



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 93824 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D295/08 A

C07D295/12 B

C07D295/14 B

A61K031/495 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.04.20

(30) *Prioridade:* 1989.04.22 GB 8909209
1989.10.27 US 428148

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.11.20

(45) *Data e BPI da concessão:*
06/96 1996.06.26

(73) *Titular(es):*

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION
685 THIRD AVENUE NEW YORK 10017 US
JOHN WYETH & BROTHER LTD.
HUNTERCOMBE LANE SOUTH, TAPLOW
MAIDENHEAD, BERKSHIRE SL6 0PH GB

(72) *Inventor(es):*

MAGID ABDEL-MEGID ABOU-GHARBI US
IAN ANTHONY CLIFFE GB
JOHN PATRICK YARDLEY US

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93.824

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION. norte-
-americana. industrial. com sede em 685 Third
Avenue. New York. N.Y. 10017- USA e
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED.. britânica. in-
dustrial. em Huntercombe Lane South. Taplow
Maidenhead. Berkshire. SL6 OPH - INGLATERRA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE PIPERAZINA"

INVENTORES: MAGID ABDEL-MEGID ABOU-GHARBIA; JOHN PATRICK
YARDLEY; e IAN ANTHONY CLIFFE

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

REINO UNIDO. em 22 de Abril de 1989. sob o No. 89 09209.2 e
U.S.A.. em 27 de Outubro de 1989. sob o No. 428.148



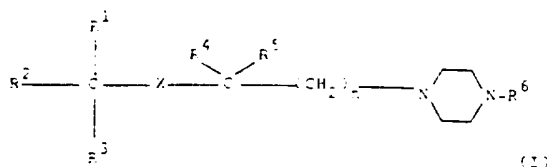
AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION e JOHN WYETH & BROTHER
 "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula

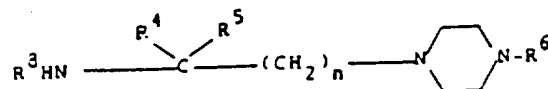


em que R^1 significa alquilo; R^2 e R^3 significam alquilo ou tomados em conjunto significam polimetileno, R^2 e R^3 completam uma fracção 5-norbornen-2-ilo; X significa $-\text{CO}_2$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OCO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{NHNHCO}-$, $-\text{ON}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^7)-$ ou $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^8)-$, em que R^7 e R^8 significam, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são halo, alquilo, alcoxi, ciano, nitro ou per-halometilo; R^4 significa hidrogénio ou alquilo; R^5 significa hidrogénio, alquilo, hidro-
xialquilo, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo

substituído em que os substituintes são hidroxi, halo, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi, carboxamido, amino, alquilamino ou dialquilamino; R^6 significa fenilo, benzilo, 2-, 3- ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo, qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais hidroxi, halo, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi, carboxamido, amino, alquilamino ou dialquilamino; n significa um dos números inteiros 0,1,2,3,4 ou 5; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, com a condição de quando X significa $-\text{CON}(R^7)-$ e R^7 é alquilo, R^6 é diferente de 2-pirimidinilo, e com a condição de que quando X significa CO_2 e R^1 , R^2 e R^3 significam metilo e n é 1, R^6 é diferente de 3,5-di(trifluorometil)fenilo.

Estes compostos são agentes antidepressivos e/ou ansiolíticos.

O referido processo de preparação consiste na reacção de uma amina de fórmula



com um isocianato apropriado.



- 3 -

Patentes Aparentadas

Os Pedidos de Patentes dos E.U.A Nº 335 075; 297 509 e 294 853 revelam amidas, carbamatos, carbonatos e ureias de adamantil- e noradamantil-piperazina com elevadas afinidades relativamente a $5HT_{1A}$. Estes compostos, bem como aqueles que são revelados na Patente dos E.U.A. 4 797 489 por Abou-Gharbia et. al., são úteis no tratamento de doenças CNS.

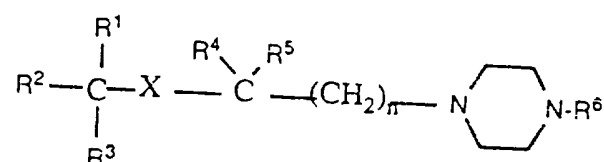
Antecedentes do Invento

A actividade ansiolítica da buspirona e de compostos estruturalmente aparentados tem sido atribuída à sua actividade selectiva ao nível de um receptor do subtipo da serontina (5-hidroxitriptamina; 5HT) denominado receptor $5-HT_{1A}$. A Patente dos E.U.A. Nº 4 202 898 revela o tratamento da ansiedade e da depressão com um grupo de derivados de fenilpiperazina substituída. Entre os compostos revelados como sendo úteis para esse fim encontra-se o éster (3-trifluorometiltio fenil-piperazino)etílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico (coluna 3, composto 21). O valor terapêutico dos agonistas para receptores $5-HT_{1A}$ foi recentemente alargado a estruturas compostas tal como a umespirona, que revela uma elevada afinidade para os locais de ligação tanto do receptor $5-HT_{1A}$ como do receptor D_2 (P.E. DE 3529872, 87/9).

Descrição do Invento

De acordo com este invento, apresenta-se um grupo de novos compostos que revelam afinidade relativamente ao receptor $5HT_{1A}$ de serontina, o que os caracteriza como agentes

antidepressivos e/ou ansiolíticos. Alguns dos compostos de acordo com este invento não apenas afinidade relativamente ao receptor 5HT_{1A} mas também ligação ao receptor D₂ de dopamina, o que os caracteriza como agentes ansiolíticos e/ou antidepressivos com elementos de actividade antipsicótica. Os compostos de acordo com o presente invento possuem a seguinte fórmula estrutural:



em que

R¹ significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R² e R³ significam alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou tomados em conjunto significam polimetileno com 2 a 12 átomos de carbono ou tomados em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, R² e R³ completam uma fracção 5-norbornen-2-ilo;

X significa -CO₂-, -OCO-, -OCO₂-, -N(R⁷)CO-, -NHNHCO-, -ON(R⁷)CO-, -CON(R⁷)-, -N(R⁷)CO₂-, -OCON(R⁷)- ou -N(R⁷)CON(R⁸)-, em que R⁷ e R⁸ são independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro ou per-halometilo;

R^4 significa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 significa hidrogénio, alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são hidroxi, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi com 2 a 7 átomos de carbono, carboxamido, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono;

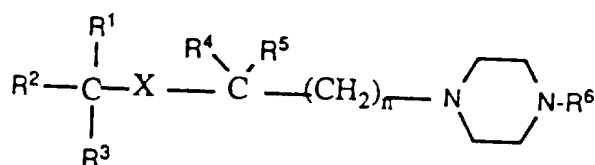
R^6 significa fenilo, benzilo, 2-, 3-, ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo; cada um dos quais pode ser substituído com um ou mais hidroxi, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi com 2 a 7 átomos de carbono, carboxamido, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono;

e

n significa um dos números inteiros 0,1,2,3,4 ou 5;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de quando X é $-\text{CON}(R^7)-$ e R^7 é alquilo, R^6 ser diferente de 2-pirimidinilo, e com a condição de que quando X significa CO_2 e R^1 , R^2 e R^3 significam metilo e n é 1, R^6 é diferente de 3,5-di(trifluorometil)fenilo.

Os compostos preferidos, do ponto de vista da economia de produção e do perfil de actividade são aqueles que possuem a fórmula:



em que

R^1 significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 e R^3 significam alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou tomados em conjunto significam polimetileno com 2 a 6 átomos de carbono ou tomados em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, R^2 e R^3 completam uma fracção 5-norbornen-2-ilo;

X significa $-\text{CO}_2$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OCO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{NHNHCO}-$, $-\text{ON}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^7)-$ ou $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^8)-$, em que R^7 e R^8 são independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro ou per-halometilo;

R^4 significa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 significa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, benzilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, o-metoxifenilo, p-clorofenilo ou p-fluorofenilo;

R^6 significa fenilo, 2-alquilfenilo em que o substituinte alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono, 2-alcoxifenilo em que o substituinte alcoxi tem 1 a 6 átomos de carbono, 2-halofenilo, 2-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-per-halometilfenilo, benzilo, 2-, 3-, ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo;

e

n significa um dos números inteiros 0,1,2,3,4 ou 5;

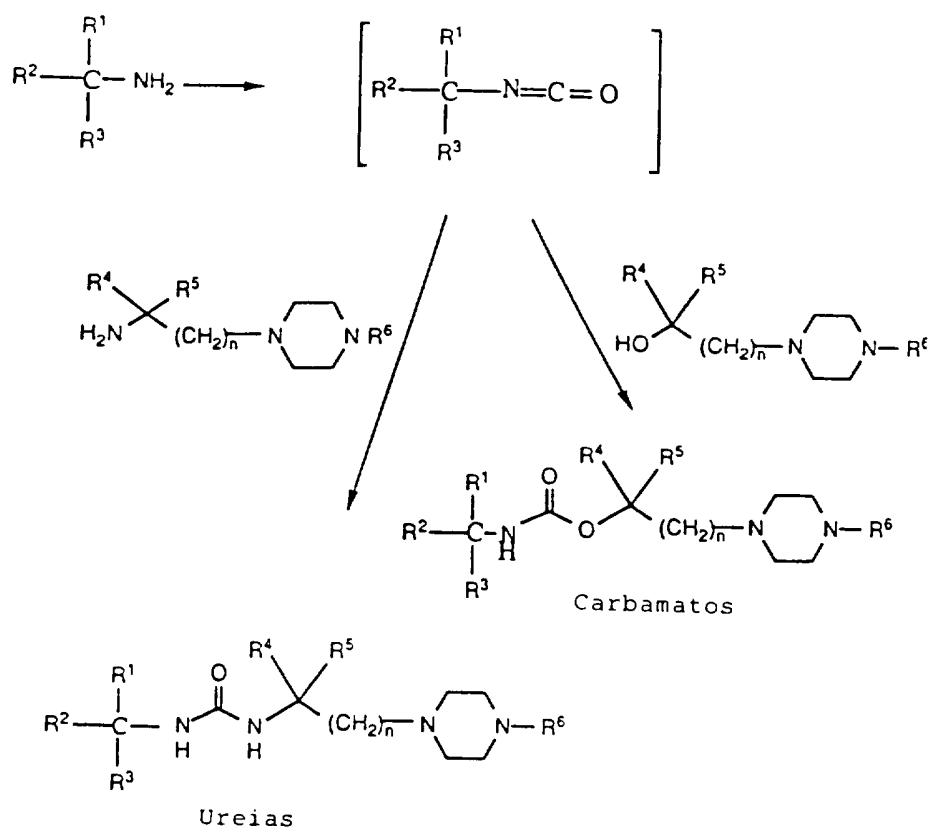
ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, com a condição de quando X é $-\text{CON}(R^7)-$ e R^7 é alquilo, R^6 ser diferente de 2-pirimidinilo, e com a condição de que quando X significa CO_2 e R^1 , R^2 e R^3 significam metilo e n é 1, R^6 é diferente de 3,5-di(trifluorometil)fenilo.

O substituinte halo referido no parágrafo precedente pode ser cloro, bromo, fluoro ou iodo, sendo preferidos os substituintes cloro, bromo e fluoro. Por uma questão de simplicidade, preferem-se nas moléculas os grupos alquilo e alcoxi inferior contendo 1 a 4 átomos de carbono. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são produzidos de modo convencional a partir de ácidos tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfônico, nítrico, p-toluenossulfônico, acético, cítrico, maleico, succínico e outros análogos.

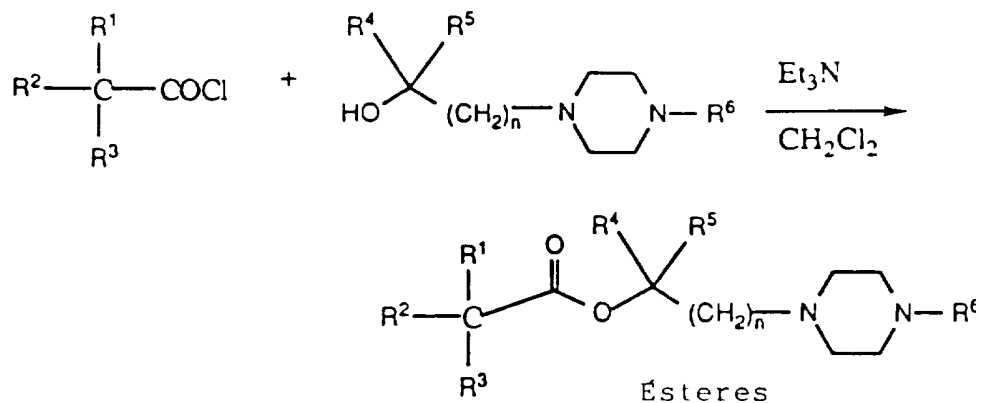
Os compostos de acordo com este invento apresentam centros quirais, dependentes das variações de substituintes em R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 . Os isómeros ópticos obtidos nestas posições podem ser separados e isolados ou produzidos directamente de modo convencional a partir de reagentes de configuração conhecida ou aparentada.

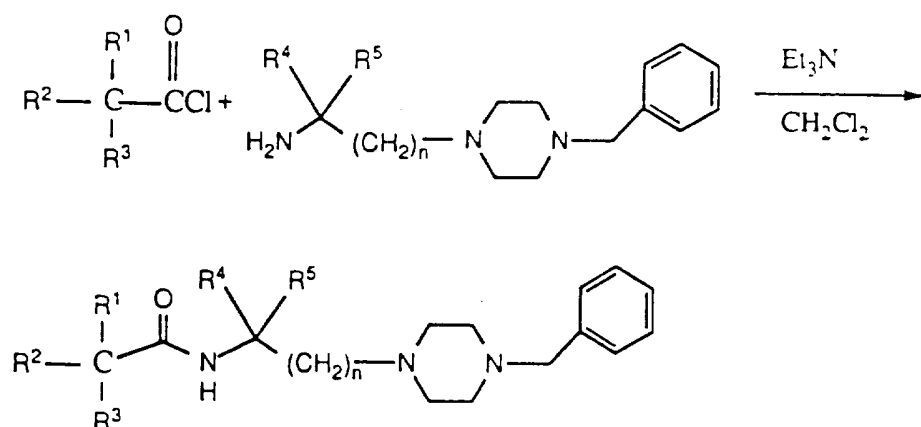
Observou-se ligação relativamente ao receptor $5HT_{1A}$ altamente selectiva com os compostos de acordo com este invento em que R^5 é alquilo com 4 a 8 átomos de carbono ou uma fracção fenilo ou benzilo facultativamente substituída. Estes compostos demonstram apenas uma fraca ligação relativamente aos receptores D_2 e α_1 . Como tal, a sua actividade ansiolítica selectiva é patente.

Os compostos de acordo com este invento são produzidos por diversos métodos convencionais a partir de substâncias de partida disponíveis no mercado ou de reagentes que podem ser obtidos por técnicas convencionais. Deste modo, por exemplo, as ureias, os carbamatos e carbonatos de t-butilo desejados, podem ser preparados fazendo reagir t-alquilamina ou t-alquilálcool com o piperazinilalcanol ou a piperazinilalquilamina adequados na presença de fosgénio ou de uma substância equivalente de fosgénio adequada tal como cloroformato de triclorometilo num solvente adequado tal como cloreto de metileno, assim:

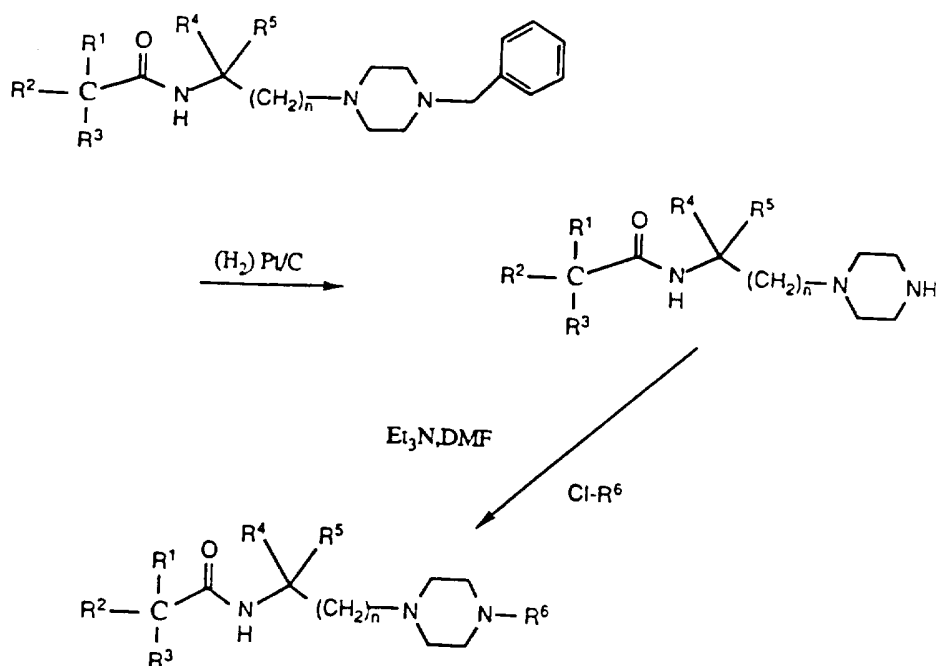


Os ésteres desejados são preparados por reacção do piperazinilalcanol apropriadamente substituído com um haleto de ácido num solvente adequado tal como CH_2Cl_2 , em presença de um aceitador de ácido tal como trietilamina.





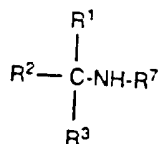
As carboxamidas α -substituídas desejadas podem ser preparadas fazendo reagir a N-benzilpiperazinilalquilamina apropriadamente substituída com um haleto de ácido em cloreto de metileno e na presença de trietilamina, para dar origem ao produto intermédio N-benzilcarboxamida, que é desbenzilado e substituído com o haleto de arilo ou heteroarilo apropriado, assim:



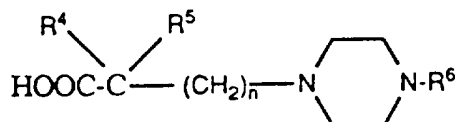
Carboxamidas

Os ésteres, amidas e carbamatos inversos preparam-se, evidentemente, de modo análogo, com os reagentes funcionalmente opostos.

Por exemplo, num método de preparação da amida inversa (em que X significa $\text{NR}^7\text{CO}-$), uma amina de fórmula



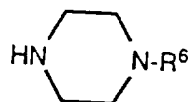
é acilada com um ácido de fórmula:



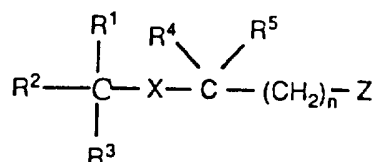
ou com qualquer seu derivado acilante. Os exemplos de derivados acilantes incluem haletos de ácido (por ex., os cloretos de ácido), azidas, anidridos, imidazolidas (obtidas, por ex., a partir de carbonildiimidazole), ésteres activados ou ureias de O-acilo obtidas a partir de uma carbodiimida tal como uma dialquilcarbodiimida, em particular dicitclohexilcarbodiimida. A amina é, de preferência, acilada com o ácido na presença de um agente de acoplamento tal como 1,1'-carbonildiimidazole, iso-butilicloroformato ou cloreto de difenilfosfinilo. As hidrazidas e hidroxamatos são produzidos de modo análogo a partir da hidrazina substituída ou hidroxilamina substituída e do ácido carboxílico

$$\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ R^2 - C - OH \\ | \\ R^3 \end{array}$$

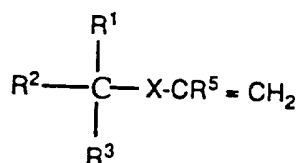
Um método alternativo de preparação dos compostos de acordo com o invento compreende a alquilação de uma piperazina de fórmula:


$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^2 - \text{C} - \text{X} - \text{C} - (\text{CH}_2)_n - \\ | \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array}$$

O agente de alquilação pode ser, por exemplo, um composto de fórmula:

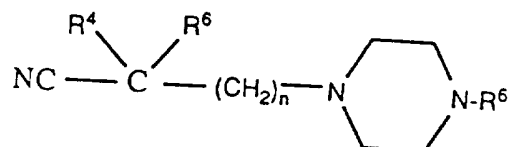


em que Z é um grupo dissociável tal como halogénio ou um grupo alquil- ou aril-sulfoniloxi. Alternativamente, quando n é 1, o agente de alquilação pode ser um composto insaturado de fórmula:

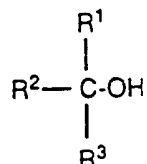


e os compostos são feitos reagir mediante uma reacção de Michael. A reacção pode ter lugar a uma temperatura elevada, na presença de um álcool.

As amidas de acordo com o invento em que X significa -NH-CO- podem ser preparadas por um método alternativo que compreende a reacção de um nitrilo de fórmula:

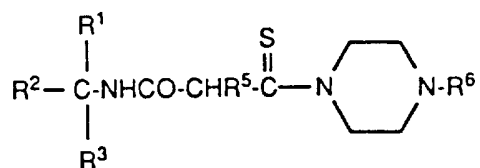


com um álcool terciário de fórmula:

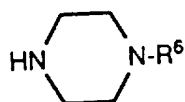


sob condições ácidas, tal como na reacção de Ritter.

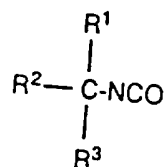
Um outro método de preparar as amidas inversas de acordo com o invento em que n significa 1 compreende a dessulfurização de um composto contendo enxofre de fórmula:



A dessulfurização pode ser realizada na presença de um catalisador de níquel. O composto contendo enxofre pode ser preparado mediante uma reacção de Willgerodt, por ex. uma aril alquil cetona de fórmula $\text{CH}_3\text{CO}-\text{R}^5$ é feita reagir com enxofre e uma piperazina de fórmula:



e a tioamida resultante é tratada com uma base e com um isocianato de fórmula:



Os processos atrás descritos podem ser executados para dar origem a um composto de acordo com o invento sob a forma de uma base livre ou de um sal de adição de ácido. Se o composto de acordo com o invento é obtido sob a forma de um sal de adição de ácido, a base livre pode ser obtida tornando básica uma solução do sal de adição de ácido. Inversamente, se o produto resultante do processo é uma base livre, pode obter-se um sal de adição de ácido, em particular um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, por dissolução da base livre num solvente orgânico adequado e tratamento da solução com um ácido, de acordo com procedimentos de preparação de sais de adição de ácidos a partir de compostos básicos convencionais.

Os Exemplos que se seguem ilustram, sem quaisquer limitações, a preparação de compostos representativos deste invento.

Exemplo 1

N-(1,1-Dimetiletil)-N¹-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]ureia

A uma suspensão de t-butilamina (0,4 g, 0,005 mol) em 50 ml de cloreto de metileno anidro sob uma atmosfera de azoto

anidro adicionou-se trietilamina (1,2 g, 0,01 mol). A solução resultante foi submetida a refluxo durante trinta minutos, tendo-se depois adicionado cloroformato de triclorometilo (0,57 g, 0,002 mol) gota a gota por intermédio de uma seringa. A suspensão resultante foi submetida a refluxo durante três horas. Deixou-se depois a mistura de reacção arrefecer até atingir a temperatura ambiente, e à solução fria adicionou-se uma solução de 2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butilamina (1,5 g, 0,005 mol) em 15 ml de cloreto de metileno anidro, a que se seguiram dois equivalentes de trietilamina (1,2 g, 0,01 mol). A mistura resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura de reacção foi diluída para um volume de 200 ml com cloreto de metileno, lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5%, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada num evaporador rotativo até se obter um óleo amarelo. O produto desejado (CCF sobre gel de sílica usando uma mistura solvente de metanol a 20% em acetato de etilo, $R_f = 0,41$) por intermédio de cromatografia de gravidade em gel de sílica e convertido no sal cloridrato para proporcionar 0,33 g do composto em epígrafe sob a forma de um tricloridrato, p.f. = 167-169°C.

Análise elementar para $C_{20}H_{34}N_4O_2 \cdot 3HCl$

Valor calculado : C, 50,90; H, 7,90; N, 11,87

Valor encontrado: C, 51,04; H, 8,04; N, 11,75

Exemplo 2

N-[4-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-2,2-dimetilpropanamida

A uma solução agitada de 4-(2-metoxifenil)-1-piperazinilbutanamina (1,71 g, 0,006 mol) e trietilamina (0,8 g, 0,008 mol) em 50 ml de cloreto de metileno adicionou-se cloreto de pivaloílo (0,78 g, 0,006 mol), prosseguindo-se com a agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A solução de cloreto de metileno foi lavada com água, seca sobre MgSO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto desejado foi isolado por meio de cromatografia líquida de elevado rendimento (CLAP) em gel de sílica (usando um gradiente que ia de acetato de etilo a 10% em hexano a metanol a 10% em acetato de etilo) e convertido no sal dicloridrato (0,95 g, 38%), p.f. = 191-196°C.

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 55,94; H, 8,22; N, 9,79

Valor encontrado: C, 56,03; H, 8,24; N, 9,89

Exemplo 3

Éster 2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico

Cloreto de pivaloílo (15,0 g, 0,124 mol) e trietilamina (13,1 g, 0,13 mol) foram agitados com 1-bromoetanol (15,5 g, 0,124 mol) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. O produto desejado foi recuperado para ser usado de acordo com o procedimento seguinte:



A uma solução agitada de N-(2-metoxifenil)piperazina (3,64 g, 0,019 mol) e trietilamina (6 g, 0,06 mol) em 80 ml de DMF adicionou-se 2-bromoetilpivalato (4 g, 0,019 mol). A mistura de reacção foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A DMF foi retirada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4 anidro) e evaporada. O produto desejado foi separado por CLER preparativa e convertido no sal dicloridrato, p.f. = 193-195°C.

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

Valor calculado : C, 54,96; H, 7,63; N, 7,12; Cl, 18,07

Valor encontrado: C, 54,94; H, 7,52; N, 6,97; Cl, 17,69

Exemplo 4

éster 3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico

A uma solução agitada de 3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]propanol (4,76 g, 0,019 mol) e trietilamina (6 g, 0,06 mol) em 100 ml de cloreto de metileno adicionou-se cloreto de pivalóilo (2,28 g, 0,019 mol), prosseguindo-se com a agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A fase orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4 anidro) e evaporada. O composto em epígrafe foi isolado por CLAP preparativa e convertido no sal cloridrato; p.f. = 202-204°C.

Análise elementar para $C_{19}H_{30}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 56,01; H, 7,86; N, 6,87

Valor encontrado: C, 56,13; H, 8,09; N, 6,73

Exemplo 5

Éster 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico

O composto em epígrafe foi preparado segundo o procedimento do Exemplo 4, com a exceção de que se usou 3-[4-(2-clorofenil)-piperazinalpropanol (4,89 g, 0,019 mol) em vez de 3-[4-(2-metoxifenil)-piperazinil]propanol. O composto em epígrafe foi convertido no sal cloridrato, p.f. = 186-188°C.

Análise elementar para $C_{18}H_{27}N_2O_2 \cdot HCl$

Valor calculado : C, 57,06; H, 7,46; N, 7,46

Valor encontrado: C, 57,73; H, 7,06; N, 7,13

Exemplo 6

Éster 3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico

Cloreto de pivaloílo (15,0 g, 0,124 mol) e trietilamina (13,1 g, 0,13 mol) foram agitados com 1-bromopropanol (17,3 g, 0,124 mol) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. O produto desejado, 3-bromopropilpivalato foi recuperado para ser usado pelo procedimento seguinte:

A uma solução agitada de dicloridrato de N-(2-pirimidinil)piperazina (4,25 g, 0,0179 mol) e trietilamina (6,06 g, 0,06 mol) em DMF adicionou-se pivalato de 3-bromopropilo (4,0 g, 0,0179 mol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 . O extracto de CH_2Cl_2 foi lavado com água, seco (Na_2SO_4 anidro) e evaporado para proporcionar 9,0 g do composto em epígrafe em bruto. A purificação por meio de CLAP e a conversão no dicloridrato com HCl etéreo proporcionaram o produto, p.f. 178-180°C C.

Análise elementar para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 48,36; H, 7,55; N, 14,10

Valor encontrado: C, 48,00; H, 7,08; N, 13,70

Exemplo 7

(R)-N-[1-Metil-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-trimetilacetamida

A uma solução arrefecida de t-butoxicarbonil-D-alanina (9,45 g, 0,05 mol) e 1-(2-metoxifenil)piperazina (9,6 g, 0,05 mol) em 125 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se cianofosfato de dietilo (8,34 ml, 0,055 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 ao longo de um período de 30 minutos, seguido de trietilamina (7,37 ml, 0,055 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 ao longo de um período de 15 minutos. Passadas 2,5 horas, a solução foi lavada com água (2 x 100 ml) e K_2CO_3 (2 x 100 ml de solução aquosa a 10%), seca sobre K_2CO_3 anidro e evaporada para dar origem a um óleo. A 1-(t-butoxicarbonil-D-alanil)-4-(2-metoxifenil)piperazina em bruto foi agitada em 200 ml de HCl em acetato de etilo 4,5N durante 1 hora à temperatura

ambiente, diluída com 400 ml de éter dietílico anidro, lavada e seca no vácuo. O dicloridrato de 1-(D-alanil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina foi agitado em 200 ml de THF anidro, tratado com 225 ml de BH_3 em THF 1M, e submetido a refluxo durante 3,5 horas. Após arrefecimento em gelo, a reacção foi interrompida com 140 ml de solução aquosa de HCl 2N e submetida a refluxo durante 18 horas. O THF foi retirado num Rotovapor^(R), a solução aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio 6N e a amina foi extraída para éter dietílico. A solução de éter foi seca sobre K_2CO_3 , filtrada e tornada ácida com HCl em acetato de etilo 4,5N. O sal foi filtrado, lavado com éter dietílico, convertido na base livre em NaOH 2N e extraído para éter dietílico. Após secagem tal como foi atrás descrito, obteve-se a (R)-1-metil-2-[4-(2-metoxifenil)-piperazinil]-etilamina sob a forma de um óleo (11,8 g, 94,7% com base em Boc-D-alanina). Uma amostra foi convertida no sesqui-hidrato de tricloridrato, p.f. 219-221°C; $[\alpha]_D^{25} = -26,4$ c = 0,99 MeOH. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1,32 (d, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 4H), IV não apresentava quaisquer picos carbonilo.

Análise elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 43,59; H, 7,58; N, 10,89

Valor encontrado: C, 43,47; H, 7,08; N, 10,57

(R)-[1-metil-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil-amina (2,49 g, 0,01 mol) e ácido trimetilacético (2,04 g, 0,02 mol) em 25 ml de CH_2Cl_2 foram arrefecidos em gelo e tratados com dietilcianofosfonato (3,26 g, 3,1 ml, 0,02 mol) em 10 ml de CH_2Cl_2 durante um período de 15 minutos, seguido de n-metilmorfolina (2,02 g, 2,2 ml, 0,02 mol) em 10 ml de CH_2Cl_2 durante um período de 15 minutos, tendo a reacção sido seguida por meio de CCF. A reacção estava praticamente concluída ao fim de 2 horas. Após agitação de um dia para o outro, a solução foi lavada com

NaOH 2N (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml) e seca (K_2CO_3 anidro). O produto foi isolado utilizando cromatografia de coluna seca sobre gel de sílica (300g) e revelação com acetato de etilo. A fracção que continha o produto (R_f 0,54, uniplaca, acetato de etilo) foi evaporada, proporcionando 3,35 g (rendimento de 98%) de um óleo que foi dissolvido em 150 ml de éter dietílico anidro e precipitado com HCl em acetato de etilo 4,5N, p.f. 185-188°C. A recristalização de uma pequena amostra a partir de metanol e éter dietílico não alterou o ponto de fusão.

I.V. 1650 cm^{-1} . ^1H R.M.N. (DMSO d_6) δ : 1,1 (d, 12H), 3,7 (s, 3H), 7,0 (m, 4H), $[\alpha]_D^{25} = -11,67$, c 1,03 MeOH

Análise elementar para $C_{19}H_{31}N_3O_2 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 56,15; H, 8,18; N, 10,34; Cl, 17,45

Valor encontrado: C, 55,76; H, 7,98; N, 9,98; Cl, 17,16

Exemplo 8

N-2-(4-(2-Metoxifenil)-1-piperazina)etil-2,2-dimetilpropanamida

A uma solução de 2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazina)etil-amina (3,00g, 0,0127 mol) em CH_2Cl_2 (80 ml) adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (1,6 ml, 1,6 g, 0,013 mol) e trietilamina (2,0 ml, 2,8 g, 0,027 mol) sucessivamente. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A solução foi lavada com H_2O e depois com salmoura e seca com $MgSO_4$. Depois da evaporação de CH_2Cl_2 obteve-se 4,25 g do produto bruto. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica, hexano, EtOAc, MeOH) forneceu uma amostra pura da base livre, 1,19 g. Recuperaram-se adicionalmente 2,29 g de produto ligeiramente impuro. O

tratamento da amostra pura em EtOH com HCl deu o cloridrato em epígrafe, 1,13 g, p.f. 243-244°C.

Análise elementar para $C_{18}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 55,10; H, 7,96; N, 10,71;

Valor encontrado: C, 54,78 H, 8,05; N, 10,56;

Exemplo 9

N-(1,1-dimetiletil)-4-(2-metoxifenil)-1-piperazinaceta-
mida

A uma solução de t-butil cloroacetamida (3,51 g, 0,0235 mol) em DMF (150-200 ml) adicionou-se sucessivamente cloridrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (5,35 g, 0,0234 mol) e trietil amina (6,85 ml, 4,97 g, 0,0491 mol). A solução foi agitada a 90°C durante 4 horas. O DMF foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre CH_2Cl_2 e H_2O . A fase aquosa foi extraída uma vez com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com uma pequena quantidade de H_2O e secas com $MgSO_4$. A evaporação do solvente deu origem ao produto bruto (6,24 g) que foi purificado por cromatografia "flash" (gel de sílica, EtOAc, hexano) para se obter a base livre (4,8 g). O tratamento com HCl em EtOH deu o composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato, p.f. 105°C (3,97 g, 43%).

Análise elementar para $C_{17}H_{27}N_3O_2 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 51,51; H, 7,88; N, 10,67;

Valor encontrado: C, 51,59 H, 8,16; N, 10,39;

Exemplo 10

N-(1,1-dimetiletil)-4-(2-pirimidinil)-1-piperazinapropanamida

A uma suspensão de cloridrato de t-butilamina (preparada por tratamento de uma solução Et_2O de t-butilamina (2,7 ml, 1,9 g, 0,026 mol) com HCl numa solução de cloreto de ácido 3-bromopropiônico (4,47g, 0,0261 mol) com CH_2Cl_2 (145 ml) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (9,1 ml, 6,8 g, 0,052 mol) durante 10-15 minutos à temperatura ambiente. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5-3 horas. Adicionaram-se alguns ml de N,N-diisopropiletilamina até a solução se tornar homogênea. A solução foi lavada duas vezes com HCl diluído e uma vez com H_2O , seca com MgSO_4 e evaporada para se obter 3,34 g de N-t-butil 3-bromopropanamida e N-t-butil acrilamida (aproximadamente 36%/64% em peso). A mistura da reação foi tomada em EtOH (200 ml) e à solução de amidas adicionou-se dicloridrato de 1-(2-pirimidinil)piperazina (6,82 g, 0,0288 mol) e acetato de sódio (4,72 g, 0,0575 mol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 8 dias. O solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre CH_2Cl_2 e Na_2CO_3 aquoso. A fase CH_2Cl_2 foi lavada com NaCl aquoso e seca com MgSO_4 . A evaporação do CH_2Cl_2 forneceu 5,61 do composto bruto que foi purificado por CLAP para se obter 4,13 g da base livre. O tratamento em EtOH com HCl deu origem ao composto em epígrafe, 4,48 g (46%), p.f. 220-222°C.

Análise elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 48,25; H, 7,55; N, 18,76;

Valor encontrado: C, 48,42; H, 7,45; N, 18,62;

Exemplo 11

éster 2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]etilico do ácido 2,2-dimetilpropanóico

De acordo com o procedimento do Exemplo 3, com a excepção de N-(2-pirimidinil)piperazina ser substituída por N-(2-metoxifenil)piperazina, obteve-se o composto em epígrafe que foi convertido no sal de cloridrato com HCl etéreo, p.f. 185-187°C.

Análise elementar para $C_{15}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 49,32; H, 7,12; N, 15,34;

Valor encontrado: C, 38,24; H, 3,69; N, 37,87;

Exemplo 12

3-[1-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]]-2-fenilpropanoato de t-butilo

Uma suspensão de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (3,28 g, 12,8 mmol) em tolueno (20 ml) foi tratada sob uma atmosfera de azoto com ácido atrópico (1,80 g, 12,2 mol) tratado com t-butanol (0,92 g, 11,8 mmol), tratada com trietilamina (3,6 ml, 25,8 mmol), aquecida sob refluxo durante 2 horas, arrefecida para a temperatura ambiente e tratada com água (100 ml) e éter dietílico (100 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com éter dietílico (50 ml). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (100 ml), secas ($MgSO_4$), evaporadas no vácuo e o resíduo purificado por cromatografia [sílica;

hexano-acetato de etilo (20:1)] para se obter o 2-fenilpropenoato de t-butilo (1,32 g) sob a forma de um óleo.

Uma solução de 2-fenilpropenoato de t-butilo (1,28 g, 6,3 mmol) e de 1-(2-metoxifenil)piperazina (1,22 g; 6,4 mmol) em etanol (10 ml) foi mantida à temperatura ambiente durante 3 dias, evaporada no vácuo e o óleo amarelo purificado por cromatografia [sílica; hexano-acetato de etilo (5:1)] para se obter a base livre do produto (1,96 g) sob a forma de cristais, p.f. 99-101°C.

A suspensão da base livre em metanol quente (20 ml) foi acidificada com cloreto de hidrogênio etéreo. A solução resultante foi arrefecida para uma temperatura baixa e a mistura evaporada no vácuo. Os cristais foram triturados com éter dietílico para se obter o sal de dicloridrato do produto (1,46 g) p.f. 190-193°C.

Análise elementar para $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 61,4; H, 7,3; N, 6,0;

Valor encontrado: C, 61,3; H, 7,5; N, 6,0;

Exemplo 13

3-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]-2-fenilpropanamida de N-t-butilo

Aqueceram-se sob refluxo 1-(2-metoxifenil)piperazina (22,6 g, 0,118 mol) e ácido atrópico (17,4 g, 0,118 mol) em etanol (300 ml) durante 18 horas, arrefeceram-se até à temperatura ambiente e evaporaram-se no vácuo. O sólido foi triturado com acetona (3 x 100 ml) para se obter uma primeira colheita de ácido

3-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]-2-fenilpropiónico (13,8 g) sob a forma de cristais brancos. O filtrado foi evaporado no vácuo para se obter um óleo que cristalizou lentamente durante o espaço de um mês. O sólido foi triturado com acetona (200 ml) para se obter uma segunda colheita do mesmo hemi-hidrato (9,01 g) sob a forma de cristais brancos, p.f. 160-163°C.

Análise elementar para $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$

Valor calculado : C, 68,8; H, 7,2; N, 8,0;

Valor encontrado: C, 68,4; H, 7,2; N, 7,9;

Uma suspensão agitada de ácido 3-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]-2-fenilpropiónico (5,05 g, 14,7 mmol) em diclorometano (30 ml) foi tratada com 1,1-carbonildiimidazole (2,67 g, 16,5 mmol) e, passados 35 minutos, a solução resultante foi tratada com t-butilamina (1,9 ml, 18,2 mmol). Após 18 horas, a mistura foi evaporada no vácuo e o resíduo purificado por cromatografia (sílica, éter dietílico) para se obter o produto (2,80 g, 48%) sob a forma de cristais brancos. Uma suspensão do sólido em metanol-isopropanol (2 ml + 6 ml) foi acidificada com cloreto de hidrogênio etéreo para se obter uma solução que foi evaporada no vácuo dando origem a um sólido. A trituração com éter dietílico deu o sal de dicloridrato do produto (3,30 g), p.f. 230-231°C.

Análise elementar para $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 61,5; H, 7,5; N, 9,0;

Valor encontrado: C, 61,4; H, 7,5; N, 8,9;

Exemplo 14

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazinil]metil]-3-fenil-propanamida de N-t-butilo

Aqueceram-se sob refluxo ácido 2-(fenilmetil)propenóico (Mannich et al., Chem.Ber., 1922, 55, 3486) (2,00 g, 12,35 mmol) e 1-(2-metoxifenil)piperazina (2,37 g, 12,35 mmol) em propanol (25 ml) durante 18 horas, arrefeceram-se até à temperatura ambiente e evaporaram-se no vácuo. O resíduo foi triturado com acetona e éter dietílico para se obter o ácido 2-[[4-(2-metoxifenil)piperazinil]metil]-3-fenil-propanóico (0,80 g) sob a forma de um pó incolor, p.f. 155-158°C.

Análise elementar para $C_{21}H_{26}N_2O_3$

Valor calculado : C, 71,2; H, 7,3; N, 7,9;

Valor encontrado: C, 71,6; H, 7,4; N, 7,6;

O produto do parágrafo precedente (1,60 g, 4,5 mmol) em diclorometano foi tratado com 1,1'-carbonildiimidazol (0,73 g, 4,5 mmol), agitado durante uma hora, tratado com butilamina terciária (0,66 g, 9,0 mmol), agitado durante 18 horas, evaporado no vácuo e o resíduo cromatograficamente purificado (sílica, gradiente de éter diisopropílico para éter dietílico). O produto foi dissolvido em isopropanol quente e tratado com HCl etéreo para se obter o composto em epígrafe sob a forma do sal de cloridrato (0,43 g), p.f. 127,5-130°C.

Análise elementar para $C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 3/4 H_2O$

Valor calculado : C, 65,4; H, 8,2; N, 9,2;

Valor encontrado: C, 65,1; H, 8,0; N, 8,9;

Exemplo 15

N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-1-metilciclohexano
carboxamida

A uma solução de 2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-etilamina (1,49 g, 0,00633 mol) em CH_2Cl_2 (40 ml) adicionaram-se cloreto de ácido 1-metilciclohexilcarboxílico (1,00 g, 0,00622 mol) e trietilamina (1,0 ml, 0,73 g, 0,0072 mol) e a mistura ficou sob agitação de um dia para o outro. A solução foi lavada com água e seca com MgSO_4 . A evaporação proporcionou 2,28 g de material em bruto que foi purificado por meio de CLAP para dar origem à base livre pura, 1,54 g. O tratamento com HCl em EtOH deu origem ao composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato, 1,36 g (51%), p.f. 180-197°C.

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 57,13; H, 8,22; N, 9,52;

Valor encontrado: C, 57,40; H, 7,93; N, 9,39;

Exemplo 16

4-(2-Metoxifenil)-N-(1-metilciclohexil)-1-piperazinapropanamida

A uma suspensão de cloridrato de 1-metil-ciclohexilamina (4,59 g, 0,0307 mol) em CH_2Cl_2 (150 ml) adicionou-se cloreto de 3-bromopropionilo (5,26 g, 0,0307 mol). Adicionou-se lentamente diisopropiletilamina (20,7 ml, 15,4 g, 0,119 mol). A mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A fase orgânica foi filtrada, lavada com solução aquosa

de HCl, água e seca sobre MgSO_4 . A evaporação do CH_2Cl_2 deu origem a uma mistura de N-1-metilciclohexil-2-bromopropanamida e N-1-metilciclohexil-acrilamida numa proporção de 1 para 3. Esta mistura (3,0 g, 0,016 mol) foi recolhida em EtOH (142 ml). A esta solução adicionou-se cloridrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (4,34 g, 0,0190 mol) e acetato de sódio (1,58 g, 0,0193 mol). A mistura foi submetida a refluxo durante dois dias. O EtOH foi evaporado. O resíduo foi dividido entre H_2O e CH_2Cl_2 . A fase de CH_2Cl_2 foi seca com MgSO_4 . A evaporação do CH_2Cl_2 deu origem ao produto em bruto, 6,77 g. A purificação por meio de CLAP originou a base livre pura, 2,38 g, que foi tratada com HCl em EtOH para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato, 2,53 g, (37% com base na mistura de amidas, p.f. 198-203°C.

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$.

Valor calculado : C, 58,33; H, 8,16; N, 9,72;

Valor encontrado: C, 58,00; H, 8,39; N, 9,63;

Exemplo 17

4-(2-Pirimidinil)-N-(1-metilciclohexil)-1-piperazinapropanamida

O composto em epígrafe foi preparado a partir de dicloridrato de 1-(2-pirimidil)piperazina (2,77 g, 0,0117 mol), acetato de sódio (1,92 g, 0,0234 mol) e a mistura de 3-N-1-metilciclohexil-bromopropanamida e N-1-metilciclohexil-acrilamida (1,8 g, 0,0098 mol) do modo descrito no Exemplo 16 para dar origem a 1,36 g do composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato (32% com base na mistura de amidas), p.f. 204-209°C.

Análise elementar para $C_{18}H_{29}N_5O \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$

Valor calculado : C, 58,10; H, 7,94; N, 16,24;

Valor encontrado: C, 49,84; H, 7,97; N, 16,19;

Exemplo 18

N-[2-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N'-(1-metilciclohexil)ureia

A uma solução de cloreto de oxalilo (35 ml, 51 g, 0,40 mol) em CH_2Cl_2 (214 ml) à temperatura ambiente adicionou-se ácido 1-metil-1-ciclohexanocarboxílico sólido (20,05 g, 0,1410 mol). A solução ficou sob agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente e o cloreto de oxalilo em excesso foram evaporados. O resíduo foi tratado por duas vezes com CH_2Cl_2 . O cloreto de ácido 1-metil-1-ciclohexanocarboxílico (20,00 g, 0,1425 mol) em Et_2O (110 ml) foi adicionado a uma suspensão sob agitação de solução aquosa concentrada de NH_3 (31 ml) em Et_2O (300 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3-4 horas. A fase aquosa foi tornada ácida para um valor de pH 1-2 com HCl 6 M e adicionou-se salmoura. A fase de Et_2O foi separada e lavada uma vez com solução aquosa de NaCl, seca com $MgSO_4$ e evaporada para remoção do Et_2O , dando origem a 16,40 g da carboxamida desejada. A uma solução de Br_2 (3,7 ml, 11 g, 0,072 mol) em KOH em H_2O a 20% (197 ml) a 0°C adicionou-se 1-metil-1-ciclohexanocarboxamida sólida (10,00 g, 0,07082 mol). A solução foi agitada durante 2-3 horas a 0°C e depois extraída por duas vezes com Et_2O . A secagem com $MgSO_4$ e a evaporação do Et_2O proporcionaram 1-metil-1-ciclohexilisocianato (5,84g) sob a forma de um óleo que cristalizou lentamente.

A uma solução de 2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-etilamina (2,02 g, 0,00858 mol) em CH_2Cl_2 (50 ml) adicionou-se 1-metilciclohexilisocianato (1,20 g, 0,00862 mol) e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi lavada uma vez com H_2O , seca com MgSO_4 e evaporada para dar origem ao produto em bruto (3,53 g) que foi purificado por meio de CLAP para proporcionar a base livre (2,04 g). O tratamento com HCl em EtOH proporcionou o composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato (1,06 g, 26%), p.f. 155-161°C.

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 53,16; H, 8,29; N, 11,81;

Valor encontrado: C, 53,26; H, 8,24; N, 11,75;

Exemplo 19

N-2-(4-(2-Pirimidinil)-1-piperazinil)etil-1-metilciclohexilcarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado a partir de 2-(4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil)etilamina (1,50 g, 0,00724 mol), cloreto de ácido 1-metilciclohexilcarboxílico (1,16 g, 0,00722 mol) e trietilamina (1,1 ml, 0,80 g, 0,0079 mol) do modo atrás descrito para dar origem a 1,80 g (62%) de produto, p.f. 212-220°C.

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

Valor calculado : C, 53,47; H, 7,73; N, 17,32;

Valor encontrado: C, 53,10; H, 7,77; N, 17,15;

Exemplo 20

(R)-N-[2-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-1-metiletil]-1-metil-ciclohexano-carboxamida

A uma solução arrefecida de t-butoxicarbonil-D-alanina (9,45 g, 0,05 mol) e 1-(2-metoxifenil)piperazina (9,6 g, 0,05 mol) em 125 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se cianofosfonato de dietilo (8,34 ml, 0,055 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 ao longo de um período de 30 minutos, seguido por trietilamina (7,37 ml, 0,055 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 ao longo de um período de 15 minutos. Após 2 1/2 horas a solução foi lavada com água (2 x 100 ml) e K_2CO_3 (2 x 100 ml de solução aquosa a 10%), seca sobre K_2CO_3 anidro e evaporada para dar origem a um óleo. A 1-(t-butoxicarbonil-D-alanil)-4-(2-metoxifenil)piperazina em bruto foi agitada em 200 ml de HCl em acetato de etilo 4,5N durante 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 400 ml de éter dietílico anidro, filtrada, lavada e seca no vácuo. O dicloridrato de 1-(D-alanil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina foi agitado em 200 ml de tetrahydrofurano anidro, tratada com 225 ml de BH_3 em tetrahydrofurano 1M, e submetida a refluxo durante 3 1/2 horas. Após arrefecimento em gelo, a reação foi interrompida com 140 ml de HCl aquoso 2N e submetida a refluxo durante 18 horas. O tetrahydrofurano foi removido num Rotovapor, a solução aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio 6N e a amina foi extraída para éter dietílico. A solução de éter dietílico foi seca sobre K_2CO_3 anidro, filtrada e tornada ácida com HCl em acetato de etilo 4,5N. O sal foi filtrado, lavado com éter dietílico, convertido na base livre em NaOH 2N e extraído para éter dietílico. Após secagem tal como atrás se descreveu e evaporação, obteve-se (R)-1-metil-2-[4-(2-metoxifenil)-piperazinil]etilamina sob a forma de um óleo (11,8 g, 94,7% com base em BOC-D-alanina). Uma amostra foi convertida no sesquihidrato de tricloridrato, p.f. 219-221°C; $[\alpha]_D^{25} = -26,4$ c

= 0,99 MeOH. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,32 (d, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 4H). A curva de IV não apresentava picos de carbonilo.

Análise elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 43,57; H, 7,58; N, 10,89;

Valor encontrado: C, 43,47; H, 7,08; N, 10,57;

(R)-[1-Metil-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etilamina (2,49 g, 0,01 mol) e ácido 1-metilciclohexanocarboxílico (2,84 g, 0,02 mol) em 25 ml de CH_2Cl_2 foram arrefecidos em gelo e tratados com dietilcianofosfonato (3,26 g, 3,1 ml, 0,02 mol) em 10 ml de CH_2Cl_2 durante 15 minutos, e depois com N-metil-morfolina (2,02 g, 2,2 ml, 0,02 mol) em 10 ml de CH_2Cl_2 durante 15 minutos. Após agitação durante a noite, a solução foi lavada com NaOH 2N (2 x 50 ml), água (2 x 50 ml) e seca (K_2CO_3 anidro). O produto foi isolado por meio de cromatografia de coluna seca em gel de sílica (300 g) e revelação com acetato de etilo. O produto (R_f 0,59 uniplaca, acetato de etilo) foi dissolvido em 150 ml de éter dietílico e precipitado com HCl em acetato de etilo 4,5N. A recristalização a partir de metanol/éter dietílico deu origem ao composto em epígrafe puro sob a forma do dicloridrato, p.f. 180-185°C, $[\alpha]^{25}_D = -9,32$ c = 1,09 MeOH

Análise elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

Valor calculado : C, 59,18; H, 8,35; N, 9,41;

Valor encontrado: C, 58,90; H, 8,21; N, 9,04;

Exemplo 21

(R)-1-Metil-N-[1-metil-2-[4-(2-pirimidinil)]-1-piperazinil]etil]-ciclohexano-carboxamida

Obteve-se (R)-1-metil-2-[4-fenilmetil-1-piperazinil]-etilamina sob a forma de um óleo, de um modo análogo ao do Exemplo 20, utilizando t-butoxi-D-alanina e 1-benzilpiperazina. Uma amostra foi convertida no di-hidrato de tricloridrato, p.f. 246-248°C.

Análise elementar para $C_{14}H_{23}N_3 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$

Valor calculado : C, 44,39; H, 7,92; N, 11,09;

Valor encontrado: C, 44,43; H, 6,89; N, 10,71;

De um modo análogo ao do Exemplo 20 e utilizando (R)-1-metil-2-[4-fenil-metil-1-piperazinil]etilamina e ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, obteve-se (R)-1-metil-N-[1-metil-2-[[4-fenilmetil-1-piperazinil]etil]ciclohexanocarboxamida após cristalização a partir de metanol e éter dietílico, p.f. 168-170°C, $[\alpha]^{25}_D = -8,85$ c = 1,02 MeOH.

Análise elementar para $C_{22}H_{35}N_3 \cdot 2HCl \cdot 1 \frac{1}{2}H_2O$

Valor calculado : C, 57,75; H, 8,81; N, 9,18;

Valor encontrado: C, 57,73; H, 8,76; N, 9,19;

O produto do parágrafo precedente (6,91 g, 0,0151 mol) e paládio a 10% sobre carbono (1 g) foram agitados em etanol a 95% (200 ml) num aparelho de hidrogenação Parr até ter cessado o consumo de hidrogênio e a CCF realizada numa amostra de base não indicar a presença de substância de partida (20 horas). O

catalisador foi retirado por meio de filtração e o filtrado foi evaporado até à secura. A substância sólida ficou sob agitação a 65-70°C em dimetilformamida (100 ml) de um dia para o outro, juntamente com 2-cloropirimidina (1,81 g, 0,0158 mol), carbonato de potássio anidro pulverizado (20,7 g, 0,15 mol) e trietilamina (1 ml). O solvente foi removido num Rotovapor e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O composto em epígrafe cristalizou a partir de hexano. Rendimento 2,58 g, 49,4%, p.f. 96-98°C, $[\alpha]^{25}_D = -22,9$ c = 1,00 MeOH.

Análise elementar para $C_{19}H_{31}N_5O$

Valor calculado : C, 66,05; H, 9,04; N, 20,20;

Valor encontrado: C, 65,86; H, 9,43; N, 19,92

Exemplo 22

N-(1,1-dimetiletil)- 3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]propanamida

Uma solução de N-t-butilacrilamida (1,799 g, 14,2 mmol) e 1-(2-metoxifenil)piperazina (2,111 g, 11,0 mmol) em propanol (20 ml) foi mantida à temperatura ambiente durante 8 dias, evaporada no vácuo e cromatografada [sílica; etanol-acetato de etilo (1:20)] para se obter a base livre do produto sob a forma de um óleo amarelo (2,52 g, 72%).

O óleo foi dissolvido em propan-2-ol (10 ml) e a solução foi acidificada com ácido clorídrico etéreo. A mistura foi evaporada no vácuo e o precipitado foi lavado com éter

dietílico para se obter o quarto-hidrato do dicloridrato (2,36 g, p.f. 245-248°C (dec.)).

Análise elementar para $C_{18}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4 H_2O$

Valor calculado : C, 54,5; H, 8,0; N, 10,6;

Valor encontrado: C, 54,9; H, 8,1; N, 10,5;

Exemplo 23

Uma solução de cloreto de ácido 2,2-dimetilpropanóico (0,28 g, 2,34 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de dicloridrato de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-1-feniletanol (0,90 g, 2,34 mmol) e trietilamina (0,73 g, 7,2 mmol) em diclorometano (15,0 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante o fim de semana, obtendo-se uma quantidade adicional do mesmo cloreto de ácido (0,14 g, 1,17 mmoles) e adicionando-se trietilamina (0,30 g, 1,17 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e cromatografada sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo (2:1) deu origem a um óleo que foi dissolvido em acetonitrilo e acidificado com ácido clorídrico etéreo para se obter os cristais incolores do composto em epígrafe sob a forma de cloridrato (0,91 g), p.f. 237,9-240,9°C (dec.).

Análise elementar para $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 61,4; H, 7,3; N, 6,0;

Valor encontrado: C, 61,1; H, 7,4; N, 6,3;

Exemplo 24

O-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)-N-(2-metil-2-propil)-carbamato

Adicionou-se metóxido de tributiltina (0,05ml, 0,20 mmol) a uma solução de (4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-1-fenil-etanol (1,50 g, 4,8 mmol) e de isocianato de t-butilo (0,52 g, 5,3 mmol) em tolueno (15,0 ml). A mistura da reação foi agitada durante dois dias à temperatura ambiente e em seguida cromatografada sobre gel de sílica, eluição do gradiente com hexano:acetato de etilo (2:1 a 1:2) para se obter um sólido incolor de fusão lenta (1,93 g) que solidificou quando deixado em repouso. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etilo e acidificado com uma solução etérea de ácido clorídrico para se obter um pó incolor do composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato (1,63 g), p.f. 184,3-188,1°C.

Análise elementar para $C_{24}H_{33}N_3O_3 \cdot 2HCl$

Valor calculado : C, 59,4; H, 7,5; N, 8,7;

Valor encontrado: C, 59,8; H, 7,5; N, 8,7;

Exemplo 25

N-T-butil-2-metoxifenil-3-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)p-ropanamida

Uma solução de t-butóxido de potássio (5,15 g, 46,0 mmol) em t-butanol quente (21 ml) foi adicionada a uma suspensão arrefecida (gelo-metanol) de dicloridrato de 1-(2-[2-metoxifenil]-2-oxo)etil-4-(2-metoxifenil)piperazina (5,00 g, 12,11 mmol)

e tosilmetilisocianeto (2,60 g, 13,31 mmol) em dimetoxietano seco (100 ml). Deixou-se que a mistura de reação aquecesse lentamente até atingir a temperatura ambiente, ao longo de um período de 2 horas. Adicionou-se ácido acético (0,80 g, 13,33 mmol) à mistura de reação, seguido de acetato de etilo (200 ml). O precipitado que se formou foi separado por meio de filtração e o filtrado foi concentrado para cerca de 50 ml sob pressão reduzida. O concentrado foi dissolvido em água e lavado com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, água, secas (MgSO_4) e concentradas, dando origem a um óleo castanho. O produto em bruto foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com um gradiente de hexano:acetato de etilo (3:2) a acetato de etilo, proporcionando um óleo castanho (3,30 g). Uma amostra do óleo (1,0 g) foi dissolvida em éter diisopropílico e tornada ácida com ácido clorídrico etéreo para dar origem a cristais esbranquiçados que foram recristalizados a partir de éter dietílico em metanol para dar origem a 2-(2-metoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)propanonitrilo sob a forma de um quarto-hidrato de dicloridrato, sob a forma de cristais incolores (0,75 g), p.f. 189-192°C.

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

Valor calculado : C, 58,9; H, 6,5; N, 9,8;

Valor encontrado: C, 58,7; H, 6,5; N, 9,5;

T-butanol (1,20 g, 16,2 mmol) foi adicionado a uma solução arrefecida com gelo de dicloridrato de 2-(2-metoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)propanonitrilo (1,90 g, 5,41 mmol) em ácido metanossulfônico (10,0 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi vertida sobre gelo e tornada básica com uma mistura

de hidróxido de sódio 2M e hidróxido de sódio sólido. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (3 x 30 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), água (30 ml), secas (MgSO₄) e concentradas para dar origem a um óleo castanho. O produto em bruto foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com um gradiente de acetato de etilo:hexano (1:1 a 4:1) e finalmente com acetato de etilo para dar origem a um óleo castanho (2,06 g) que solidificou quando deixado em repouso. O produto em bruto foi dissolvido em éter dietílico e acidificado com ácido clorídrico etéreo, proporcionando um pó que foi triturado em éter diisopropílico e depois recristalizado a partir de uma mistura de éter diisopropílico e etanol para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma de um hidrato de dicloridrato (0,30 g), p.f. 129,0-132,5°C.

Análise elementar para C₂₅H₃₅N₃O₃.2HCl.H₂O

Valor calculado : C, 58,1; H, 7,6; N, 8,1;

Valor encontrado: C, 58,5; H, 7,9; N, 7,7;

Exemplo 26

N-T-butil-3-[1-[4-(2-metoxi)fenil]piperazinil]-2-fenilpropionhidrazida

Uma suspensão de cloridrato de t-butilhidrazina (0,63 g, 5,0 mmol) em tetrahidrofurano seco (20 ml) foi tratada com trietilamina (0,7 ml, 0,5 g, 5,0 mmol). A suspensão foram adicionados ácido 3-[1-[4-(2-metoxi)fenil]piperazinil]-2-fenilpropiónico (1,70 g, 5,0 mmol) e N,N-diciclohexilcarbodiimida (1,03 g, 5,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada no vácuo e o resíduo

foi extraído com acetato de etilo quente (50 ml). O precipitado foi separado por meio de filtração e filtrado, e o filtrado foi concentrado no vácuo. O produto foi cromatografado sobre gel de sílica com acetato de etilo:tolueno, 1:4/acetato de etilo para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma de base livre (0,79 g), que foi dissolvida em acetato de etilo (40 ml) para proporcionar uma solução. Esta foi tornada ácida com ácido clorídrico etéreo (5 ml) para proporcionar um precipitado que foi triturado com acetonitrilo para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma de trihidrato de dicloridrato (0,56 g), p.f. 208-210°C.

Análise elementar para $C_{24}H_{34}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$

Valor calculado : C, 53,6; H, 7,9; N, 10,49;

Valor encontrado: C, 53,75; H, 7,6; N, 10,20;

Exemplo 27

O-t-butil-3-[1-(4-(2-metoxi)fenil)piperazinil]-2-fenilpropionohidroxamato

Uma suspensão sob agitação de cloridrato de O-t-butil-hidroxilamina (628 mg, 5,0 mmol) em tetrahydrofurano seco (20 ml) foi tratada sucessivamente com trietilamina (1,4 ml, 1,02 g, 10 mmol) e ácido 3-[1-[4-(2-metoxi)fenil]piperazinil]-2-fenilpropionico (1,79 g, 5,0 mmol). Adicionou-se uma solução de diciclohexilcarbodiimida (1,03 g, 5,0 mmol) em tetrahydrofurano seco (5 ml) e a mistura foi agitada durante 2 horas, sendo depois deixada em repouso durante 81 horas. A suspensão foi concentrada no vácuo e extraída com acetato de etilo quente (2 x 40 ml). Os extractos foram concentrados no vácuo e o resíduo foi

cromatografado sobre gel de sílica com acetato de etilo:tolueno 1:4/acetato de etilo como eluente para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma de base livre (1,39 g). O produto foi dissolvido em metanol (70 ml), e a solução foi tornada ácida com ácido clorídrico etéreo (5 ml), concentrada no vácuo e o produto foi triturado com acetonitrilo para proporcionar o composto em epígrafe sob a forma do dicloridrato (512 mg), p.f. 188°C (dec).

Análise elementar para $C_{24}H_{33}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Valor calculado : C, 57,4; H, 7,4; N, 8,40;

Valor encontrado: C, 57,6; H, 7,4; N, 8,35;

Exemplo 28

(R*) e (S*)-N-t-butil-3-[4-(2-metoxi)fenil]piperazin-1-il]-2-fenilpropionamida

Adicionou-se numa porção uma solução de monohidrato de ácido di-p-toluoil-L-tartárico (4,67 g, 11,55 mmol) em acetonitrilo (20 ml) a uma solução do composto do Exemplo 13, base livre (4,57 g, 11,55 mmol) em acetonitrilo (80 ml). A solução foi concentrada no vácuo para dar origem a um resíduo cristalino branco, que foi de novo dissolvido em acetonitrilo em ebulição (100 ml). Deixou-se a solução arrefecer de um dia para o outro. A solução foi filtrada e os cristais que ficaram foram recolhidos, proporcionando o primeiro enantiómero sob a forma do seu di-p-toluoil-L-tartrato (4,63 g). Durante a recolha da primeira colheita de cristais, observou-se cristalização no filtrado, tendo-se recolhido separadamente uma segunda colheita de cristais, que proporcionou o segundo enantiómero sob a forma do seu di-p-toluoil-L-tartrato (2,86 g). O filtrado que sobrou foi

concentrado no vácuo para dar origem a uma espuma (1,48 g). O di-p-toluoil-L-tartrato do primeiro enantiómero foi combinado com a espuma, a a mistura foi recristalizada por duas vezes a partir de acetonitrilo quente (100 ml) para dar origem ao composto em epígrafe (R*) sob a forma do seu di-p-toluoil-L-tartrato (3,64 g), p.f. 130-145°C (dec).

Análise elementar para $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8 \cdot 0,25H_2O$

Valor calculado : C, 67,2; H, 6,6; N, 5,3;

Valor encontrado: C, 67,0; H, 6,8; N, 5,3;

O di-p-toluoil-L-tartrato do segundo enantiómero foi combinado com os dois resíduos de recristalização do di-p-toluoil-L-tartrato do primeiro enantiómero, e a mistura foi dissolvida em clorofórmio (50 ml). A solução foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio N (60 ml), e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (50 ml). As fases de clorofórmio combinadas foram secas (Na_2SO_4), e concentradas no vácuo para dar origem a um sólido branco (2,50 g). O sólido foi dissolvido em acetonitrilo (25 ml), e adicionou-se uma solução de ácido di-p-toluoil-L-tartárico (2,56 g, 6,32 mmol) em acetonitrilo (5 ml). A solução foi concentrada no vácuo, proporcionando um resíduo sólido que foi tratado com acetonitrilo (20 ml) e aquecido. Durante o aquecimento, observou-se cristalização, tendo a mistura sido deixada em repouso de um dia para o outro. O produto foi recolhido, dando origem ao composto em epígrafe (S*) sob a forma do seu di-p-toluoil-tartrato (4,08 g), 140-145°C (dec).

Análise elementar para $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot C_{20}H_{18}O_5 \cdot 0,25H_2O$

Valor calculado : C, 67,2; H, 6,6; N, 5,3;

Valor encontrado: C, 67,1; H, 6,6; N, 5,3;

O di-p-toluoil-L-tartrato do composto em epígrafe (R*) foi dissolvido em clorofórmio (50 ml), e a solução foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio N (60 ml). A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (50 ml) e as fases de clorofórmio combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo para dar origem ao composto em epígrafe sob a forma da base livre, $[\alpha]_D^{24} = 7,4^\circ$ (c, 0,65 em CHCl_3). A base livre foi dissolvida em acetato de etilo (90 ml) e a solução foi tornada ácida com ácido clorídrico etéreo (5 ml). A mistura foi concentrada no vácuo e o resíduo foi triturado com acetonitrilo quente (100 ml), dando origem ao composto em epígrafe (R*) sob a forma do dicloridrato (1,79 g, 76% na globalidade) p.f. 200-215°C (dec), $[\alpha]_D^{24} = +42^\circ$ (c, 1,1 em $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:7).

Análise elementar para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

Valor calculado : C, 61,5; H, 7,5; N, 9,0;

Valor encontrado: C, 61,8; H, 7,5; N, 9,0;

O di-p-toluoil-L-tartrato do composto em epígrafe (S*) foi tratado de modo análogo ao do di-p-toluoil-L-tartrato do composto em epígrafe (R*), dando origem ao composto em epígrafe (S*) sob a forma da base livre, $[\alpha]_D^{24} = +8^\circ$ (c, 0,55 em CHCl_3). A base livre foi convertida no seu dicloridrato pelo processo acima descrito para dar origem ao composto em epígrafe (S*) sob a forma do dicloridrato (2,03 g, 86% na globalidade), p.f. 200-215°C (dec), $[\alpha]_D^{24} = -44^\circ$ (c, 1,1 em $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:7).

Análise elementar para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

Valor calculado : C, 61,5; H, 7,5; N, 9,0;

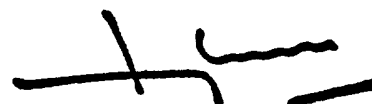
Valor encontrado: C, 61,3; H, 7,3; N, 8,9;

Os compostos de acordo com este invento demonstraram possuir propriedades de ligação a receptores $5HT_{1A}$, que os caracterizam como agentes ansiolíticos e/ou antidepressivos úteis. Nos casos em que os compostos de acordo com este invento revelam também propriedades de ligação relativamente ao local de ligação do receptor D_2 , possuem igualmente um elemento anti-psicótico que é útil no tratamento da ansiedade, depressão, demência senil (SDAT), coreia de Huntington, apoplexia e distúrbios sexuais.

Os compostos em que R^5 significa alquilo com 4 a 8 átomos de carbono ou fenilo ou benzilo facultativamente substituídos ligam-se selectivamente a receptores do tipo $5-HT_{1A}$ de modo muito mais acentuado do que acontece com outros receptores, tais como receptores α_1 e D_2 .

O perfil farmacológico dos compostos de acordo com este invento assemelha-se ao que se obtém da buspirona por medição da capacidade deste composto para deslocar [^3H] 8-OH DPAT (dipropil-aminotetralina) do receptor $5-HT_{1A}$ de serontina pelo procedimento de Hall et al., J. Neurochem. 44: 1685-1696, 1985. Os compostos de acordo com este invento, tal como a buspirona, revelam uma forte afinidade relativamente a este subtipo de receptor de serontina. Crê-se, presentemente, que a actividade ansiolítica da buspirona se deve, pelo menos em parte, a este receptor (Vander Maclen et al., Eur. J. Pharmacol. 1986, 129 (1-2) 123-130.

O estudo de ligação para o receptor D_2 de dopamina foi realizado de acordo com uma modificação ao procedimento de Field et al., Brain Res., 136, pp. 578-584 (1977) e Yamamura et al., eds., Neurotransmitter Receptor Binding, Raven Press, N.Y. (1978), em que tecido límbico do cérebro homogeneizado é incubado com ^3H -spiroperidol e várias concentrações dos compostos a



testar, filtrado e lavado e agitado com o cocktail de cintilação Hydrofluoro (National Diagnostics) e uma contagem é realizada num aparelho de contagem de cintilações Packard 460CD. Os resultados experimentais dos estudos foram os seguintes:

<u>Composto do</u>	Afinidade relativamente a 5HT _{1A}	Afinidade relativamente a D ₂
	<u>Inibição do Receptor (%)</u>	<u>Inibição do Receptor (%)</u>
Exemplo 1	91 a 0,1 µM	
Exemplo 2	100 a 0,1 µM	
Exemplo 3	86 a 1 µM	89 a 1 µM
Exemplo 4	98 a 1 µM	99 a 1 µM
Exemplo 5	98 a 1 µM	58 a 1 µM
Exemplo 12	IC ₅₀ 11,8 nM	
	98 a 1 µM	
	86 a 0,1 µM	
Exemplo 13	IC ₅₀ 25,0 nM	IC ₅₀ 1740 nM
	86 a 1 µM	32 a 1 µM
	69 a 0,1 µM	8 a 0,1 µM
Exemplo 14	IC ₅₀ 11,4 nM	
	100 a 1 µM	38 a 10 µM
	90 a 0,1 µM	

Exemplo 15	98 a 0,1 μ M
Exemplo 16	56 a 0,1 μ M
Exemplo 18	85 a 0,1 μ M
Exemplo 19	67 a 0,1 μ M
Exemplo 20	100 a 0,1 μ M
Exemplo 22	IC ₅₀ 287,0 nM 72 a 1 μ M 18 a 0,1 μ M
Exemplo 23	IC ₅₀ 270,0 nM 78 a 1 μ M 27 a 0,1 μ M
Exemplo 24	IC ₅₀ 20,0 nM 97 a 1 μ M 73 a 0,1 μ M
Exemplo 26	IC ₅₀ 118,0 nM 96 a 1 μ M 48 a 0,1 μ M

A ligação muito fraca a receptores D₂ revelada pelos compostos dos Exemplos 13 e 14 ilustra a selectividade das propriedades de ligação a receptores 5HT_{1A} dos compostos atrás referidos, em que R⁵ significa alquilo com 4 a 8 átomos de carbono ou uma fracção fenilo ou benzilo facultativamente substituída.

Por conseguinte, os compostos de acordo com este invento são agentes ansiolíticos e/ou antidepressivos úteis no tratamento da depressão e no alívio da ansiedade e, nos casos em que se verifica uma ligação a D₂ significativa, agentes

antipsicóticos para o tratamento de psicoses tais como paranóia e esquizofrenia, bem como os estados secundários relacionados de disfunção sexual, demência senil (SDAT) e outros aparentados. Por conseguinte, os compostos podem ser administrados isoladamente ou com um suporte farmacêutico a um doente que deles esteja necessitado. O suporte farmacêutico pode ser sólido ou líquido.

Um suporte sólido pode incluir uma ou mais substâncias que podem actuar também como aromatizantes, lubrificantes, agentes de solubilização, agentes de suspensão, filtros, agentes deslizantes, auxiliares de compressão, agentes ligantes ou agentes de desintegração dos comprimidos; pode ser também um material para formação de cápsula. Nos pós, o suporte é um sólido finamente dividido que se encontra misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o ingrediente activo é misturado em proporções adequadas com um suporte possuindo as propriedades de compressão necessárias e compactado de modo serem obtidos o tamanho e a forma desejados. Os pós e comprimidos contêm de preferência até 99% de ingrediente activo. Os suportes sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de permuta iónica.

Os suportes líquidos são utilizados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e composições pressurizadas. O componente activo pode ser dissolvido ou suspenso num suporte líquido farmacêuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O suporte líquido pode conter aditivos farmacêuticos adequados tais como agentes de solubilização, emulsionantes, tampões, conservantes,

edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, agentes de regulação da viscosidade, agentes estabilizantes ou de osmo-regulação. Os exemplos de suportes líquidos adequados para administração oral e parentérica incluem água (em particular contendo aditivos tais como aqueles que atrás foram referidos, por ex. derivados de celulose, de preferência solução de carboximetilcelulose sódica), alcoóis (incluindo alcoóis monohídricos e poli-hídricos, por ex. glicóis) e seus derivados, e óleos (por ex. óleo de côco fraccionado e óleo de amendoim). Para efeitos de administração parentérica, o suporte pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etilo e miristato de isopropilo. Utilizam-se suportes líquidos esterilizados em composições líquidas esterilizadas para administração parentérica. O suporte líquido para as composições pressurizadas pode ser um hidrocarboneto halogenado ou outro agente de propulsão farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões esterilizadas podem ser usadas, por exemplo, em injeções intramusculares, intraperitoneais ou subcutâneas. As soluções esterilizadas podem ser também administradas por via intravenosa. Quando o composto é activo oralmente, pode ser administrado oralmente numa composição quer em forma sólida, quer em forma líquida.

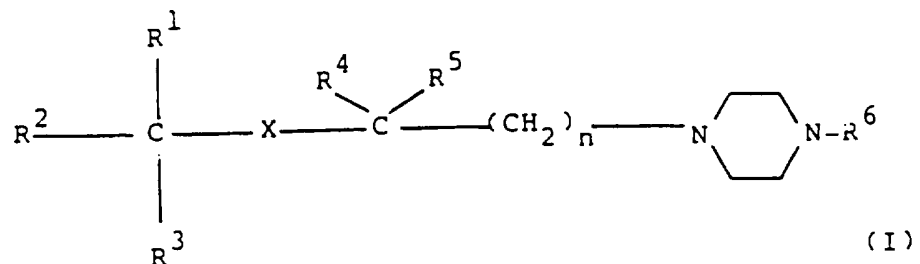
A composição farmacêutica apresenta-se, de preferência, numa forma unitária de dosagem, por ex. como comprimido ou cápsula. Numa tal forma a composição é subdividida em unidades de dosagem contendo quantidades adequadas de ingrediente activo; as formas unitárias de dosagem podem ser composições embaladas, por exemplo pós embalados, frascos, ampolas, seringas previamente enchidas ou saquetas contendo líquidos. A forma unitária de dosagem pode ser constituída, por exemplo, pelo próprio

comprimido ou cápsula, ou por um número adequado de tais composições numa forma embalada.

A dose a ser utilizada no tratamento de uma psicose específica deve ser determinada subjectivamente pelo médico que trata o caso. As variáveis envolvidas incluem a psicose ou estado de ansiedade específicos e o tamanho, idade e reacção do doente.

REIVINDICAÇÕES

1a - Processo para a preparação de um composto de fórmula :



em que

R^1 significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 e R^3 significam alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou tomados em conjunto significam polimetileno com 2 a 12 átomos de carbono ou tomados em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, R^2 e R^3 completam uma fracção 5-norbornen-2-ilo;

X significa $-CO_2$, $-OCO-$, $-OCO_2-$, $-N(R^7)CO-$, $-NHNHCO-$, $-ON(R^7)CO-$, $-CON(R^7)-$, $-N(R^7)CO_2$, $-OCON(R^7)-$ ou $-N(R^7)CON(R^8)-$, em que R^7 e R^8 são independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro ou per-halometileno;

R^4 significa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 significa hidrogénio, alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo substituído ou benzilo substituído em que os substituintes são hidroxi, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi com 2 a 7 átomos de carbono, carboxamido, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono;

R^6 significa fenilo, benzilo, 2-, 3-, ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo; cada um dos quais pode ser substituído com um ou mais hidroxi, halo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi com 2 a 7 átomos de carbono, carboxamido, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono;

e

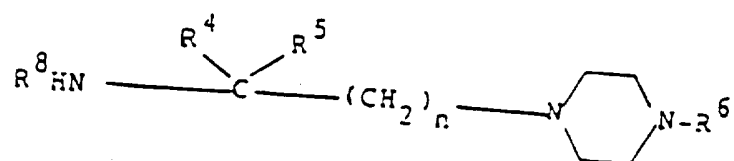
n significa um dos números inteiros 0,1,2,3,4 ou 5;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de quando X é $-\text{CON}(R^7)-$ e R^7 é alquilo, R^6 ser diferente de 2-pirimidinilo, e com a condição de que quando X significa CO_2 e R^1 , R^2 e R^3 significam metilo e n é 1, R^6 é diferente de 3,5-di(trifluorometil)fenilo;

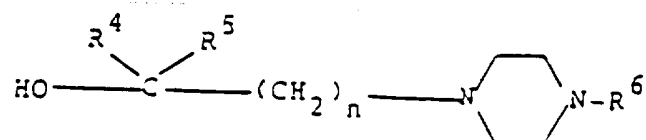
caracterizado por compreender:

(a) a reacção de uma amina de fórmula

~~_____~~

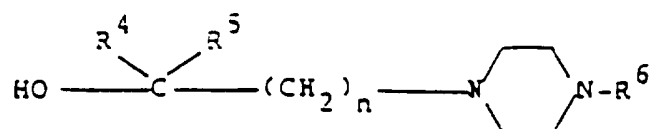


ou de um álcool de fórmula



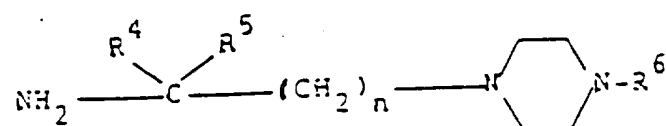
com um isocianato apropriado de modo originar um derivado ureia ou carbamato, ou

(b) a esterificação de um álcool de fórmula



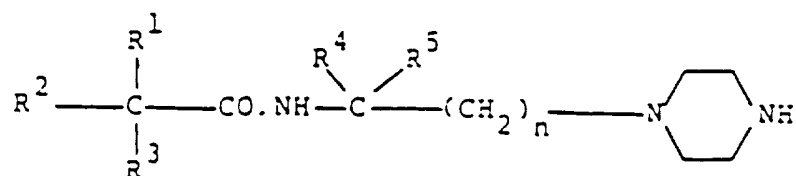
de modo a originar um derivado éster, ou

(c) a acilação de uma amina de fórmula



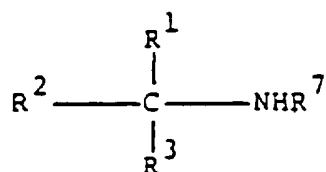
de modo a originar um derivado carboxamida, ou

(d) a alquilação de um composto de fórmula

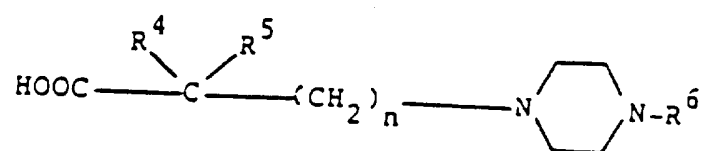


ou

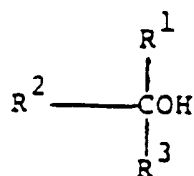
(e) a acilação de uma amina de fórmula



com um ácido de fórmula

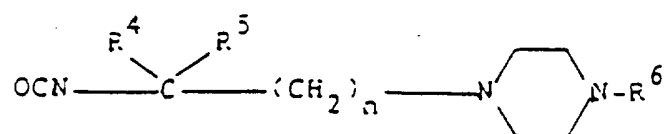


ou com um seu derivado acilante ou a esterificação do ácido com um álcool de fórmula

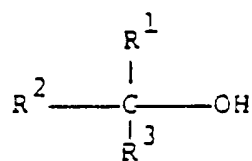


ou

(f) a reacção de um isocianato de piperazina de fórmula

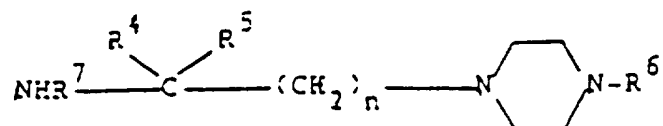


com um álcool de fórmula

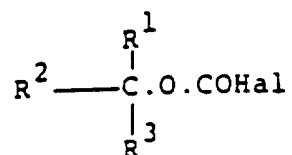


ou

(g) a reacção de uma piperazinilalquilamina de fórmula



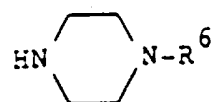
com um composto de fórmula



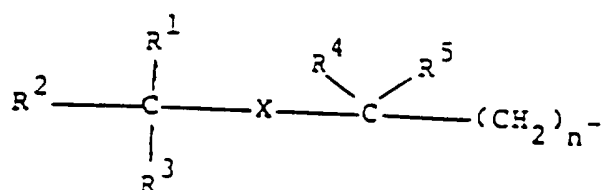
(em que Hal é halogénio), ou

(h) a alquilação de uma piperazina de fórmula

~~_____~~

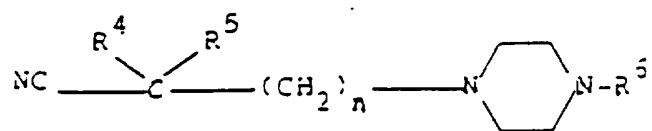


com um agente de alquilação que forneça o grupo

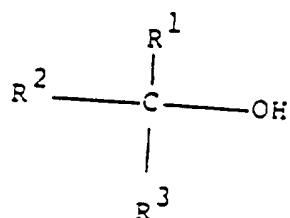


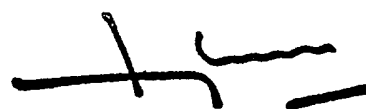
ou

(i) a reacção de um nitrilo de fórmula



com um álcool terciário de fórmula

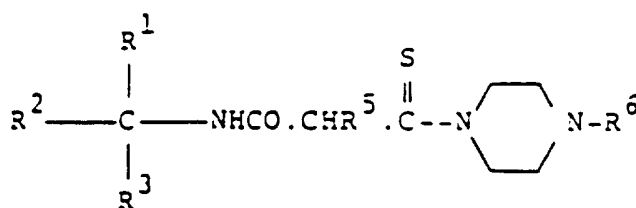




- 58 -

sob condições ácidas, ou

- (j) a dessulfuração de um composto contendo enxofre de fórmula



ou

- (k) a conversão de uma base livre de fórmula (I) num seu sal farmacêuticamente aceitável,

ou

- (l) a resolução de um composto racémico de fórmula (I) de modo a originar um enantiômero.

2a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no produto,

R² e R³ significarem alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou tomados em conjunto significarem polimetileno com 2 a 6 átomos de carbono, ou tomados em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, R² e R³ completarem uma fracção 5-norbornen-2-ilo;

R^5 significar hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, benzilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, o-metoxifenilo, p-clorofenilo ou p-fluorofenilo;

e

R^6 significar fenilo, 2-alquilfenilo em que o substituinte alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono, 2-alcoxifenilo em que o substituinte alcoxi tem 1 a 6 átomos de carbono, 2-halofenilo, 2-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-per-halometilfenilo, benzilo, 2-, 3-, ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de quando X é $-\text{CON}(R^7)-$ e R^7 é alquilo, R^6 ser diferente de 2-pirimidinilo, e com a condição de que quando X significa CO_2 e R^1 , R^2 e R^3 significam metilo e n é 1, R^6 é diferente de 3,5-di(trifluorometil)fenilo.

3^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por R^6 significar 2-, 3- ou 4-piridinilo, 2-pirimidinilo ou 2-pirazinilo, R^1 , R^2 e R^3 significarem metilo, R^4 e R^5 significarem hidrogénio, X significar $-\text{CO}_2-$ ou $-\text{NHCO}_2$, e n ser 2.

4^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por R^6 significar 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo ou 2-pirimidinilo.

5^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por R^2 e R^3

significarem, independentemente um do outro, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

6^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 5 ou 6, caracterizado por R^2 e R^3 significarem tetrametileno, pentametileno ou hexametileno.

7^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 5 ou 6, caracterizado por R^4 significar hidrogénio e R^5 significar alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo.

8^a - Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 5, 6 ou 7, caracterizado por R^6 significar 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo ou 2-pirimidinilo.

9^a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por, no produto, R^5 ser alquilo de 4 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo, fenilo ou benzilo substituídos, em que os substituintes são halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboxamido, alquilamino, de 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono.

10^a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por, no produto, X ser $N(R^7)CO$ ou $-OCO$, onde R^7 é hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, n é 1 e R^2 e R^3 são, independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

11a - Processo para de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o produto ser

N-(1,1-dimetiletil)-N¹-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]ureia, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-2,2-dimetilpropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éster 2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éster 3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éster 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éster 3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]propílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(R)-N-[1-metil-2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-trimetilacetamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazina)etil-2,2-dimetilpropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-(1,1-dimetiletil)-4-(2-metoxifenil)-1-piperazina-acetamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-(1,1-dimetiletil)-4-(2-pirimidinil)-1-piperazinapropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éter 2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]etílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3-[1-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]]-2-fenilpropanoato de butilo terciário, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-butil terciário-3-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]-2-fenilpropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-butil terciário-2-[[4-(2-metoxifenil)piperazinil]metil]-3-fenilpropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-1-metilciclo-hexanocarboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4-(2-metoxifenil)-N-(1-metilciclo-hexil)-1-piperazinapropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4-(2-pirimidinil)-N-(1-metilciclo-hexil)-1-piperazinapropanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N'-(1-metilciclo-hexil)ureia, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-2-(4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil)etil-1-metilciclo-hexilcarboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(R)-N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-metiletil]-1-metilciclo-hexanocarboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(R)-1-metil-N-[1-metil-2-[4-(2-pirimidinil)]-1-piperazinil]etil]-ciclo-hexanocarboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-(1,1-dimetiletil)-3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-propanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

éster 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-1-feniletílico do ácido 2,2-dimetilpropanóico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)-N-(2-metil-2-propil)-carbamato, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-butil terciário-2-metoxifenil-3-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)propanamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-butil terciário-3-[1-[4-(2-metoxi)fenil]piperazinil]-2-fenil-propionidrazida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O-butil terciário-3-[1-(4-(2-metoxi)fenil)piperazinil]-2-fenil-propionidroxamato, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

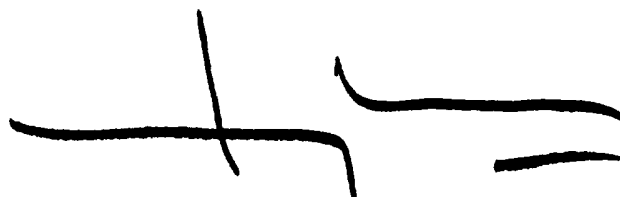
(R*)-N-butil terciário-3-[4-(2-metoxi)fenil]-piperazin-1-il]-2-fenilpropionamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(S*)-N-butil terciário-3-[4-(2-metoxi)fenil]-piperazin-1-il]-2-fenilpropionamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12ª - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se proceder à associação de um composto de fórmula (I), como definido na Reivindicação 1, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

13a - Processo de acordo com a Reivindicação 12, caracterizado por o ingrediente activo ser preparado pelo processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 11.

Lisboa, 20 de Abril de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA