publicação*: PT 704439 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6)  
C07D295/28 A C07D295/32 B  
C07D295/22 B

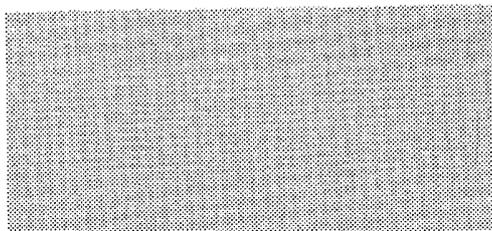
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

|  |  |
|--|--|
| (22) <i>Data de depósito</i> : 1994.06.08                | (73) <i>Titular(es)</i> :<br>FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.<br>4-7, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI OSAKA 541-8514<br>JP |
| (30) <i>Prioridade</i> : 1993.06.18 JP 17242793          | (72) <i>Inventor(es)</i> :<br>TERUO OKU JP<br>HIROSHI KAYAKIRI JP<br>HIROKAZU TANAKA JP  |
| (43) <i>Data de publicação do pedido</i> :<br>1996.04.03 | (74) <i>Mandatário(s)</i> :<br>JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE<br>RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA<br>PT                          |
| (45) <i>Data e BPI da concessão</i> :<br>2001.08.16      |  |

(54) *Epígrafe*: NOVO INTERMEDIÁRIO PARA UTILIZAÇÃO SINTÉTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOPIPERAZINA

(57) *Resumo*:

NOVO INTERMEDIÁRIO PARA UTILIZAÇÃO SINTÉTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOPIPERAZINA



f. l. A

## DESCRIÇÃO

### "NOVO INTERMEDIÁRIO PARA UTILIZAÇÃO SINTÉTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOPIPERAZINA"

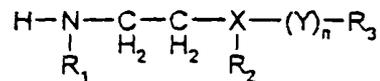
#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção diz respeito a novos procedimentos industriais excelentes em rendimento e pureza para preparar derivados de aminopiperazina, seus sais farmacêuticamente aceitáveis e seus novos compostos intermédios sintéticos, sendo tal invenção útil no campo farmacêutico.

#### TECNOLOGIA ANTERIOR

Os procedimentos para preparar derivados de aminopiperazina da presente invenção estão descritos num pedido de patente de invenção internacional (número de publicação internacional W091/01979) publicada com base no Tratado de Cooperação de Patentes. Não obstante, mediante tais procedimentos, a separação e purificação de produtos intermédios não é necessariamente fácil, devido à sua solubilidade em água ou a causas semelhantes, tornando-se difícil a produção em série dos derivados de aminopiperazina.

O documento US 4983606 descreve, entre outros, uma amina de fórmula:



na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam independentemente um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) ou juntos representam um grupo  $-CH_2-CH_2-$ ; X é azoto ou CH; Y é seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CHOH-$  e  $-NH-CO-$ ,  $R_3$  é um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou três substituintes seleccionados de halogénio, alquilo ( $C_1-C_4$ ) e alcoxi ( $C_1-C_4$ ). O documento W079/00319 descreve, entre outras coisas, (Preparação (g), página 11) a acilação na posição 4 da 1-benzamidopiperazina.

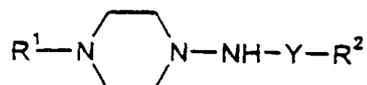
f l a

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Um objectivo da presente invenção é proporcionar novos procedimentos para preparar derivados de aminopiperazina e seus sais farmacologicamente aceitáveis que têm capacidade para potenciar a actividade colinérgica e são úteis no tratamento de perturbações do sistema nervoso central, especialmente para tratar amnésia, demência, demência senil e perturbações similares em seres humanos.

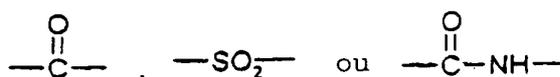
Outro objectivo da presente invenção é proporcionar novos compostos intermédios sintéticos, úteis para os procedimentos de preparação dos derivados de aminopiperazina anteriormente mencionados e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos intermédios sintéticos da presente invenção são novos e podem ser representados pela seguinte fórmula geral:



na qual  $R^1$  é hidrogénio ou benziloxicarbonilo,  
 $R^2$  é um ciclo-alquilo ( $C_3-C_6$ ), arilo ou alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
cada um dos quais pode estar substituído por um átomo  
halogénio e

Y é:

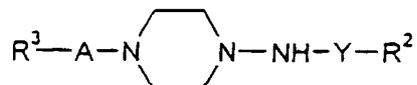


ou os seus sais.

Um composto particularmente preferido é N-(4-benziloxicarbonil-1-piperazinil)-4-fluorobenzamida.

Segundo a presente invenção, os derivados de aminopiperazina do composto (I) já referido e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados mediante os procedimentos a seguir descritos.

Um procedimento para preparar um composto de fórmula:



(I)

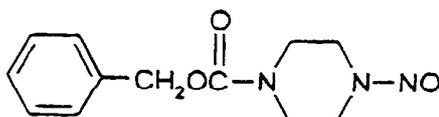
f l A

ou um dos seus sais, compreende os passos seguintes:

i) fazer reagir em água um composto de fórmula:

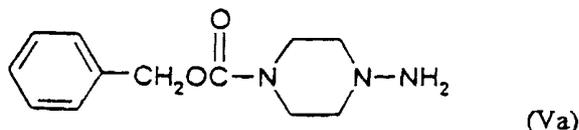


sucessivamente com nitrito de sódio e cloreto de benziloxi-carbonilo para se obter um composto de fórmula:



em que a nitração se realiza em presença de ácido clorídrico concentrado e se adiciona hidróxido de sódio antes de se adicionar cloreto de benziloxycarbonilo, e depois:

ii) fazer reagir em água o composto obtido com zinco para se obter um composto de fórmula:

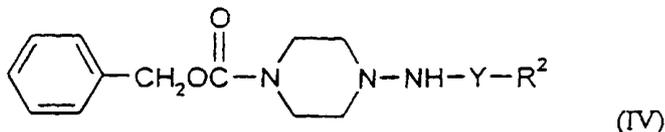


em que a redução com zinco se realiza em presença de ácido acético, e depois

iii) fazer reagir o composto obtido com um composto de fórmula:



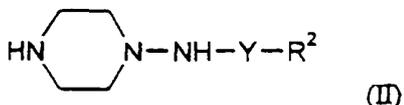
ou um seu derivado reactivo, ou um dos seus sais, para se obter um composto de fórmula:



ou um de seus sais, e depois

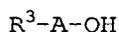
iv) submeter o composto obtido a uma reacção de eliminação do grupo benziloxycarbonilo para proporcionar um composto de fórmula:

f l A



ou um de seus sais, e depois

v) fazer reagir o composto obtido ou seu sal com um composto de fórmula:

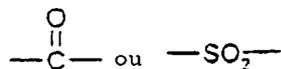


ou um seu derivado reactivo ou um dos seus sais,

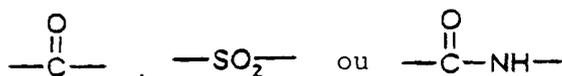
em que  $\text{R}^2$  é um grupo cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), arilo ou aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo halogénio,

$\text{R}^3$  é um grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo ou aril-alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo halogénio,

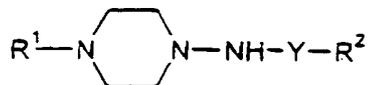
A é



e Y é



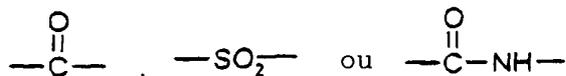
A invenção refere-se ainda à utilização de um composto de fórmula:



na qual  $\text{R}^1$  é hidrogénio ou benziloxicarbonilo,

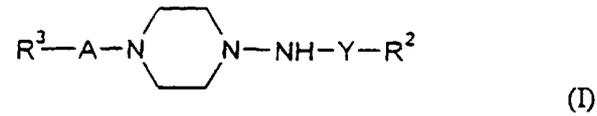
$\text{R}^2$  é cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{--C}_6$ ), arilo ou arilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo halogénio, e

Y é



f. l. A

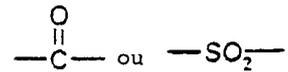
ou um dos seus sais, para a preparação de um composto de fórmula:



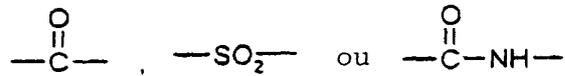
ou um dos seus sais,

em que  $R^2$  é um cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), arilo ou aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo halogénio,

$R^3$  é um alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo ou aril-alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo halogénio,

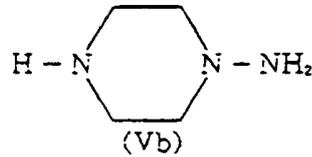


e Y é

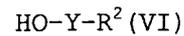


O composto de fórmula (II) pode ser preparado e levado a reagir também como se mostra a seguir:

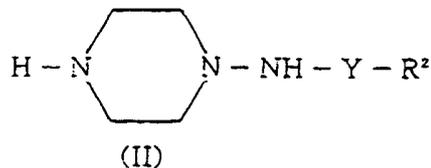
f l A



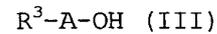
ou um dos seus sais



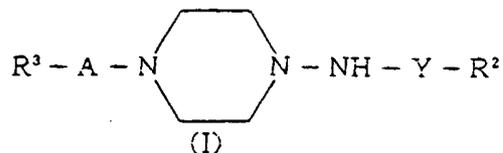
ou um derivado reactivo  
ou um dos seus sais



ou um dos seus sais



ou um derivado reactivo  
ou um dos seus sais



ou um dos seus sais

em que  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , A e Y possuem as significações definidas antes.

No texto anterior e seguinte da presente memória descritiva, descreve-se minuciosamente a seguir exemplos adequados das diferentes definições que estão abrangidas no âmbito da invenção.

Um "alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )" adequado pode ser um alquilo linear ou ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo e hexilo, em que o metilo é o preferido.

Um "arilo" adequado pode ser fenilo, naftilo, toloilo, xililo, mesitilo e cumcnilo, entre os quais se prefere o fenilo ou naftilo.

f L A

Um "aril-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" adequado pode ser benziloxi, fenetiloxi, fenilpropoxi, benzidriloxi e tritiloxi.

Um "cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" adequado pode ser ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

Um "aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" adequado pode ser benzilo, fenetilo, fenilpropilo, benzidrilo e tritilo.

Um "alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" adequado pode ser metileno, etileno, propileno, pentametileno e hexametileno.

Um "resíduo ácido" adequado pode ser um átomo de halogénio (por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo), areno-sulfoniloxi (por exemplo, benzeno-sulfoniloxi, tosiloxi, alcano(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfoniloxi (por exemplo, mesiloxi, etano-sulfoniloxi).

Os grupos "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", "arilo", "aril-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", "cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" e "aril-alquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" descritos anteriormente podem ser substituídos por átomos de halogénio (por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo).

Os sais farmacêuticamente aceitáveis do composto (I) referido são sais convencionais não tóxicos e podem incluir um sal de adição de ácido, tal como um sal de adição de um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, sulfato, fosfato), um sal de adição de um ácido orgânico (por exemplo, formato, acetato, trifluoracetato, maleato, tartarato, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato, tolueno-sulfonato); e um sal com um aminoácido (por exemplo, um sal de ácido aspártico ou um sal de ácido glutâmico).

De seguida explica-se minuciosamente os procedimentos para a preparação do composto (I) em questão.

#### Subprocedimento [1]

O composto (IV) ou um dos seus sais pode ser preparado fazendo reagir o composto (Va) ou um dos seus sais com o composto (VI) ou um seu derivado reactivo no grupo carboxi ou no grupo sulfo, ou um dos seus sais. Podem ser considerados como sais adequados do

f u A

composto (Va) os sais mencionados como exemplos a propósito do composto (I).

O derivado adequado reactivo no grupo carboxi ou no grupo sulfo do composto (VI) pode ser um éster, um halogeneto de ácido, um anidrido de ácido e compostos similares. Os exemplos adequados dos derivados reactivos podem ser um halogeneto de ácido (por exemplo, cloreto de ácido, brometo de ácido); um anidrido de ácido simétrico; um anidrido de ácido misturado com um ácido, tal como o ácido carboxílico alifático (por exemplo, um ácido dialquilfosfórico, ácido difenilfosfórico); um éster, tal como um éster de alquilo inferior substituído ou não substituído (por exemplo, éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster hexílico, éster triclorometílico), éster aril-alquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituído ou não substituído (por exemplo, éster benzílico, éster benzidrílico, éster p-clorobenzílico), éster arílico substituído ou não substituído (por exemplo, éster fenílico, éster tolílico, éster 4-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster pentaclorofenílico, éster naftílico, ou um éster com N,N-dimetil-hidroxilamina, N-hidroxi-succinimida, N-hidroxi-ftalimida ou 1-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol. Estes derivados reactivos podem ser seleccionados facultativamente segundo o tipo de composto (VI) que se vai utilizar.

A reacção é levada a cabo usualmente num solvente convencional seleccionado entre água, acetona, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina ou qualquer outro solvente orgânico que não influencie de maneira adversa a reacção. Pode ser utilizado um solvente hidrófilo misturado com água.

A reacção tem lugar preferencialmente em presença de uma base convencional, tal como trietilamina, piridina, hidróxido de sódio ou compostos similares.

Quando o composto (VI) é utilizado na reacção sob a forma de ácido livre ou sob a forma de sal, a reacção tem lugar preferencialmente na presença de um agente de condensação convencional,

f l a

tal como a N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida, N-ciclo-hexil-N'-3-morfolino-etil-carbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, um halogeneto de alcoxicarbonilo inferior (por exemplo, cloroformato de etilo, cloroformato de isopropilo) e 1-(p-clorobenzeno-sulfoniloxi)-6-cloro-1H-benzotriazol.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção realiza-se normalmente em condições de arrefecimento e/ou aquecimento.

#### Subprocedimento [2]

O composto (II) ou um dos seus sais pode ser preparado submetendo o composto (IV) ou um dos seus sais a uma reacção de eliminação do grupo benziloxicarbonilo.

Podem ser considerados como sais adequados do composto (II) o sais mencionados como exemplos a propósito do composto (I).

Esta reacção de eliminação é levada a cabo segundo um método convencional, tal como a hidrólise ou redução.

##### (i) Hidrólise

A hidrólise é executada preferencialmente em presença de uma base ou de um ácido, incluindo um ácido de Lewis.

Uma base adequada pode ser uma base inorgânica e uma base orgânica, tal como um metal alcalino (por exemplo, sódio, potássio), um metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio, cálcio), seus hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos, trialkilamina (por exemplo, trimetilamina, trietilamina), picolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

Os ácidos adequados podem ser ácidos orgânicos (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético) e ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio). A eliminação, utilizando ácido tri-haloacético

f. l. A

(por exemplo, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético), ou uma solução de brometo de hidrogénio-ácido acético, realiza-se preferencialmente em presença de agentes de captura de catiões (por exemplo, anisol, fenol).

A reacção realiza-se normalmente na presença de um solvente seleccionado entre água, um álcool (por exemplo, metanol, etanol), cloreto de metilo, tetra-hidrofurano, uma das suas misturas ou qualquer outro solvente, que não influencie de maneira adversa a reacção. Também se pode utilizar como solvente uma base ou um ácido no estado líquido.

A temperatura da reacção não é crítica e a reacção realiza-se normalmente em condições de arrefecimento e/ou aquecimento.

#### (ii) Redução

A redução é executada de uma maneira convencional que inclui a redução química e a redução catalítica.

Os agentes redutores adequados utilizáveis em redução química são uma combinação de um metal (por exemplo, estanho, zinco, ferro) ou de um composto metálico (por exemplo, cloreto de crómio, acetato de crómio) e de um ácido orgânico ou inorgânico (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido clorídrico, ácido bromídrico).

Os catalisadores adequados utilizáveis em redução catalítica são os catalisadores convencionais, tais como os catalisadores de platina (por exemplo, lâmina de platina, platina esponjosa, negro-de-platina, platina coloidal, óxido de platina, fio de platina), os catalisadores de paládio (por exemplo, paládio esponjoso, negro-de-paládio, óxido de paládio, paládio sobre carvão, paládio coloidal, paládio sobre sulfato de bário, paládio sobre carbonato de bário), os catalisadores de níquel (por exemplo, níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Raney), os catalisadores de cobalto (por exemplo, cobalto reduzido, cobalto de Raney), os catalisadores de ferro (por exemplo, ferro reduzido, ferro de Raney) e os catalisadores

f l A

de cobre (por exemplo, cobre reduzido, cobre de Raney, cobre de Ullman).

A redução realiza-se normalmente com solvente convencional, desde que este não influencie de maneira adversa a reacção, por exemplo, seleccionado entre água, metanol, etanol, propanol, N,N-dimetilformamida, ou uma de suas misturas. Além disso, se os ácidos mencionados anteriormente, que vão ser utilizados na redução química, forem líquidos, também podem ser utilizados como solventes. Além do mais, um solvente adequado para utilização em redução catalítica pode ser um solvente mencionado anteriormente e outros solventes convencionais, tais como o éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano ou uma das suas misturas.

A temperatura de reacção no caso vertente não é crítica e a reacção tem lugar normalmente em condições de arrefecimento e/ou aquecimento.

#### Subprocedimento [3]

O composto (I), ou um dos seus sais pode-se preparar fazendo reagir o composto (II) ou um dos seus sais com o composto (III) ou um seu derivado reactivo no grupo carboxi, no grupo sulfo ou no grupo hidroxil, ou um dos seus sais.

Pode ser considerado como derivado adequado reactivo no grupo carboxi ou no grupo sulfo do composto (III) qualquer derivado citado como exemplo a propósito do composto (VI).

No caso de o grupo A do composto (III) ser alquileno ( $C_1-C_6$ ), um derivado adequado reactivo no grupo hidroxil do composto (III) pode ser um resíduo de ácido.

Esta reacção pode ser realizada de uma forma praticamente idêntica à do subprocedimento [1].

#### Subprocedimento [4]

O composto (II) ou um dos seus sais pode ser preparado fazendo reagir o composto (Vb) ou um dos seus sais com o composto (VI) ou

f. l. A

um seu derivado reactivo no grupo carboxi ou no grupo sulfo, ou um dos seus sais.

Podem ser considerados como adequados do composto (Vb) os sais citados como exemplos a propósito do composto (I).

Esta reacção pode ser realizada de uma forma praticamente idêntica à do subprocedimento [1].

#### Subprocedimento [5]

O composto (I) ou um dos seus sais pode ser preparado fazendo reagir o composto (II) ou um de seus sais com o composto (III) ou um seu derivado reactivo no grupo carboxi, no grupo sulfo ou no grupo hidroxi, ou um de seus sais.

Esta reacção pode ser realizada de uma forma praticamente idêntica à do subprocedimento [3].

Na forma de preparação da presente invenção, o composto (II) pode ser utilizado no subprocedimento posterior sem ter sido isolado.

Os compostos obtidos através dos procedimentos anteriores podem ser isolados e purificados recorrendo a um método convencional, tal como a pulverização, recristalização, cromatografia em coluna e reprecipitação.

O composto (I) em questão e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem uma forte capacidade de potenciação da actividade colinérgica e são úteis para o tratamento de perturbações do sistema nervoso central, especialmente para o tratamento de amnésia, demência e demência senil, em seres humanos.

Constitui um objectivo da presente invenção proporcionar novos procedimentos para preparar o composto (I) ou um dos seus sais, como se descreveu anteriormente.

A presente invenção baseia-se no facto de se ter concluído que os procedimentos para preparar o composto (I) em questão e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, utilizando novos compostos intermédios (II) e (IV), proporcionam melhor rendimento e pureza do que os procedimentos conhecidos.

f. L. A.

As preparações e os exemplos a seguir descritos têm por objecto ilustrar a presente invenção mais minuciosamente.

#### Preparação 1

A uma mistura de 185 g de piperazina anidra e 650 mL de água adicionou-se gradualmente 650 mL de ácido clorídrico concentrado a uma temperatura abaixo de 25°C. À solução anterior adicionou-se gota a gota uma solução de 148 g de nitrito de sódio em 370 mL de água, com agitação, aproximadamente durante 15 minutos a uma temperatura aproximadamente entre -10°C e -5°C. Agitou-se a mistura de reacção durante 2,5 horas a uma temperatura entre -10°C e -5°C e depois separou-se por filtração o material insolúvel e lavou-se com 50 mL de água. Misturou-se o filtrado e o liquido de lavagem e adicionou-se gradualmente à mistura resultante uma solução aquosa de 312 g de hidróxido de sódio em 781 mL de água, sob agitação, a uma temperatura entre -5°C e 12°C durante um intervalo de tempo de cerca de 30 minutos. À mistura de reacção adicionou-se gota a gota 307 mL de cloreto de benziloxicarbonilo, sob agitação, a uma temperatura entre -12°C e 5°C durante um intervalo de tempo de cerca de 15 minutos e agitou-se a mistura durante 1,5 horas a uma temperatura entre 5°C e 8°C.

À mistura obtida adicionou-se gota a gota 20 mL de cloreto de benziloxicarbonilo suplementar sob agitação a uma temperatura entre 7°C e 8°C durante um período aproximadamente igual a 3 minutos e agitou-se a mistura durante 1,5 horas a uma temperatura entre 5°C e 8°C. Extraiu-se a mistura de reacção duas vezes com cloreto de metileno (1 L x 2), secou-se o extracto combinado sobre sulfato de magnésio e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 540 g de 1-benziloxicarbonil-4-nitrosopiperazina impura com aspecto de um óleo amarelo pálido. Não se purificou mais a substância e utilizou-se como material de partida para a reacção subsequente.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,45-3,57 (2H), 3,70-3,88 (4H), 4,21-4,32 (2H), 5,18 (2H, s), 7,37 (5H, s).

f l A

#### Preparação 2

A uma mistura de 539 g de 1-benziloxicarbonilo-4-nitrosopiperazina em bruto, 615 mL de ácido acético e 615 mL de água, juntou-se gradualmente 422 g de zinco em pó com agitação e arrefecimento em banho de gelo, a uma temperatura entre 8°C e 13°C durante um intervalo de tempo de cerca de 2 horas.

Depois de retirado o banho de gelo, agitou-se a mistura durante 2 horas e a temperatura do líquido subiu até 60° C. Agitou-se a mistura durante mais duas horas, tendo-se ajustado entretanto a temperatura do líquido para um valor entre 30°C e 35°C com um banho de gelo e depois separou-se por filtração o material insolúvel, utilizando como filtro auxiliar celulose CF-11 em pó e lavou-se com 1 L de metanol. Misturou-se o filtrado e o líquido de lavagem e verteu-se gradualmente sobre a mistura de 400 mL de cloreto de metileno, 440 g de hidróxido de sódio e 1,2 L de água. Agitou-se e arrefeceu-se em banho de gelo, abaixo de 35° C.

Filtrou-se o material insolúvel utilizando como filtro auxiliar celulose CF-11 em pó e lavou-se com 2L de cloreto de metileno.

Misturou-se o filtrado e o líquido de lavagem e depois separou-se a fase orgânica e a seguir extraiu-se a fase aquosa com 1 L de cloreto de metileno. Depois de reunidas as fases orgânicas, estas foram lavadas com 1 L de água e secas sobre sulfato de magnésio. Submetendo o material a uma pressão hipobárica obteve-se 433 g de 1-amino-4-benziloxicarbonil-piperazina impura, com o aspecto de um óleo amarelo pálido. Não se purificou mais a substância, tendo esta sido utilizada como material de partida para a reacção seguinte.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,58 (4H, t, J=4Hz), 3,57 (4H, t, J=4Hz), 5,12 (2H, s), 7,34 (5H, s).

#### Exemplo 1

Dissolveu-se 433 g de 1-amino-4-benziloxicarbonil-piperazina impura e 254 g de trietilamina em 1,8 L de cloreto de metileno seco e adicionou-se à solução, gota a gota, 225 g de cloreto de p-

f. l. A

-fluorobenzoílo com posterior arrefecimento em banho de gelo, para uma temperatura entre 8°C e 25°C durante um intervalo de tempo de cerca de 20 minutos.

Agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura ambiente e recolheu-se os cristais resultantes por filtração. Os cristais foram lavados sucessivamente com 300 mL de cloreto de metileno, 500 mL de éter diisopropílico e 1,5 L de água para se obter 327 g de N-(4-benziloxicarbonil-1-piperazinil)-4-fluorobenzamida com o aspecto de um pó branco.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,91 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,12 (2H, s), 7,10 (2H, t, J=8Hz), 7,34 (5H, s), 7,75 (2H, dd, J=8,6 Hz).

#### Exemplo 2

Adicionou-se gradualmente 327 g de N-(4-benziloxicarbonil-1-piperazinil)-4-fluorobenzamida a uma mistura de 844 mL de solução a 30% de brometo de hidrogénio-ácido acético e de 53 mL de anisol, sob uma atmosfera de azoto. Este procedimento foi efectuado com agitação e durante um intervalo de tempo de cerca de 15 minutos.

A temperatura do líquido subiu de 25°C para 40°C e a mistura de reacção ficou transparente. Agitou-se a mistura de reacção durante um período de 3,5 horas à temperatura ambiente e efectuou-se a recolha dos cristais resultantes, mediante um processo de filtração. Os cristais obtidos foram lavados com 200 mL de éter dietílico para se obter os primeiros cristais (229g) de bromidrato de N-(1-piperazinil)-fluorobenzamida com o aspecto de um pó branco. Sob uma pressão hipobárica evaporou-se as águas-mãe adicionais e lavou-se o resíduo com 800 mL de éter dietílico para proporcionar os segundos cristais (162g) com o aspecto de um pó castanho claro. Devido ao facto de tanto os primeiros como os segundos cristais serem extremamente higroscópicos, estes foram colocados no excicador imediatamente depois da filtração e secaram à temperatura ambiente.

Depois, a uma mistura de 391 g de cristais em bruto de bromidrato de N-(1-piperazinil)-4-fluorobenzamida, obtidos pelo método descrito anteriormente, adicionou-se gradualmente 2 L de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N e 130 mL de anidrido acético com arrefecimento em banho de gelo, para uma temperatura entre 15°C e 20°C. Depois de se ter agitado durante vários minutos, toda a mistura de reacção solidificou, deixando de ser possível a sua agitação. Posteriormente deixou-se repousar durante 1 hora a uma temperatura aproximada de 20°C e efectuou-se a recolha dos cristais por filtração. Estes últimos foram lavados sucessivamente com 2 L de água e 1 L de éter diisopropílico para se obter 228 g de um pó branco. Depois de se deixar secar à temperatura ambiente, de um dia para o outro, preparou-se uma suspensão do pó branco em 1 L de éter diisopropílico e agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente. Os cristais foram recolhidos por filtração e foram lavados com éter diisopropílico para se obter cristais com aspecto de um pó branco (183g). Depois dissolveu-se, por aquecimento, o referido pó em 1,1 L de uma solução aquosa de etanol a 20%, filtrou-se a solução ainda quente e deixou-se o filtrado em repouso durante 1,5 horas em banho de gelo. Os cristais separados fora recolhidos por um processo de filtração, foram lavados com 550 mL de uma solução aquosa de etanol a 20% e depois foram deixados a secar à temperatura ambiente, de um dia para o outro, para se obter 163,3 g de N-(4-acetil-1-piperazinil)-4-fluorobenzamida com o aspecto de um pó branco cristalino. Ponto de fusão: 209°C-210°C.

Lisboa, 19 de Setembro de 2001

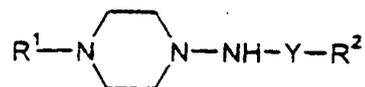
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



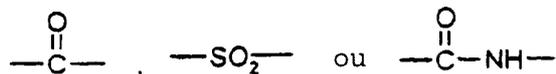
f. l. A

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:

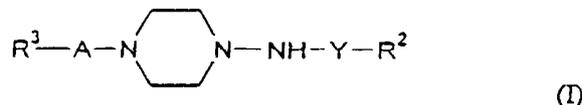


em que  $R^1$  é hidrogénio ou benziloxicarbonilo,  
 $R^2$  é um grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), arilo ou aril-  
alquilo ( $C_1-C_6$ ), cada um dos quais pode estar substituído  
com um átomo de halogénio,  
e Y é



ou os seus sais.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é N-(4-benzi-  
loxycarbonilo-1-piperazinil)-4-fluorobenzamida.
3. Procedimento para a preparação de um composto de fórmula:

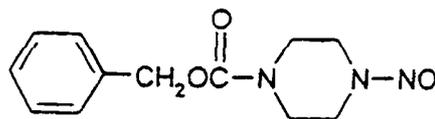


ou de um dos seus sais, o qual compreende os passos seguintes:

- i) fazer reagir em água um composto de fórmula:



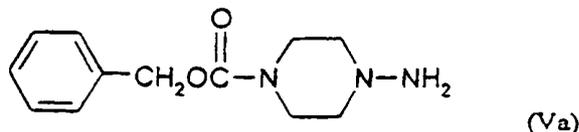
sucessivamente com nitrito de sódio e cloreto de benziloxi-  
carbonilo para se obter um composto de fórmula:



em que a nitração se realiza em presença de ácido clorídrico  
concentrado e se adiciona hidróxido de sódio antes de se adicionar  
cloreto de benziloxicarbonilo, e depois

f l a

ii) fazer reagir em água o composto obtido com zinco para se obter um composto de fórmula:

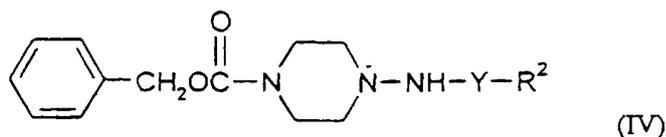


em que a redução com zinco se realiza na presença de ácido acético, e depois

iii) fazer reagir o composto obtido com um composto de fórmula:

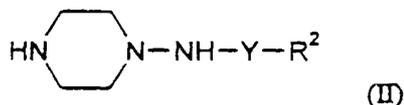


ou um seu derivado reactivo, ou um dos seus sais, para se obter um composto de fórmula:



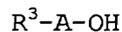
ou um dos seus sais, e depois

iv) submeter o composto obtido a uma reacção de eliminação do grupo benziloxicarbonilo para se obter um composto de fórmula:



ou um dos seus sais, e depois

v) fazer reagir o composto obtido ou seu sal com um composto de fórmula:

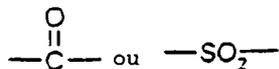


ou um seu derivado reactivo ou um dos seus sais,

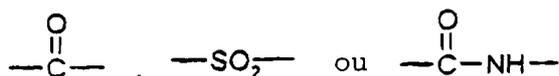
em que  $\text{R}^2$  é um grupo cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), arilo ou aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo de halogénio,

$\text{R}^3$  é um grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo ou aril-alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo de halogénio,

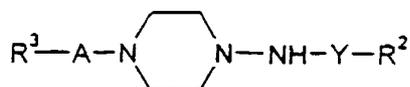
A é



e Y é



4. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou os seus sais, para a preparação de um composto de fórmula:



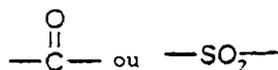
(I)

ou de um dos seus sais,

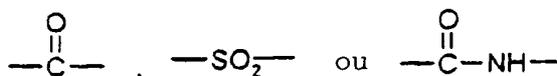
em que R<sup>2</sup> é cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo ou aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo de halogénio,

R<sup>3</sup> é alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo ou aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada um dos quais pode ser substituído por um átomo de halogénio,

A é



e Y é



Lisboa, 19 de Setembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL