70 397
108pt10

PATENTE Nº. 92 716

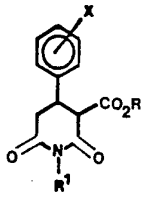
"Processo de redução de derivados diónicos da piperadina e de preparação dos seus intermediários"

para que

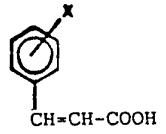
A/S FERROSAN, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

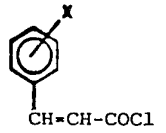
O presente invento refere-se ao processo para a preparação de um composto de fórmula



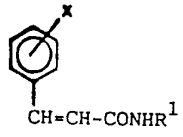
na qual R^1 é alquilo C_{4-8}, (alcoxi C_{1-8})alquilo C_{4-8}, ariloxi(alquilo C_{3-8}), alcenilo C_{4-8} ou (cicloalquilo C_{3-8})alquilo; X é hidrogénio ou halogéneo, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula:



com $SOCl_2$ para formar um composto de fórmula



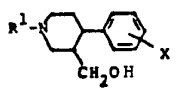
e se fazer reagir o composto assim formado com um composto de fórmula R^1-NH_2, para formar um composto de fórmula



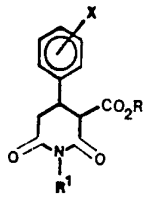
e se fazer reagir o composto formado com um composto de fórmula $CH_2(COOR)_2$.

O presente invento refere-se também ao processo para a pre-

paração de um composto tendo a fórmula



que compreende a redução de um composto tendo a fórmula

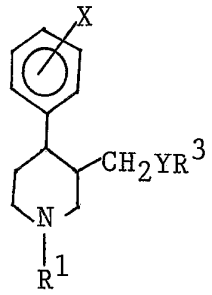


Os compostos preparados de acordo com este invento têm actividade bloqueadora da sobrecarga de cálcio e actividade anti-depressiva.

MEMORIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a um novo processo químico para a preparação de 4-fenilpiperidinas tendo actividade bloqueadora da sobrecarga de cálcio e actividade anti-depressiva, e de novos intermediários utilizados naquele processo.

O pedido de Patente Dinamarquesa Nº. 5608/87 descreve compostos com a fórmula (A)



(A)

em que

R^3 é 3,4-metilenodioxifenilo, arilo ou heteroarilo, que estão opcionalmente substituídos com um ou mais alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquileno C_{3-5} ou aralcoxilo,

R^1 é alquilo C_{4-8}, (alcoxi C_{1-8})alquilo C_{4-8}, cicloalquilo C_{3-7}, ariloxialquilo C_{3-8}, alcenilo C_{4-8}, ou (cicloalquil C_{3-8})-alquilo, lineares ou ramificados, ou R^1 pode também ser hidrogénio ou alquilo C_{1-3}, quando R^3 é arilo, que está substituído com dois ou mais grupos alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, aralcoxilo ou com alquileno C_{3-5}.

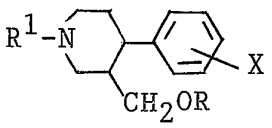
X é hidrogénio ou halogéneo, e

Y é O ou S

e um seu sal com um ácido farmaceuticamente aceitável.

Estes compostos são descritos como tendo actividade bloqueadora da sobrecarga de cálcio, o que os torna úteis para o tratamento da anóxia, isquémia, enxaqueca e epilepsia.

A Patente Dinamarquesa Nº. 149 843 descreve compostos com a fórmula (B)

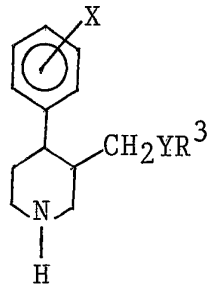


(B)

onde R é um grupo alquilo C_{1-4} ou alcinilo C_{2-4}, um grupo tetra-hidronaftilo ou um grupo fenilo que pode estar substituído, 1 ou 2 vezes, com halogéneo ou com grupos alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})tio, nitro, (acil C_{1-4})amino ou metilsulfonilo ou com um grupo metilenodioxilo, R^1 é hidrogénio, um grupo 2,2,2-trifluoroetilo ou um grupo alquilo C_{1-4} ou alcinilo C_{2-4} e X é hidrogénio, halogéneo ou um grupo hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, trifluoroalquilo C_{1-4}, metiltio ou benziloxilo, ou suas formas opticamente activas ou sais dos compostos com ácidos farmaceuticamente aceitáveis.

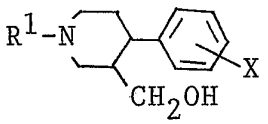
Estes compostos são descritos como tendo actividade inibidora da absorção da 5HT, o que torna os compostos úteis como anti-depressivos.

Os compostos de fórmula (A) são, no pedido da patente Dinamarquesa Nº. 5608/87, preparados por alquilação de um composto com a fórmula (C)



(C)

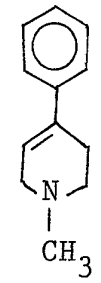
Os compostos da Patente Dinamarquesa Nº. 149 843 são preparados, de uma forma ou de outra, a partir de um intermediário, com a fórmula (D)



(D)

Os processos descritos no pedido de patente anterior e na patente Dinamarquesa anterior envolvem todos intermediários, os quais deviam ser, de preferência, evitados. Um destes intermediários é a arecolina, que é um irritante poderoso e um outro intermediário é o composto com a fórmula (E) o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). É conhecido que este composto é uma neurotoxina muito poderosa e que é um forte promotor do Parkinsonismo irreversível, (Psychiatry Res., 1 (1979) 249:54;

Science, 219 (1983) 979-80).

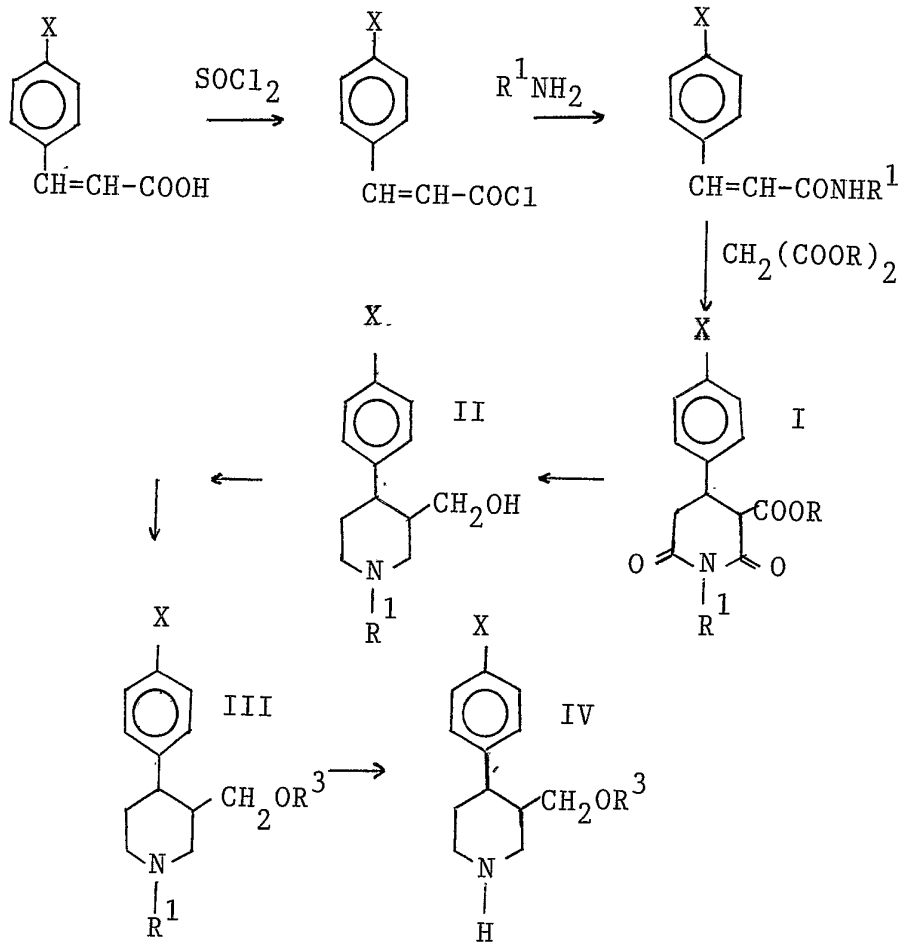


(E)

Deste modo há uma necessidade de um outro processo, evitando este composto específico, para a produção dos compostos do pedido de patente Dinamarquesa Nº. 5608/87 e da patente Dinamarquesa Nº. 149 843, anteriores.

O novo processo proporcionado pelo presente invento pode der ilustrado pelo seguinte esquema:

Esquema 1



(-)trans

Os compostos de fórmula (I) são úteis na preparação de compostos de fórmula (II), (III) e (IV). Os compostos de fórmula (III) são exemplos dos que se descreveram no pedido de patente Dinamarquesa Nº. 5608/87, e os compostos com a fórmula (IV) são exemplos dos compostos descritos na patente Dinamarquesa 149 843.

Os exemplos seguintes ilustram o novo processo do presente invento, os novos intermediários do presente invento e a utilidade dos novos intermediários do presente invento.

Exemplo 1

Cloreto de p-fluorocinamoílo

Adicionaram-se 100 ml de $SOCl_2$, gota-a-gota, a 50,5 g (0,3 mol) de ácido p-fluorocinâmico, e aqueceu-se subsequentemente a mistura ao refluxo durante 2 h. Evaporou-se o excesso de $SOCl_2$ in vácuo. Adicionou-se CH_2Cl_2 e evaporou-se de novo a mistura reaccional. Rendimento: 56,3 g de cloreto de ácido. (1).

O cloreto de 2-(3,4-metilenodioxifenil)-propenoílo foi preparado da mesma forma a partir do ácido 2-(3,4-metilenodioxifenil)-propenóico e de $SOCl_2$. (2).

Exemplo 2

N-pentil-p-fluorocinamoilamida

Dissolveram-se 56,3 g (0,3 mol) de (1) em 400 ml de tolueno seco.

Adicionaram-se 150 ml de trietilamina conjuntamente com 50 ml (0,43 mol) de pentilamina sob arrefecimento. Após 4 h em banho de gelo, deixou-se a mistura reaccional aquecer até temperatura ambiente, tempo de reacção 48 h. Arrefeceu-se o sistema de duas fases em gelo obtendo-se 61,85 g de cristais brancos. Adicionou-se o óleo remanescente a gelo e lavou-se com H_2O. Filtrou-se o composto cristalino resultante e secou-se. O primeiro precipitado continha cloreto de trietilamónio como impureza. Deste modo, lavaram-se os cristais com água e extraíram-se com éter. Secou-se a fase de éter sobre $MgSO^4$ e evaporou-se. A quantidade total de amida foi de 68,5 g. P.f. 79,4-7°C. (3).

A N-butilcinamoilamida foi preparada exactamente da mesma forma a partir de cloreto de cinamoílo e de butilamina. P.f. 67,4-68,1°C. (4).

A N-pentilcinamoilamida foi preparada da mesma forma a partir de cloreto de cinamoílo e de pentilamina. P.f. 68,1-68,7°C. (5).

A N-pentil-2-(3,4-metilenodioxifenil)propenoilamida foi preparada da mesma forma a partir de cloreto de 2-(3,4-metilenodioxifenil)-propenoílo e de pentilamina. P.f. 96,8-97,4°C. Identificada por RMN de ^{1}H: 0,9-1,0 (t, 3H); 1,3-1,5(m, 6H); 3,2-3,5 (q, 2H); 6,0-7,6 (m, 7H). (6).

Exemplo 3

3-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)-1-pentilpiperidino-2,6-diona

Dissolveram-se 6 g (0,26 mol) de sódio em 100 ml de etanol absoluto. Adicionaram-se 41,6 g (0,26 mol) de malonato de dietilo com mais 200 ml de EtOH absoluto. Adicionaram-se 61,9 g (0,20mol) de (3) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 4 h. A mistura reaccional era muito viscosa. Após 2-3 h ela era menos viscosa. A reacção foi seguida por HPLC.

Após permanência a 60°C durante a noite, adicionou-se tolueno seco, e depois removeu-se o etanol por destilação. Aqueceu-se a mistura reaccional durante 24 h a 130°C, resultando na precipitação do produto. Dissolveu-se o precipitado em HCl 1N, e extraíu-se com éter. Secou-se a fase de éter obtendo-se 74,5 g de um óleo castanho. O produto foi cromatografado em sílicagel (eluente CH_2Cl_2/MeOH, 9:1). O produto foi identificado por RMN de ^{1}H. Rendimento: 59,8 g de um óleo amarelo RMN de ^{1}H: 0,8-1,3 (m. 12H); 2,8-4,2(m, 8H); 6,8-7,5 (m, 4H). (7).

A 1-butil-3-etoxicarbonil-4-fenilpiperidino-2,6-diona foi preparada exactamente da mesma forma a partir de dietilmalonato de sódio e de (4). A 2,6-diona era um óleo. RMN de ^{1}H: 0,8-1,3 (m. 10H); 2,8-4,3 (m, 8H); 7,12 (p, 5H). (8).

A 3-etoxicarbonil-4-fenil-1-pentilpiperidino-2,6-diona foi preparada exactamente da mesma forma a partir de dietilmalonato de sódio e de (5). A 2,6-diona era um óleo. RMN de ^{1}H: 0,9-1,4 (m, 12H); 2.9-4,4 (m, 8H): 7,3 (s, 5H). (9).

A 3-etoxicarbonil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-1-pentilpiperidino--2,6-diona foi preparada da mesma forma a partir de dietlmalonato de sódio e de (6). A 2,6-diona, que era um óleo, foi identificada por RMN de ^{1}H. (10).

Exemplo 4

(+-)-trans-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-pentilpiperidina

Misturaram-se 6 g (0,158 mol) de $LiAlH_4$ com THF seco. Adicionaram-se, sob N_2, 7,84 g (0,022 mol) de (7) dissolvidos em THF seco. Após a adição, aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 h. Subsequentemente, adicionou-se, cuidadosamente H_2O à solução. Extraiu-se a fase aquosa com éter. Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ e evaporou-se até à secura. Rendimento: 6,3 g. Recristalizou-se em éter obtendo-se 4 g de cristais incolores. P.f. 131-132°C. (11).

A (+-)-trans-1-butil-3-hidroximetil-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma P.f. 110°C. (12).

A (+-)-trans-3-hidroximetil-1-pentil-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma P.f. 115,1°C. (13).

A (+-)-trans-4-(3,4-metilenodioxifenil)3-hidroximetil-1-pentilpiperidina foi preparada da mesma forma P.f. 126-127°C. RMN de ^1H: 0,9-1,2(t, 3H); 1,3-2,5(m, 14H); 3,0-3,5(m, 5H); 5,8 (s, 2H) 6,6 (s, 3H). (14).

Exemplo 5

(+-)-trans-3-benzenossulfonilmetil-4-(4-fluorofenil)-1-pentilpiperidina

Dissolveram-se 10 g (0,036 mol) de (11) em tolueno e MIBC. Adicionaram-se 10,1 g (0,057 mol) de cloreto de benzenossulfonilo e 8 ml de NaOH a 50%. Tempo de reacção 4 h à temperatura ambiente. Adicionaram-se NaOH 4N e separou-se a fase orgânica. Lavou-se a fase aquosa com éter. Lavou-se a fase orgânica com NaOH 4N, depois secou-se e evaporou-se, obtendo-se 7 g de um óleo. A identidade foi confirmada por RMN de ^1H. Rendimento: 85%. (15).

A (+-)-trans-3-benzenossulfonilmetil-1-butil-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma. Obteve-se um óleo. (16).

A (+-)-trans-3-benzenossulfonilmetil-1-pentil-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma. Obteve-se um óleo. (17).

A (+-)-trans-3-benzenossulfonilmetil-4-(3,4-metilenodioxifenil)--1-pentilpiperidina foi preparada da mesma forma. Obteve-se um óleo. (18).

Exemplo 6

(+-)-trans-4-(4-fluorofenil)-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1--pentilpiperidina

Dissolveram-se 7 g (0,017 mol) de (15) em tolueno e MIBC. Adicionaram-se 2,4 g (0,017 mol) de sesamol e 4 ml de NaOH a 50%. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 5 h. Lavou-se a fase orgânica com NaOH 4N, secou-se sobre $MgSO_4$ e evaporou-se. AHPLC mostrou que 84% do óleo resultante era VI. Dissolveu-se o óleo em acetona e adicionou-se 1 eq de ácido oxálico. Por recristalização do precipitado resultante obtiveram-se 3 g do composto do título na forma do oxalato. Com este oxalato obtiveram-se 2,6 g de amina livre na forma de um óleo, por extracção com NaOH 4N/éter.

O cloridrato foi preparado a partir da amina livre e de HCl concentrado em solução de acetona/éter. P.f. 139-139,8 °C. (19).

A (+-)-trans-1-butil-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma. P.f. do oxalato 115,8 °C. (20).

A (+-)-trans-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)-1-pentil-4-fenil--piperidina foi preparada da mesma forma. P.f. do cloridrato 132-133°C. (21).

A (+-)-trans-4-(3,4-metilenodioxifenilmetil)3-(3,4-metilenodioxifenilmetil)-1-pentilpiperidina foi preparada da mesma forma. P.f. do cloridrato 156-157°C. (22).

Exemplo 7

(+-)-trans-4-(4-fluorofenil)-3-(3,4-metilenodioxifenoximetil)--piperidina

Dissolveram-se 1,48 g (0,0037 mol) de (19) em 1,2-dicloroetano seco. Adicionaram-se 0,8 g (0,0056 mol) de cloroformato de 1-clorosetilo, lentamente, sob N_2 e com agitação rápida a 0°C. A temperatura foi mantida a 0 °C durante 15 minutos. Depois, deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e, subsequentemente, aqueceu-se ao refluxo durante 30 minutos. Depois, reduziu-se o volume a um terço, por evaporação. Adicionou-se metanol e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 1.5 h. Evaporou-se a mistura reaccional in vacuo, obtendo-se um óleo. O óleo foi cromatografado numa coluna de sílica usando

CH_2Cl_2/metanol (9:1) como eluente, obtendo-se 0,25 g do material de partida e 1,05 g do cloridrato do composto de título. P.f. 98-98,5°C. (23).

Exemplo 8

Tartarato de (-)-trans-1-butil-3-hidroximetil-4-fenilpiperidino-(-)di-p-toluílo

Dissolveu-se a (+)-trans-1-butil-3-hidroximetil-4-fenilpiperidina (4g) em acetona (50 ml) e água (15 ml). Adicionou-se ácido (-)-di-p-toluiltartárico (6,5 g), dissolvido em acetona (50 ml). a 25°C. Agitou-se a solução, arrefecida a 0-5°C. Filtraram-se os cristais lavaram-se com acetona e secaram-se. Rendimento: 3,5 g, p.f. 177-178°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -89,4° (c = 2% em metanol). (24).
O tartarato de (-)-trans-3-hidroximetil-1-pentil-4-fenil-piperidino-(-)-di-p-toluílo foi preparado da mesma forma. P.f. 165-166°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -86,6° (c = 2% em metanol). (25).

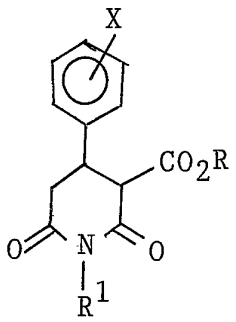
Exemplo 9

(-)-trans-1-butil-3-hidroximetil-4-piperidina

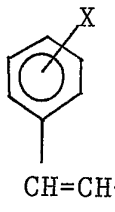
Dispersou-se o tartarato de (-)-trans-1-butil-3-hidroximetil-4-fenilpiperidino-(-)-di-p-toluílo (2 g) em água (10 ml), e adicionaram-se hidróxido de sódio 4N (5 ml) e tolueno (50 ml). Secou-se o extracto de tolueno sobre carbonato de potássio, filtrou-se, evaporou-se sob pressão reduzida e cristalizou-se a partir de acetona. Rendimento 0,7 g, p.f. 97-99°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -27,9° (c = 5% em metanol). (26).
A (-)-trans-3-hidroximetil-1-pentil-4-fenilpiperidina foi preparada da mesma forma. P.f. 84-86°C, $[\alpha]_D^{20}$ = -24,2° (c = 5% em metanol). (27).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

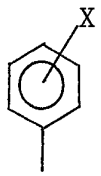
1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



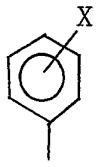
na qual R^1 é alquilo C_{4-8}, (alcoxi C_{1-8})alquilo C_{4-8}, ariloxi(alquilo C_{3-8}), alcenilo C_{4-8} ou (cicloalquil C_{3-8})alquilo; X é hidrogénio ou halogéneo, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula:



na qual X é como anteriormente definido, com $SOCl_2$ para formar um composto de fórmula

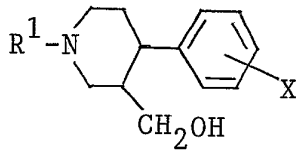


na qual X é como anteriormente definido, e se fazer reagir o composto assim formado com um composto de fórmula R^1-NH_2, na qual R^1 é como anteriormente definido, para formar um composto de fórmula

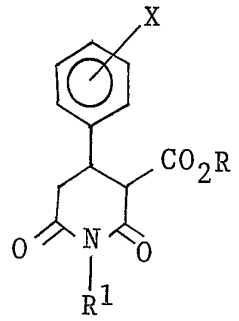


na qual X e R^1 são como anteriormente definidos, e se fazer reagir o composto formado com um composto de fórmula $CH_2(COOR_2)$, na qual R é como anteriormente definido.

2ª - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula



na qual R^1 e X têm os significados apresentados na reivindicação 1, caracterizado por se reduzir um composto tendo a fórmula



em que R^1, X e R têm os significados apresentados anteriormente.

Lisboa, 22 DEZ. 1989

Pela requerente
- O AGENTE OFICIAL -