



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89779 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D405/04 A	C07D405/14 B
C07D211/62 B	C07D211/42 B
C07D211/26 B	C07D211/74 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.02.22

(30) *Prioridade:* 1988.02.23 GB 8804104

(43) *Data de publicação do pedido:*

1989.10.04

(45) *Data e BPI da concessão:*

10/93 1993.10.01

(73) *Titular(es):*

GLAXO GROUP, LIMITED  
CLARGES HOUSE, 6-12 CLARGES STREET LONDON  
W1Y 8DH GB

(72) *Inventor(es):*

DAVID IAN CARTER SCOPES	GB
ANN GAIL HAYES	GB
NORMAN FRANK HAYES	GB
ANDREW BRYAN MCELROY	GB
CLIVE ALVIN MEERHOLZ	GB

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA  
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

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

(57) *Resumo:*

10

**DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 89 779**

**REQUERENTE:** GLAXO GROUP LIMITED, britânica, com sede em  
Clarges House, 6-12 Clarges Street, London  
W1Y 8 DH, Inglaterra.

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
DA PIPERIDINA ".

**INVENTORES:** Norman Frank Hayes, David Ian Carter Scopes,  
Andrew Brian McElroy, Ann Gail Hayes e Cle-  
ve Alvin Meerholz.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. Grã-Bretanha em 23 de Fevereiro de 1988,  
sob o nº. 8804104.

Descrição da patente de invenção de GLAXO GROUP LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Clarges House, 6-12 Clarges Street, London W1Y 8 DH, Inglaterra, (inventores: Norman Frank Hayes, David Ian Carter Scopes, Andrew Brian McElroy, Ann Gail Hayes e Clive Alvin Meerholz, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA PIPERIDINA"

#### Descrição

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados da piperidina e de composições farmacêuticas que os contém, referindo-se ainda à sua utilização em medicina. Em particular, a invenção refere-se a compostos que actuam como agonistas nos receptores opióides kappa.

Os compostos que são agonistas dos receptores opióides kappa têm sido indicados para o tratamento de várias condições e foram descritos, por exemplo, como analgésicos, diuréticos e adequados ao tratamento da isquêmia cerebral. A analgesia opióide é considerada geralmente como sendo mediada por receptores mu ou kappa no cérebro (ver, por exem-

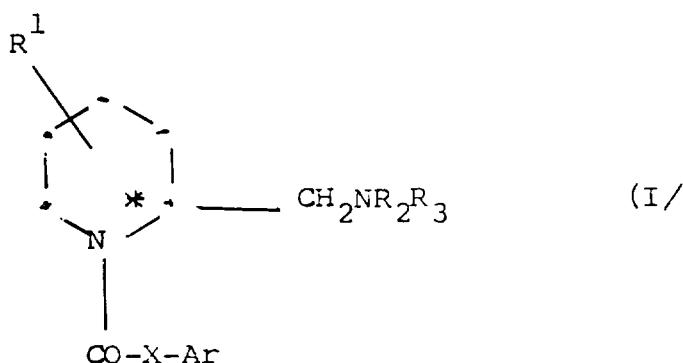
plo, Tyers, M. B. Br. J. Pharmacol., (1980), 69, 503-512). Os analgésicos opióides mais clinicamente utilizados como por exemplo a morfina e a codeína actuam como agonistas dos receptores-mu. Contudo, estes compostos tem efeitos indesejaveis e potencialmente perigosos de dependência. Assim existe uma necessidade para um analgésico forte que conduza a uma baixa dependência e um composto que seja agonista selectivo dos receptores-kappa que preencham esse papel.

A isquémia cerebral ou falta de fluxo sanguíneo no cérebro pode ser resultado de várias condições, incluindo, por exemplo, a trombose, traumatismos cranianos ou tumores no cérebro. A falta de oxigénio resultante nas células do cérebro provoca um dano nos neuróticos e dependendo da região afectada do cérebro, pode ocorrer a morte ou invalidez permanente.

Descobrimos agora um novo-grupo de derivados de piperidina que são agonistas selectivos dos receptores opióides kappa.

Estes compostos tem assim interesse no tratamento das condições em que a etiologia subjacente indica que é benéfico o tratamento com um agonista dos receptores opióides kappa.

Assim, a presente invenção proporciona compostos com a fórmula (I) :



na qual

$\text{R}_1$  representa hidroxi, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , carboxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo, oxo, amino, carboxi, amido,  $-\text{NR}_4\text{COR}_5$  (em que  $\text{R}_4$  e  $\text{R}_5$  representam ambos alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , metilideno opcionalmente substituido ou, juntamente com o átomo de carbono a que está ligado,  $\text{R}_1$  forma um anel de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos;

$\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  são iguais ou diferentes e são alquilo  $\text{C}_{1-6}$  ou alcenile- $\text{C}_{3-6}$ ; ou  $-\text{NR}_2\text{R}^3$  forma um anel de 5 membros (contendo opcionalmente um átomo de oxigénio adjacente ao azoto) ou um anel de 6 membros, anel que contém opcionalmente uma unidade de insaturação e que é não substituído ou substituído por hidroxi, oxo, metilideno opcionalmente substituído,  $-\text{COR}_6$  (em que  $\text{R}_6$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OR}_7$  ou  $-\text{NHR}_7$ , e  $\text{R}_7$  representa hidrogénio, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo, ar (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) ou  $=\text{NOR}_8$  (em que  $\text{R}_8$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ );

$\text{X}$  representa uma ligação simples,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

$\text{Ar}$  representa um radical fenilo substituído; e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Não se pretendem incluir no âmbito da presente invenção os compostos em que qualquer posição do anel de piperidina contém mais do que um substituinte diferen-

te. Deve notar-se, pelo especialista, que certos substituintes ligados ao átomo de carbono adjacente ao átomo de azoto no anel da piperidina serão facilmente susceptíveis de hidrólise. Pretende-se excluir esses compostos da presente invenção.

Tal como aqui utilizado, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  ou o radical alquilo de um grupo ar (alquilo  $C_{1-6}$ ), hidroxialquilo  $C_{1-6}$  ou carboxialquilo  $C_{1-6}$  pode ter a cadeia linear ou ramificada e é convenientemente alquilo  $C_{1-4}$  por exemplo metilo ou etilo. Um grupo hidroxialquilo  $C_{1-6}$  pode ser, por exemplo, um grupo hidroximetilo. Um grupo carboxialquilo  $C_{1-6}$  pode ser, por exemplo, metoxicarbonilmetilo. Um grupo arilo ou o radical arilo de um grupo ar alquilo ( $C_{1-6}$ ) é preferivelmente fenilo. Quando  $R_1$  representa um grupo  $-NR_4COR_5$ ,  $R_4$  e  $R_5$  representam cada um preferivelmente um grupo metilo.

Deve notar-se quando  $R_1$  juntamente com o átomo de carbono a que está ligado forma um anel de 5 ou 6 membros, ele formará um sistema spiro com o anel de piperidina. O anel formado por  $R_1$  pode conter convenientemente um ou mais átomos de enxofre, oxigénio ou azoto e pode ser, por exemplo, 1,3-ditiolano, 1,3-dioxolano ou tiazolidina.

Um grupo alcenilo pode ser um grupo de cadeia linear ou ramificado. Quando  $R_2$  e/ou  $R_3$  nos compostos com a fórmula (I) representa um grupo alcenilo deve notar-se que a dupla ligação não estará ligada ao átomo de carbono adjacente ao azoto.

O termo "metilideno opcionalmente substituído" pretende incluir metilideno substituído com um substituinte convencional. Nos compostos com a fórmula (I), o grupo metilideno pode ser conveniente substituído para formar um sistema conjugado. Os substituintes adequados que formam o sistema conjugado com a dupla ligação do metilideno

incluem, por exemplo, nitrilo, fenilo, carboxilo e amido. Alternativamente, o grupo metilideno pode ser convenientemente substituído por, por exemplo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo ar alquilo ( $C_{1-6}$ ) como por exemplo fenetilo, um grupo hidroxialquilo  $C_{1-6}$  como por exemplo hidroximetilo, um grupo carboxialquilo  $C_{1-6}$  como por exemplo metoxicarboniletilo ou um grupo amidoalquilo  $C_{1-6}$  como por exemplo amino-carboniletilo.

Quando  $-NR_2R_3$  forma um anel de 5 ou 6 membros substituído ou insubstituído contendo opcionalmente uma unidade de insaturação esta pode ser, por exemplo, uma pirrolidina, isoxazolidina ou tetrahidropiridina substituídas ou não substituídas. Deve notar-se que quando o anel formado por  $-NR_2R_3$  contém uma unidade de insaturação, esta não pode estar ligada ao átomo de carbono adjacente ao átomo de azoto.

O termo "radical fenilo substituído" pretende incluir um radical fenilo substituído por um ou mais substituintes convencionais, substituintes que podem formar um segundo anel contendo opcionalmente uma ou mais unidades de insaturação. Nos compostos com a fórmula (I), Ar representa convenientemente um radical fenilo que é substituído por um ou mais grupos alquilo  $C_{1-6}$  ou substituintes aceitantes de electrões, nos quais dois substituintes adjacentes formam um segundo anel. Os substituintes aceitantes de electrões adequados incluem, por exemplo, halogéneo (por exemplo, flúor, cloro ou brómio),  $-CF_3$  ou  $-NO_2$ . Quando dois substituintes do anel fenilo formam um segundo anel, Ar pode adequadamente representar naftilo, por exemplo 1-naftilo ou 2-naftilo. Ar representa preferivelmente fenilo substituído, preferivelmente nas posições meta e/ou para do fenilo, por um ou mais átomos de halogéneo, por exemplo cloro e é tipicamente um radical 3,4-diclorofenilo.

$R_1$  pode convenientemente ser, por exemplo,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,

$-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$  e quando ligada às posições 3, 4 ou 5 do anel de piperidina  $\text{R}_1$  pode representar adicionalmente, por exemplo,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{CH}_2$ , fenilo, fenilpropilideno,  $=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ , 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano ou tiazolidina.

$\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  podem independentemente representar um grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  como por exemplo metilo, ou  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  pode representar adequadamente um anel de pirrolidina ou tetrahidropiridina que pode ser opcionalmente substituído, por exemplo por  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ , preferivelmente por  $-\text{OH}$ ,  $=\text{CH}_2$ ,  $=\text{NOCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  ou mais preferivelmente por  $=\text{O}$ ,  $=\text{CHCN}$  ou  $=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ .

Quando o anel formado por  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  é substituído por metilideno substituído o substituinte está preferivelmente na configuração Z.

$\text{R}_1$  representa preferivelmente um grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (como por exemplo metilo), um grupo oxo ou juntamente com os átomos de carbono a que está ligado  $\text{R}_1$  forma um anel com 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos como por exemplo 1,3-ditiolano, 1,3-dioxolano ou tiazolidina.

Num grupo particularmente preferido de compostos com a fórmula (I),  $\text{R}_1$  representa 1,3-ditiolano, 1,3-dioxolano ou um anel de tiazolidina.

Nos compostos com a fórmula (I),  $\text{R}_1$  está preferivelmente ligada na posição 3, 4 ou 6 do anel de piperidina.

$-\text{NR}_2\text{R}_3$  pode representar um anel de tetrahidropiridina ou pirrolidina substituído, mas  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  representa preferivelmente uma tetrahidropiridina não substituída ou mais preferivelmente um anel de pirrolidina não substituída. Quando  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  representa um anel substituído, o

substituinte está preferivelmente ligado ao átomo de carbono  $\beta$  do átomo de azoto.

X representa preferivelmente  $-\text{CH}_2-$ .

Uma classe preferida de compostos que caem dentro do âmbito da fórmula (I) é aquela em que  $R_1$  representa  $-\text{CH}_3$ ,  $=\text{O}$ , 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano ou tiazolidino;  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  forma um anel de pirrolidina ou tetrahidropiridina não substituído e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Um grupo de compostos preferidos com a fórmula (I) que caem dentro desta classe é aquele em que  $R_1$  representa  $-\text{CH}_3$  e o substituinte  $R_1$  está ligado na posição 3 ou 6 do anel de piperidina.

Outro grupo de compostos preferidos com a fórmula (I) que caem dentro desta classe é aquele em que  $R_1$  representa  $=\text{O}$ , 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano ou tiazolidino e o substituinte  $R_1$  está na posição 4 do anel de piperidina.

Nesta classe de compostos, X representa preferivelmente  $-\text{CH}_2-$  e Ar representa preferivelmente fenilo halosubstituído. Os compostos particularmente preferidos que caem nesta classe não aqueles em que Ar representa fenilo substituído com cloro e em particular 3,4-diclorofenilo.

Os compostos preferidos da invenção incluem:

1- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ (3,4-Diclorofenil)-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinona;

8- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ (3,4-Diclorofenil)acetato-7- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ (1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

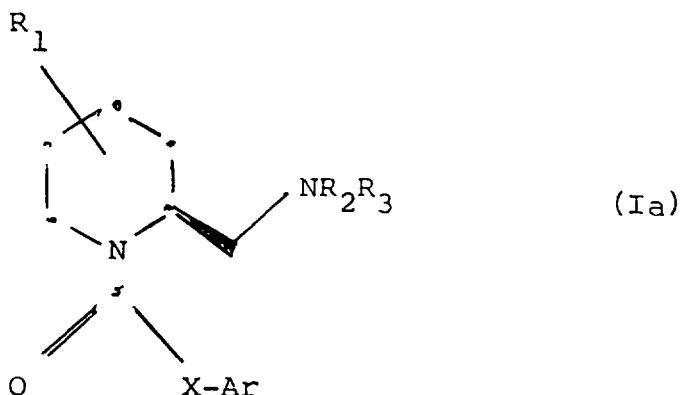
1--(3,4-Diclorofenil)acetil-3-metil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina;  
cis-1--(3,4-Diclorofenil)acetil-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina;  
e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos particularmente preferidos da invenção incluem:

8--(3,4-diclorofenil)acetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa 8-aza4.5spirodecano;  
8--(3,4-Diclorofenil)acetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-1-tia-4,8-diazaspiro4.5decano;  
8--(3,4-Diclorofenil)acetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ditia 8-azaspiro4.5decano;

e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos com a fórmula (I) contém pelo menos um centro quiral (representado na fórmula (I) por \*) e pode existir numa ou mais formas estereoisoméricas. A invenção inclui no seu âmbito todos os seus enantiómeros, diastereómeros e suas misturas. A forma estereoisomérica preferida dos compostos com a fórmula (I) é a representada pela fórmula (Ia):



na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Ar são como acima definidos para a fórmula (I). A invenção também inclui todos os isómeros geométricos dos compostos com a fórmula (I).

Os sais fisiologicamente aceitáveis adequados são os convencionalmente conhecidos. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis são os sais de adição de ácido obtidos com ácidos inorgânicos, como por exemplo cloridratos, bromidratos, fosfatos e sulfatos, e com ácidos orgânicos, por exemplo tartaratos, maleatos, fumaratos, succinatos e sulfonatos. Outros sais que não são farmaceuticamente aceitáveis podem ser úteis na preparação de compostos com a fórmula (I) e estes formam uma parte adicional da invenção. Os compostos da invenção podem ser facilmente isolados em associação com moléculas de solventes por cristalização ou evaporação de um solvente adequado.

Pretende-se incluir esses solvatos no âmbito da presente invenção.

Mostrou-se que os compostos que caem dentro da fórmula (I) têm actividade analgésica determinada por ensaios convencionais em animais de laboratório como por exemplo o ensaio de contorsão de ratos pela acetilcolina (M. B. Tyers, Brit. J. Pharmacol., 1980, 69, 503-512) ou o ensaio da pressão na pata do rato. Além disso, a sua actividade selectiva de receptor kappa foi demonstrada in vitro na preparação de "vas deferens" do coelho estipulado utilizando o procedimento descrito por A. G. Hayes e A. Kelly, Eur. J. Pharmacol. 110, 317-322 (1985). Os compostos da invenção e os seus sais fisiologicamente aceitáveis possuem assim actividade analgésica com potencial para uma baixa dependência e são assim úteis no alívio da dor.

Os compostos da invenção tem também valor na protecção contra danos nos neurónios resultando de isquémia cerebral que pode ser demonstrado por exemplo em

modelos da oclusão das carótidas bilaterais efectuadas segundo técnicas convencionais de laboratório. Assim, os compostos da invenção e os seus sais fisiologicamente aceitáveis são também úteis no tratamento ou alívio dos efeitos da isquémia cerebral.

Deste modo, a invenção também proporciona um composto com a fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável para utilização em medicina, em particular para o tratamento das condições em que se estão indicadas os agonistas kappa, (por exemplo como analgésicos e no tratamento da isquémia cerebral).

Num aspecto alternativo ou adicional refere-se um processo de tratamento de um mamífero, incluindo o homem, que comprehende a administração de uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal fisiologicamente aceitável em particular no tratamento de condições em que está indicada a utilização de um agonista do receptor kappa.

Deve notar-se que os compostos da invenção terão um uso principalmente no alívio dos sintomas estabelecidos mas que não está excluída a sua profilaxia.

Os compostos da invenção podem ser administrados tal e qual mas o ingrediente activo está preferivelmente presente sob a forma de uma formulação farmacéutica. O ingrediente activo pode convenientemente ser apresentado numa forma de unidade de dosagem.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacéutica que comprehende pelo menos um composto com a fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável e formulado para administração por qualquer via convencional conhecida. Estas composições estão preferivelmente numa forma adaptada para utilização em medici-

na, em particular na medicina humana e podem ser convenientemente formuladas de modo convencional utilizando um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos de acordo com a invenção podem ser convenientemente formulados para administração oral ou parentérica.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem ter a forma de, por exemplo, comprimidos ou cápsulas preparadas de modo convencional com excipientes farmaceuticamente aceitáveis como por exemplo agentes ligantes (por exemplo farinha de maizena pré-gelatinizada, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); cargas (por exemplo lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo amido de batata ou amido glicolato de sódio); ou agentes molhantes (por exemplo lauril sulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por processos conhecidos.

As preparações líquidas para administração oral podem ter a forma da, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem apresentar-se na forma de um produto seco para constituição com água ou com outro veículo adequado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem ser preparadas por processos convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis como por exemplo agentes de suspensão (por exemplo xarope de sorbitol, metil celulose ou gorduras alimentares hidrogenadas); agentes de emulsão (por exemplo lecitina ou ácacia); veículos não aquosos (por exemplo óleo de amêndoas, ésteres oleosos ou álcool etílico); e conservantes (por exemplo p-hidroxibenzoatos de metilo ou de propilo ou ácido sórbico).

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração parentérica para injecção, preferivelmente intravenosa ou subcutânea, por exemplo por uma injecção de bólus ou infusão intravenosa contínua. Quando os com-

postos são administrados por infusão intravenosa contínua esta é preferivelmente sequencial a uma injecção de bólus. As formulações para injecção podem apresentar em formas de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou recipientes de multi-dose, contendo um conservante.

As composições podem tomar formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação como por exemplo agentes de suspensão, agentes estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente activo pode ser um pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo água esterilizada sem pirogénio, antes da utilização.

Deve notar-se que a dose precisa administrada dependerá da idade e da condição do paciente, e da frequência e via de administração. Os compostos podem ser administrados em doses únicas ou divididas e podem ser administradas uma ou mais vezes, por exemplo 1 a 4 vezes, ao dia.

Uma dose proposta de composto da invenção para o alívio da dor ou tratamento da esquémia cerebral é de 0,01 a 100 mg/kg (peso corpóreo, preferivelmente 0,01 a 10 mg/kg peso corpóreo, mais preferivelmente 0,1 a 10 mg/kg peso corpóreo por dia).

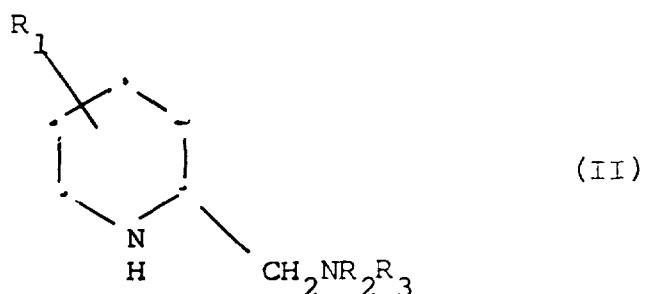
A invenção também proporciona a utilização de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal fisiologicamente aceitável para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições em que são indicados os agonistas dos receptores kappa.

De acordo com outro aspecto da invenção, os compostos com a fórmula (I) e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser preparados pelos métodos gerais a seguir referidos. Nos métodos seguintes, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Ar

são como definidos para a fórmula (I) a menos que se indique o contrário.

Deve notar-se que nos processos para a preparação de compostos com a fórmula (I) a seguir apresentados. pode ser necessário ou desejável proteger um ou mais grupos sensíveis da molécula para evitar reacções laterais indesejáveis. Assim, pode ser necessário uma fase de reacção que envolva desprotecção de um derivado protegido de um composto da invenção posteriormente a qualquer dos processos a seguir descritos. A protecção e desprotecção podem ser efectuadas utilizando procedimentos convencionais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene (John Wiley & Sons, 1981).

De acordo com um processo geral (A), os compostos com a fórmula (I) podem ser preparados fazendo reagir um composto com a fórmula (II)



com um reagente que sirva para introduzir o grupo -COXAr.

Assim, por exemplo, os compostos com a fórmula (I) podem ser preparados fazendo reagir um composto com a fórmula (II) com um ácido ArXCO<sub>2</sub>H ou com um agente acilante correspondente a ele ou um seu sal.

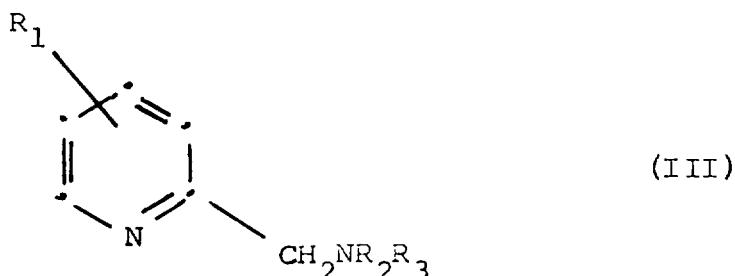
Os agentes acilantes adequados correspondentes ao ácido ArXCO<sub>2</sub>H que podem ser convenientemente utilizados incluem, por exemplo, halogenetos de acilo (por exemplo cloretos de acilo), ésteres de alquilo (por exemplo,

esteres de metilo ou de etilo) e anidridos mistos. Esses agentes acilantes podem ser convenientemente preparados a partir do próprio ácido por processos convencionais.

A reacção de um composto com a fórmula (II) com um ácido  $\text{ArXCO}_2\text{H}$  é desejavelmente efectuada na presença de um agente de acoplamento como por exemplo carbonil diimidazol, diciclohexilcarbodiimida ou difenilfosoril azida num meio reacional adequado e convenientemente a uma temperatura entre  $-50$  e  $+50^\circ\text{C}$ , preferivelmente à temperatura ambiente. A reacção pode ser efectuada num meio reacional adequado como por exemplo um éter (por exemplo tetrahidrofurano), um haloalcano (por exemplo, diclorometano), um nitrilo (por exemplo acetonitrilo), uma amida (por exemplo dimetilformamida) ou suas misturas.

A reacção de um composto com a fórmula (II) com um agente acilante correspondente ao ácido  $\text{ArXCO}_2\text{H}$  pode ser convenientemente efectuada utilizando as condições da reacção descritas acima e opcionalmente na presença de uma base. As bases adequadas que podem ser utilizadas incluem, por exemplo, bases orgânicas como por exemplo piridina ou trietilamina ou bases inorgânicas como por exemplo carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio.

Os compostos com a fórmula (II) podem eles próprios ser preparados, por exemplo, a partir de compostos com a fórmula (III)

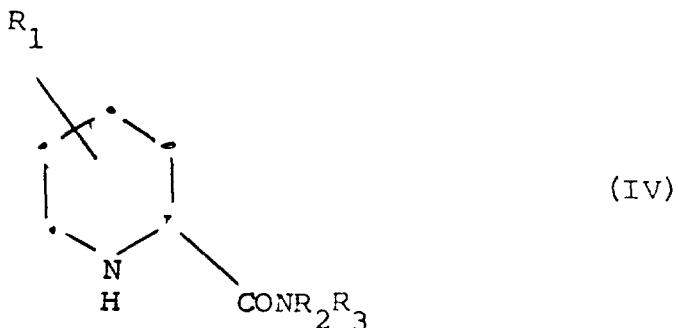


por redução em condições convencionais seguida de, se necessário, conversão de um composto com a fórmula (II) em que  $R_1$  tem um significado de acordo com a definição geral do composto com a fórmula (II) em que  $R_1$  tem outra significação utilizando processos convencionais para a interconversão.

A redução pode ser convenientemente efectuada na presença de hidrogénio e de um catalisador metálico como por exemplo paládio, níquel de Raney, platina, óxido de platina ou ródio que podem ser suportados, por exemplo, em carvão ou alumina.

Os compostos com a fórmula (III) são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos por processos convencionais.

Alternativamente, os compostos com a fórmula (II) podem ser preparados a partir de compostos com a fórmula (IV)

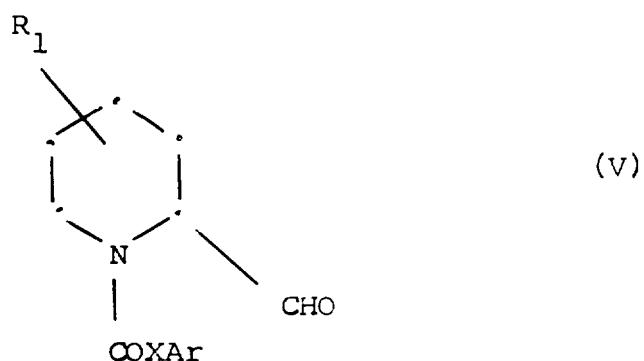


por redução com um agente redutor adequado, por exemplo, um hidreto metálico como por exemplo um hidreto de lítio e alumínio num solvente como tetrahidrofurano. Quando adequado, o grupo  $R_1$  pode ser protegido antes da redução para dar o composto correspondente com a fórmula (II). Assim, por exemplo, pode proteger-se um grupo oxo como cetal spiro cíclico, por exemplo um grupo 1,3-dioxalano.

Os compostos com a fórmula (IV) podem eles próprios ser preparados por exemplo, a partir do ácido

carboxílico adequado (ou um seu derivado acilante correspondente) por reacção com uma amina  $\text{HNR}_2\text{R}_3$  de acordo com o processo acima descrito. O ácido de partida pode ser convenientemente preparado, por exemplo, por redução do derivado de tetrahidropiridina ou de piridina correspondente.

De acordo com outro processo geral (B), os compostos com a fórmula (I) podem ser preparados por aminação redutora de um composto com a fórmula (V)



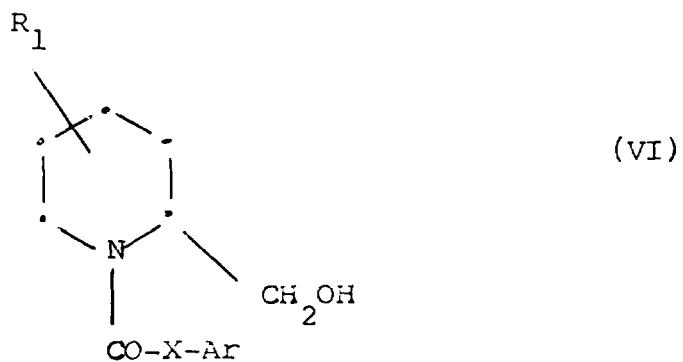
com uma amina  $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$  na presença de um agente redutor adequado.

A redução pode ser efectuada utilizando um borohidreto em ciano borohidreto de metal alcalino ou alcalino terroso (por exemplo borohidreto ou cianoborohidreto de sódio) num solvente adequado, por exemplo um álcool tal como o metanol e a uma temperatura adequada, convenientemente à temperatura ambiente. A reacção pode ser opcionalmente efectuada na presença de um ácido como por exemplo o ácido acético.

Alternativamente, a redução pode ser efectuada cataliticamente, por exemplo, utilizando hidrogénio na presença de um catalisador metálico como por exemplo níquel de Raney, platina, óxido de platina, paládio ou ródio que podem ser suportados, por exemplo, em carvão. A reacção pode ser convenientemente efectuada num solvente adequado

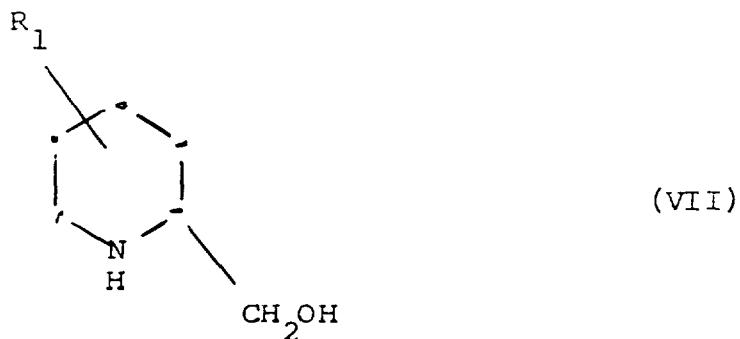
como por exemplo um álcool (por exemplo etanol), uma amida (como por exemplo dimetilformimida), um éter (por exemplo tetrahidrofurano) e a uma temperatura adequada.

Os compostos com a fórmula (V) podem ser preparados, por exemplo, a partir de compostos com a fórmula (VI)



por oxidação utilizando os métodos convencionais, por exemplo utilizando um agente oxidante como por exemplo trióxido de crómio num solvente adequado, por exemplo piridina.

Os compostos com a fórmula (VI) podem ser eles próprios preparados a partir de piperidina correspondentes 1-não-substituída com a fórmula (VII)



pro processos análogos aos descritos no processo geral (A) acima. Os compostos com a fórmula (VII) são também conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos já conhecidos por processos convencionais.

De acordo com um outro processo geral (C) pode converter-se um composto com a fórmula (I) de acordo

com a invenção em outro composto da invenção por processos convencionais. Deve notar-se que quanto um composto com a fórmula (I) contém um substituinte identico em mais de uma posição na molécula, o processo geral (C) caso a conversão de um ou ambos os substituintes em outro substituinte incluindo na fórmula geral (I).

De acordo com uma realização prática do processo (C), pode converter-se um composto com a fórmula (I) contendo um grupo oxo em uma ou mais posições na molécula no derivado de metilideno opcionalmente substituído correspondente por reacção com o reagente de Wittig adequado por exemplo um fosfonato (como por exemplo fosfonoacetato de trimetilo) ou um fosfonano preparado fazendo reagir um sal de triarilfosfónio adequado (como por exemplo brometo de metiltrifenilfosfónio) com uma base. As bases adequadas que podem ser utilizadas incluem, por exemplo, hidretos de metal alcalino como por exemplo de hidreto de sódio, alcóxidos de metal alcalino, como por exemplo t-butóxido de sódio ou de potássio ou alquil-lítio como por exemplo n-butil lítio. A reacção pode convenientemente ser conduzida num solvente como por exemplo em éter, por exemplo tetrahidrofurano, a uma temperatura entre  $-70^{\circ}\text{C}$  e  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Os compostos com a fórmula (I) em que  $R_1$  representa um grupo trans amino na posição-3 do núcleo da piperidina podem ser preparados a partir do álcool adequado por formação de azida, por exemplo por reacção com uma azida (por exemplo difenilfosforilazida) na presença de azodicarboxilato de dietilo e trifénilfosfina num solvente como por exemplo tetrahidrofurano, e a redução posterior. Os agentes redutores adequados que podem ser utilizados incluem, por exemplo, hidreto de lítio e alumínio ou dihidrogénio ortofosfato de zinco e potássio.

Os compostos com a fórmula (I) em que  $R_1$  representa um grupo  $-\text{NR}_4\text{COR}_5$  podem ser preparados a partir

do derivado de oxo correspondente por aminaçāo redutora com uma amina adequada  $R_4\text{NH}_2$  de acordo com o processo geral (B) seguido pela introduçāo do radical acilo  $-\text{COR}^5$  por processos de acilaçāo convencionais, por exemplo por reacção com um anidrido de ácido adequado na presença de uma base como por exemplo piridina, de acordo com o processo geral (A).

Os compostos com a fórmula (I) contendo um grupo hidróxido numa ou mais posições da molécula podem ser convenientemente preparados por reduçāo do composto oxo correspondente utilizando um agente redutor adequado como por exemplo um borohidreto ou cianoborohidreto de metal alcalino (por exemplo borohidreto de sódio) ou um hidreto metálico (por exemplo hidreto de diisobutilalumínio ou hidreto de lítio e alumínio) num solvente adequado por exemplo, um alcool (por exemplo etanol), um hidrocarboneto (como por exemplo tolueno), um hidrocarboneto halogenedo (como por exemplo diclorometano), um éter (por exemplo tetrahidrofurano)... Quando a reduçāo é efectuada num composto com a fórmula (I) em que  $R_1$  representa um grupo hidroxi ligado à posição-4 da piperidina utilizando um agente redutor grande estericamente pesado como por exemplo o preparado utilizando hidreto de diisobutil alumínio com 2,6-di-terc-butil 4-metilfenol, o isómero cis pode ser obtido de forma conveniente.

Os compostos com a fórmula (I) contendo um ou mais grupos oxo podem ser preparados por oxidaçāo do álcool correspondente utilizando um agente oxidante adequado, por exemplo um anidrido de ácido ou um cloreto de acilo complexo com sulfóxido de dimetilo (por exemplo cloreto de oxalilo-sulfóxido de dimetilo) num solvente como por exemplo diclorometano, convenientemente a baixa temperatura seguido de tratamento com uma base como por exemplo trietilamina. Os compostos com a fórmula (I) em que  $R_1$  representa um grupo oxo podem também ser preparados por hidrólise do derivado de 1,3-dioxolano correspondente utilizando processos convencionais, como por exemplo com uma reacção com uma ce-

tona como por exemplo acetona na presença de um ácido como por exemplo ácido sulfúrico diluído a uma temperatura adequada até refluxo.

Os compostos com a fórmula (I) contendo um substituinte oxima podem ser convenientemente preparados a partir do derivado oxo correspondente por procedimentos de oximação convencionais, por exemplo por reacção com uma amina adequada  $R_8ONH_2$  num solvente adequado como por exemplo piperidina, convenientemente à temperatura ambiente.

Os compostos com a fórmula (I) contendo um substituinte 1,3-ditiolano ou triazolidina podem ser convenientemente preparados a partir do composto oxo correspondente por condensação convencional com um tiol ou ditiol adequados.

Pode preparar-se um substituinte amido em um ou mais posições de molécula a partir do composto substituído com carboxi correspondente com a fórmula (I) de acordo com o método geral (A) acima referido.

Além de serem utilizados na fase final principal na sequência reacional, os processos gerais acima discutidos podem também ser utilizados para introduzir um grupo pretendido em qualquer fase intermédia na preparação de compostos com a fórmula (I). Assim, por exemplo, o grupo pretendido na posição -2 do núcleo de piperidina nos compostos da invenção pode ser introduzido antes ou após acilação para introduzir o radical -COXAr. Deve notar-se que a sequência de reacções será escolhida de modo a que as condições de reacção não efectem os grupos presentes na molécula que são necessários ao produto final.

Os processos gerais acima descritos podem produzir o produto com a forma geral (I) com um estereoisómero individual ou como mistura de estereoisómeros. Os dias-

tereoisómeros podem ser separados em qualquer ponto conveniente na síntese global por processos convencionais por exemplo cromatografia. Podem obter-se enantiómeros específicos por resolução de uma mistura racémica em qualquer ponto conveniente na síntese global utilizando processos convencionais, ver por exemplo "Stereochemistry of Carbon Compounds by E. L. Eliel" (McGraw Hill, 1962).

Quando for necessário isolar um composto da invenção como sal, este pode ser obtido por processos convencionais, por exemplo por tratamento com ácido ou base num solvente adequado como por exemplo um éter (por exemplo éter dietílico), um nitrilo (por exemplo acetonitrilo), uma cetona (por exemplo acetona), um hidrocarboneto halogenado (por exemplo diclorometano) ou um éster (por exemplo acetato de etilo). Podem também obter-se sais por conversão de um sal noutro utilizando processos convencionais.

Os solvatos dos compostos da fórmula (I) podem ser convenientemente preparados por cristalização ou recristalização a partir de um solvente adequado.

A invenção é ainda descrita pelos seguintes exemplos.

Todas as temperaturas são em 0°C. A cromatografia foi efectuada de modo convencional utilizando sílica gel (Merck, 7729) ou por cromatografia rápida de coluna em sílica (Merck 9385) e cromatografia de camada fina (t.l.c.) em sílica excepto quando for dito o contrário. A secagem refere-se a secagem com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a menos que se diga o contrário.

#### Exemplo 1

Cloridrato de 8-/<sup>7</sup>(3,4-diclorofenil)acetil/-7-(1-pirrolidinál-metil)-1,4-dioxa-8-aza/<sup>4,5</sup>7spirodecano

(i) 3,4-Dihidro-4-oxo-1,2(2H)-piridinodicarboxilato de 2-metil e 1-(fenilmetilo)

Agitou-se em azoto durante 1 hora uma solução de glioxilato de metilo (1,92 g) e (trifenilfosforanilideno) carbamato de (fenilmetilo) (6,00 g) em benzeno (100 ml). Adicionou-se uma solução de 1-metoxi-3-trimetilsilil-oxibutadieno (5,00 g) em benzeno (40 ml) e agitou-se a solução resultante sob refluxo, em azoto, durante 18 h. Evaporou-se o benzeno em vazio, e dissolveu-se o resíduo em tetrahidofuran (100 ml), tratou-se com ácido clorídrico 1M (10 ml) e agitou-se a 22°C durante 1 hora. Diluiu-se a solução com acetato de etilo (100 ml), água (40 ml) e separou-se a fase aquosa. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia eluindo com acetato de etilo-hexano (1:1) para se obter o composto do título como óleo (2,97 g).  
Análise Determinada: C, 61,85; H, 5,25; N, 4,9;  
 $C_{15}H_{15}NO_5$  requere C, 62,3 : H, 5,25; N, 4,85%.

(ii) 1-(Fenilmethyl) 4-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato de 2-metilo

Agitou-se uma mistura do produto obtido da fase (i) (2,98 g), cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (I) (48 mg) e dimetilfenilsilano (1,7 ml) num frasco de reação em azoto a 50°C durante 3 h e evaporou-se em vazio para se obter um óleo (4,2 g). Dissolveu-se este óleo em acetonitrilo (65 ml) e adicionou-se uma solução aquosa a 40% de fluoreto de hidrogénio (1 ml, 20 mmol) à solução num recipiente de polipropileno. Deixou-se a mistura em repouso à temperatura ambiente durante 18 h e deitou-se a solução em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (80 ml).

Após agitação durante 2 h, adicionou-se éter (50 ml) e separaram-se as fases. Re-extraiu-se a fase

aquosa com éter (2 x 50 ml) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e evaporou-se para se obter um óleo (4,2 g). Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com éter-hexano (9:1) para se obter o composto do título na forma de um óleo (1,62 g).

T.l.c. Silica/Eter-Hexano (9:1) Rf 0,26.

(iii) 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-7,8-dicarboxilato de 7-metilo 8-(fenilmetilo)

Agitou-se à temperatura de refluxo num agitador de Soxhlet uma solução do produto da fase (ii) (5,06 g) e 1,2-etanodiol (1,06 ml) em benzeno (100 ml) contendo ácido 4-toluenossulfônico (0,2 g) com peneiros moleculares 4Å durante 4 h. Deixou-se a mistura arrefecer para 22°C, lavou -se com carbonato de sódio 2N (2 x 20 ml), água (20 ml) e secou-se. Evaporou-se a solução de benzeno em vazio para se obter o composto do título sob a forma de um óleo (5,75 g).

Análise Determinado C, 60,55; H, 6,35; N, 4,4.

$C_{17}H_{21}NO_6$  requere C, 60,9; H, 6,3; N, 4,2%.

(iv) 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

Hidrogenou-se uma solução do produto obtido na fase (iii) (5,50 g) em acetato de etilo (60 ml) com paládio a 10% em carbono (0,50 g) durante 4 h. Separou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado em vazio para se obter o composto do título sob a forma de um óleo (3,0 g).

Análise Determinado: C, 53,35; H, 7,7; N, 6,95.

$C_9H_{15}NO_4$  requere C, 53,7 ; H, 7,5; N, 6,95%.

(v) 1-/[1,4-Dioxa-8-azaspiro/[4.5]dec-7-il]carbonil/  
pirrolidina

Aqueceu-se uma mistura do produto obtido na fase (iv) (0,887 g) e pirrolidina (2,2 ml) numa autoclave durante 2 h, deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e evaporou-se à secura obtendo um óleo (1,27 g).

Purificou-se este óleo por cromatografia rápida eluindo com clorofórmio-metanol (9:1), para se obter um óleo que cristalizou em repouso para se obter o composto do título sob a forma de um sólido (841 mg), p.f. 72,5-74,5°C.

(vi) 7-(1-Pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa-8-azaspiro/[4,5]  
decano

Adicionou-se gota a gota uma solução do produto obtido da fase (v) (712 mg) em tetrahidrofurano anidro (7,5 ml) a uma suspensão agitada de hidreto de lítio de alumínio (total de 363 mg) em tetrahidrofurano seco (15 ml) em azoto. Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 19 h, deixou-se arrefecer durante 1 h e adicionou-se gota a gota e cuidadosamente água (5 ml). Adicionou-se mais água (10 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio (2N, 5 ml) seguido de clorofórmio (25 ml). Separou-se o material insolúvel por filtração, lavou-se com clorofórmio e espararam-se as fases filtradas. Re-extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (2 x 25 ml) e secou-se e evaporou-se a solução orgânica combinada para se obter o composto do título bruto (750 mg) como um óleo. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna com actividade neutra de alumina I (Tipo UGI, 22,5 g), eluindo com éter-metanol (19:1) para se obter o composto do título como óleo (287 mg).

T.l.c. Alumina (éter-metanol (19:1) Rf 0,30.

(vii) Cloridrato de 8-/[3,4-diclorofenil]acetil/7-7-  
-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa-8-azaspiro/[4,5]  
decano

Adicionou-se uma solução de 1,1'-carbo-nildiimidazole (200 mg) em acetonitrilo seco quente (2,2 ml) a uma solução do ácido 3,4-diclorofenil acético (240 mg) em acetonitrilo seco (4,2 ml) em atmosfera de azoto seco e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se uma solução do produto da fase (vi) (250 mg) em acetonitrilo seco (2 ml). Continuou-se a agitação durante mais 4 h e evaporou-se a mistura reacional em vazio. Repartiu-se o resíduo entre clorofórmio (25 ml) e uma solução aquosa de carbonato de sódio (2N, 12 ml) e lavou-se a fase de clorofórmio com carbonato de sódio aquoso (2N, 12 ml) e água (2 x 12 ml), secou-se, e evaporou-se à secura obtendo-se um óleo (580 mg). A purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano-metanol (9:1) produziu a base livre do composto do título (347 mg) como óleo. Dissolveu-se uma parte da base livre (289 mg) numa mistura de éter (10 ml)-metanol (4 ml) e adicionou-se cloreto de hidrogénio etéreo para se obter o composto do título como sólido.

(250 mg), p.f. 139-141°

Análise Determinado: C, 52,15; H, 6,20; N, 5,95.

$C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$  requere C, 51,85; H, 6,20; N, 6,05%.

### Exemplo 2

Cloridrato de 8-/-(3,4-Diclorofenil)acetil/-7-/-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil/-1,4-dioxa-8-azaspiro/-4,5/-decano

(i) 1-/-(1,4-Dioxa-8-azaspiro/-4,5/-dec-7-il)carbonil/-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Aqueceu-se a 150°C num frasco de reacção durante 2 h uma mistura do produto do Exemplo 1 fase (iv) (1 g) e 1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,8 ml). Após arrefecimento evaporou-se a mistura em vazio e purificou-se o resíduo sólido (800 mg) por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniáco (200:10:1) para se obter o composto do

título como óleo (260 mg).

T.L.C. Silica, diclorometano/metanol/amoniaco (150:8:1) Rf 0, 25.

(ii) 7-/-(1, 2, 3, 6-tetrahidropiridinil)metil/-1, 4-dioxa-8-azaspiro/-4, 5/-decano

Adicionou-se gota a gota (5 min) uma solução do produto da fase (i) (230 mg) em tetrahidrofurano anidro (2,5 ml) a uma suspensão agitada de hidreto de lítio e alumínio (115 mg) em tetrahidrofurano seco (6 ml) em azoto seco. A agitação em azoto à temperatura ambiente foi continuada durante 30 min e a mistura foi em seguida aquecida sob refluxo durante 17 h e deixada arrefecer para a temperatura ambiente. Adicionou-se água (2 ml) gota a gota e cuidadosamente à mistura fria em azoto para eliminar o reagente em excesso. Adicionou-se mais água (4 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio (2N, 2 ml) seguido de clorofórmio (10 ml). Filtrou-se a mistura e separaram-se as fases do filtrado. Extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (20 ml) e combinaram-se as soluções de clorofórmio, secaram-se e evaporaram-se para se obter o composto do título como um óleo (230 mg).

T.l.c. Alumina/éter-metanol (19:1) Rf 0, 36.

(iii) Cloridrato de 8-/-(3, 4-diclorofenil)acetil/-7-/-(1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-1-il)metil/-1, 4-dioxa-8-azaspiro/-4, 5/-decano

Adicionou-se uma solução de 1,1'-carbonildiimidazole (162 mg) em acetônitrilo seco quente (1,8 ml) a uma solução de ácido 3,4-diclorofenilacético em acetônitrilo seco (3,4 ml) em azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 h a solução do produto da fase (ii) (213 mg) em acetônitrilo seco (1,6 ml) foi adicionada à mistura. Agitou-se a mistura resultante em azoto à temperatura ambiente durante 4 horas e deixou-se em repouso durante 24 h. Removeu-se o solvente em vazio e repartiu-se o resíduo entre clo-

rofórmio (20 ml) e solução aquosa de carbonato de sódio (1M, 10 ml). Lavou-se a solução de clorofórmio com solução aquosa de carbonato de sódio (1M, 10 ml) e água (2 x 10 ml), secou-se e evaporou-se para se obter um óleo (430 mg) que foi purificado por cromatografia eluindo inicialmente com diclorometano-etanol (39:1) e em seguida com diclorometano-metanol (19:1), para se obter a base livre do composto título (237 mg) como óleo. Dissolveu-se o óleo numa mistura de éter (5 ml)-acetato de etilo (5 ml) e cloreto de hidrogénio etéreo que foi adicionado para se obter o composto título como sólido, (173 mg), p.f. 185-187°C

Análises Determinado: C, 54,45; H, 5,85; N, 5,80.  
 $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl$  requer C, 54,60; H, 5,90; N, 6,05%.

### Exemplo 3

Cis-Metil 1-(3,4-Diclorofenil)acetil-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinocarboxilato maleato de cis-metilo (1:1)  
2-metil-4-piperidinocarboxilato de metilo

Aqueceu-se a 55-65°C durante 18 h e em seguida a 60-65°C durante 10 h uma solução de perman-ganato de potássio (52,2 g) e 2,4-lutidina (16,5 g) em água (3,4 l). Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o filtrado incolor em vazio. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (50 ml) e removeu-se o solvente em vazio. Suspendeu-se o sólido numa mistura de tolueno (50 ml) e metanol (50 ml) e reevaporou-se para se obter uma pasta. Tratou-se o resíduo com metanol (150 ml) e ácido sulfúrico concentrado (15 ml), aqueceu-se sob refluxo durante 6 h e removeu-se o solvente em vazio. Adicionou-se cuidadosamente o resíduo a carbonato de sódio aquoso (2M, 400 ml) e extraiu-se o produto com éter dietílico (2 x 200 ml). Secou-se o extracto etéreo ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se obtendo-se um resíduo oleoso (14 g) que foi purificado por destilação para se obter o composto título como óleo incolor (3,7 g) pe 112-113°C 20 mmHg.

(ii) 2-(Hidroximetil)-4-piridinocarboxilato de metilo

Tratou-se uma solução do produto da fase (i) em clorofórmio seco (20 ml) a 0-5°C com uma solução a 80% de ácido m-cloroperoxi benzóico (3,3 g) em clorofórmio seco (100 ml), durante um período de 20 min. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 h, e em seguida deitou-se em água (50 ml). Lavou-se a solução orgânica com uma solução aquosa 0,5 M de bissulfito de sódio (50 ml), solução aquosa de carbonato de sódio (2M, 100 ml), secou-se e evaporou-se para se obter um resíduo sólido (7 g) que foi dissolvido em anidrido acético (15 ml) e aquecido a 100°C durante 4 h. Removeu-se o solvente em vazio deixando um óleo que foi dissolvido em metanol (50 ml) que se tratou com ácido sulfúrico concentrado (5 ml). Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 4 h e removeu-se o solvente em vazio. O resíduo foi cuidadosamente adicionado a uma solução aquosa de carbonato de sódio (2M, 400 ml) e em seguida extraído com diclorometano (2 x 150 ml). Secou-se o extracto orgânico e evaporou-se deixando um resíduo (6 g) que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoníaco 200:8:1 para se obter o produto bruto (2,3 g). Purificou-se ainda este produto por destilação (Kugelrohr p.e. 100°C/10 mm Hg) para se obter o composto da título como sólido (1,85 g) p.f. 68-9°C.

(iii) 2-(Clorometil)-4-piridinocarboxilato de metilo

Tratou-se uma solução do produto da fase (ii) em acetato de metilo (5 ml) com cloreto de hidrogénio etéreo (5 ml). Recolheram-se o sólido resultante por filtração e adicionou-se a cloreto de tionilo (7,5 ml) a 0-5°C. Agitou-se a mistura a 0-5°C durante 3 h e em seguida à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se éter dietílico (100 ml), e recolheu-se o sólido resultante por filtração e lavou-se com éter dietílico (2 x 50 ml), para se obter o composto do título como sólido (1,7 g).

T.L.C. Sílica diclorometano/metanol/amoníaco 75:10:2  
Rf 0,8

(iv) 2-(1-Pirrolidinilmetil)-4-piridinocarboxilato de metilo

Tratou-se uma solução do produto da fase (iii) (1,6 g) em diclorometano seco (50 ml) a -50°C com trietilamina (1,07 ml) e agitou-se a mistura durante 5 min. Adicionou-se uma solução pré-arrefecida de pirrolidina (1,28 ml) em diclorometano seco (30 ml) a -60°C e agitou-se a mistura entre -60°C e 0°C durante 1 h e à temperatura ambiente durante 72 horas. Deitou-se a mistura em solução aquosa de carbonato de sódio (1M, 50 ml) e extraiu-se o produto com diclorometano (50 ml). Secou-se a solução orgânica e evaporou-se obtendo-se um resíduo oleoso (1,7 g) que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoníaco 200:10:1 para se obter o composto do título como óleo (0,3 g).

Análise Determinado: C, 65,37; H, 7,34; N, 12,69

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  requere C, 65,43; H, 7,32; N, 12,72%.

(v) 2-(1-Pirrolidinilmetil)-4-piperidinocarboxilato de metilo

Hidrogenou-se uma solução do produto da fase (iv) (50 mg) em etanol (2 ml) a 70 psi e 70°C com 5% de ródio em carvão (35 mg) durante 14 h. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado em vazio. Purificou-se o resíduo (0,1 g) por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoníaco 200:10:2 para se obter o composto do título como óleo (0,018 g).

T.L.C. (Sílica/diclorometano/metanol/amoníaco 75:10:2)  
Rf 0,6.

(vi) 1-(3,4-Diclorofenil)acetil-2-(1ºpirrolidinilmetil)-4-piperidinocarboxilato maleato de cis-metilo (1:1)

Adicionou-se carbonildiimidazole (0,83 g) a uma solução do ácido 3,4-diclorofenilacético (0,6 g) em diclorometano anidro (20 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1,5 h. Adicionou-se uma solução de produto da fase (v) com diclorometano seco (2 ml) e continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 20 h. Lavou-se a mistura com carbonato de sódio aquoso (2M, 50 ml), secou-se e evaporou-se em vazio. Tratou-se uma solução do resíduo (1,2 g) em metanol (50 ml) com ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 4 h. Evaporou-se o solvente e tornou-se o resíduo básico com solução aquosa de carbonato de sódio (2M, 20 ml) e extraiu-se com diclorometano (2 x 50 ml). Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se obtendo-se um resíduo oleoso que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco 200:8:10 para se obter a base livre do composto do título como óleo (0,632 g). Dissolveu-se uma amostra da base livre (0,1 g) em acetato de etilo (5 ml) e tratou-se com ácido maleico (0,025 g). Cristalizou-se o sólido resultante de acetato de metilo (5 ml), para se obter o composto do título como sólido (0,076 g), p.f. 106-8°C.

Análise Determinado: C, 54,37; H, 5,73; N, 5,13.

$C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$  requere C, 54,45; H, 5,71; N, 5,29%.

#### Exemplo 4

Cloridrato de trans-1-(3,4-diclorofenil)acetil-2-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

(i) 2-(Pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

Hidrogenou-se a 70 psi e à temperatura ambiente durante 20 h uma mistura de 2-(pirrolidinilmetil)-3-

-piridinol (21,0 g) e óxido de platina (1,0 g) em ácido acético glacial (120 ml). Adicionou-se em seguida mais óxido de platina (1,0 g) e em seguida adicionou-se e continuou-se a hidrogenação a 70 psi durante mais 24 h. Filtrou-se a mistura reaccional, concentraram-se os filtrados combinados em vazio e dissolveu-se o resíduo em água (200 ml). Acidificou-se esta solução a pH 1 com ácido clorídrico 5M antes da lavagem com diclorometano (2 x 70 ml). Tornou-se em seguida a base aquosa básica (pH 14) com solução aquosa 5M de hidróxido de sódio antes da extracção com diclorometano (3 x 70 ml). Lavaram-se os extractos combinados com solução aquosa 2M de hidróxido de sódio (50 ml) e água (50 ml), secou-se e concentrhou-se em vazio para se obter um óleo. Destilou-se este produto bruto a pressão reduzida (forno de Kugelrohr, 140°C, 0,8 mm Hg) para se obter o composto do título na forma de um sólido tipo cera (6,17 g) p.f. 45-50°C.

(ii) Cloridrato de trans-1-/ (3,4-diclorofenil)acetil/-2- (1-pirrolidinilmetil)3-piperidinol

Agitou-se uma solução do ácido 3,4-diclorofenilacético (4,45 g) e 1,1'-carbonildiimidazole (4,16 g) em tetrahidrofurano seco (60 ml) à temperatura ambiente durante 20 min. antes de se adicionar a uma solução do produto da fase (i) (4,0 g, mistura 60:40 dos isómeros trans:cis) em tetrahidrofurano seco. Agitou-se esta solução durante 16 h em azoto e concentrhou-se em vazio. A cromatografia de coluna do resíduo em alumina UGI (10 cm de diâmetro, 20 cm de comprimento) com eluição gradual de diclorometano para diclorometano:metanol (9:1) removeu o material polar. A mistura obtida foi convertida no sal cloridrato e cristalizada do acetato de etilo:metanol (1:2). Concentraram-se as águas mães e cristalizou-se o resíduo no mesmo solvente. As águas mães desta segunda recristalização produziram o composto do título após concentração como sólido amorfo (2,8 g, p.f. 115-120°C, que continha uma mistura 93:7 dos isómeros trans:cis por h.p.l.c.

Análise Determinado: C, 51,71; H, 6,35; N, 6,62.

$C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.57H_2O$  requere C, 51,71; H, 6,02; N, 6,70%.

### Exemplo 5

#### Cloridrato de cis-1-/(3,4-Diclorofenil)acetil/2-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

Converteu-se o material cristalino obtido no Exemplo 4 na base livre (1,7 g). A cromatografia de coluna desta mistura em alumina UGI (15 cm do comprimento, 6,4 cm de diâmetro) eluído com diclorometano:metanol (40:1) produziu uma fraca separação dos dois componentes mas permitiu a separação de uma pequena quantidade do isómero mais veloz (260 mg). Converteu-se esta fração no composto do tí-tulo como sólido amorfó (280 mg), p.f. 255-260°C (decomp.) que continha uma mistura 98:2 dos isómeros cis:trans por h.p.l.c.

Análise Determinado: C, 53,0; H, 6,28; N, 7,26.

$C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  requere C, 53,0; H, 6,18; N, 6,87%.

### Exemplo 6

#### Maleato de 1-/(3,4-Diclorofenil)acetil/3-metil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (1:1)

- (i) cis-1-/(3,4-Diclorofenil)acetil/3-metil-2-piperidinometanol

Agitou-se à temperatura ambiente em azoto durante 20 min. uma solução de ácido 3,4-diclorofenila-cético (1,82 g) e 1,1'-carbonildiimidazole (1,70 g) em tetrahidrofurano seco (30 ml). Adicionou-se em seguida uma solução de cis-3-metil-2-piperidinometanol (1,15 g) em tetrahidrofurano anidro (10 ml) e continuou-se a agitação durante 16 h, antes da concentração da mistura reaccional em vazio.

Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (50 ml), e lavou-se esta solução com ácido clorídrico 2M (50 ml) e solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (20 ml), secou-se e concentrou-se em vazio para se obter um sólido. Cristalizou-se este produto bruto de acetato de etilo:metanol para se obter o composto do título isomericamente puro como agulhas (1,69 g) p.f. 161-162°C

(ii) cis-1-/-(3,4-Diclorofenil)acetil-3-metil-2-piperidina carboxaldeído

Adicionou-se em porções trióxido de crómio seco (2,88 g) a uma solução agitada da piridina destilada (4,6 ml) em diclorometano seco (40 ml) à temperatura ambiente em azoto. Continuou-se a agitação durante 30 min. antes da adição de uma solução do produto da fase (i) em diclorometano (40 ml). Após agitação durante mais 1 h, deitou-se a mistura reaccional em éter seco (1000 ml). Filtrou-se a mistura resultante e concentrou-se o filtrado para se obter um sólido. Purificou-se este produto bruto por cromatografia rápida eluindo com uma mistura de acetato de etilo:hexano (1:1) para se obter o composto do título como sólido (1,27 g) p.f. 97-98°C.

(iii) Maleato de 1-/-(3,4-diclorofenil)acetil-3-metil-2-(pirrolidinilmetil)piperidina (1:1)

Adicionou-se uma solução do produto da fase (ii) (1,05 g) em metanol seco (5 ml) a uma mistura agitada de pirrolidina (1,43 g, 1,68 ml), cloreto de hidrogénio metanólico 5M (3 ml) e peneiros moleculares activados (3A) à temperatura ambiente em azoto. Agitou-se a mistura resultante durante 15 min. antes da adição em porções de cicloborohidreto de sódio (230 mg). Continuou-se a agitação durante 5 dias e filtrou-se a mistura reaccional lavando-se o resíduo com metanol. Concentraram-se os combinados em vazio e dissolveu-se o resíduo em diclorometano (50 ml). Lavou-se

esta solução com solução aquosa saturada de carbonato de sódio (50 ml) e água (50 ml), secou-se e concentrou-se em vazio para se obter um óleo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de coluna em alumina UGI (15 x 5 cm<sup>2</sup>) eluindo com acetato de etilo:hexano (1:1) para se obter o composto do título que foi isolado como sal maleato (350 mg) p.f. 190-191°C.

Análise Determinado: C, 57,22; H, 6,59; N, 5,72.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> requere C, 56,91; H, 6,23; N, 5,77%.

#### Exemplo 7

##### Cloridrato de trans-1-/(3,4-Diclorofenil)acetil-2-/(dimetilamino)metil-3-piperidinol

###### (i) trans-2-/(Dimetilamino)metil-3-piperidinol

Hidrogenou-se a 483 kpa e à temperatura ambiente durante 72 horas uma mistura de 2-/(dimetilamino)metil-3-piridinol (10,0 g) e óxido de platina (0,5 g) em ácido acético glacial (75 ml). Filtrou-se a mistura reacional e lavou-se o resíduo com ácido acético (200 ml). Concentraram-se os filtrados combinados em vazio e dissolveu-se o resíduo em ácido clorídrico 2M. Lavou-se esta solução com diclorometano (2 x 50 ml) antes de a tornar básica com solução aquosa de hidróxido de sódio 5N e extorciu-se com diclorometano (4 x 70 ml). Os extractos combinados foram secos e concentrados em vazio para se obter um óleo (1,8 g). Combinou-se o óleo com o produto bruto de uma experiência anterior (1,5 g) e destilou-se a pressão reduzida (Kuhnelrohr, 155°C, 2-mbar) para se obter o composto do título como sólido de tipo cera, (3,2 g) p.f. 50-60°C.

###### (ii) Cloridrato de trans-1-/(3,4-diclorofenil)acetil-2-/(dimetilamino)metil-3-piperidinol

Agitou-se à temperatura ambiente em azoto durante 20 min uma solução do ácido 3,4-diclorofenilacético (2,59 g) e 1,1'-carbonildiimidazole (2,42 g) em tetrahidrofurano seco (30 ml). Adicionou-se uma solução do produto da fase (i) (2,0 g) em tetrahidrofurano seco (10 ml) e continuou-se a agitação durante 16 h antes da concentração da mistura reacional em vazio. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em alumina UGI (6,4 x 20cm<sup>2</sup>) com eluição gradual de diclorometano/metanol (98:2) para diclorometano/metanol (9:1) para se obter a base livre do composto do título como óleo (2,7 g). Dissolveu-se este óleo em éter dietílico (200 ml) e tratou-se com cloreto de hidrogénio etéreo para precipitar o sal cloridrato que foi cristalizado de acetato de etilo/metanol para se obter o composto do título como sólido cristalino.

Análise Determinado: C, 50,0; H, 5,98; N, 7,21.

$C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  requere C, 50,3; H, 6,07; N, 7,34%.

#### Exemplo 8

#### Cloridrato de 1-[(3,4-Diclorofenil)acetil]-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinona

Agitou-se sob refluxo durante 40 h uma solução do produto do Exemplo 1 como base livre (2 g) em acetona (120 ml) e ácido sulfúrico diluído (0,25M, 60 ml). Removeu-se a acetona em vazio e lavou-se o resíduo aquoso com éter (3 x 50 ml), tornou-se básicos com solução aquosa de carbonato de sódio (1M, 30 ml) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavaram-se os extractos de acetato de etilo combinados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio secaram-se e evaporaram-se obtendo-se um óleo (1,76 g), uma parte do qual (560 mg) foi purificado por cromatografia eluindo, rápida, com diclorometanometanol (9:1) para se obter a base livre do composto do título como óleo (380 mg). Dissolveu-se o óleo (380 mg) em acetato de etilo (5 ml) e adicionou-se o cloreto de hidrogénio etéreo

para se obter o composto do título como sólido (322 mg), p.f. 248-50°C.

Análise Determinado: C, 53,25; H, 5,9; N, 6,55  
 $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O \cdot HCl$  requere C, 53,3; H, 5,7; N, 6,9%.

Exemplo 9

Maleato de 1-/- (3,4-Diclorofenil)acetil/-4-(3-fenilpropilideno)-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (1:1)

Adicionou-se gota a gota uma solução de n-butil lítio em hexano (1,7 ml, 2,7 mmol) a uma suspensão agitada, fria (-60°C) de brometo de 3-(fenil)propiltrifenilfosfônio (1,246 g) em tetrahidrofurano seco (15 ml) em azoto seco. Após agitar-se durante 1 h re-arrefeceu-se a mistura para -60°C, adicionou-se uma solução da base livre do composto do Exemplo 8 (500 mg) em tetrahidrofurano seco (2,5 ml) e agitou-se, em azoto durante mais 16 h à temperatura ambiente. Parou-se a reacção com água (10 ml) e separaram-se as fases. Evaporou-se a fase orgânica em vazio e repartiu-se o resíduo entre água (10 ml) e éter (10 ml). Extraiu-se a fase de éter com ácido clorídrico diluído (0,5M, 8 ml) e lavou-se o extracto ácido com éter (10 ml), tornou-se básico com hidróxido de sódio aquoso (2 M, 3 ml) e extraiu-se o sólido precipitado com éter (3 x 10 ml). Combinaram-se os extractos de éter, secaram-se e evaporaram-se para se obter um óleo (530 mg) que foi purificado por cromatografia de coluna em alumina UGI eluindo com acetato de etilo-hexano (1:1) para se obter a base livre do composto do título como óleo (146 mg). Dissolveu-se o óleo (126 mg) em acetato de etilo (2 ml) e adicionou-se a uma solução de ácido maleico (35 mg) em éter (4 ml) para se obter o composto do título como sólido, (120 mg) p.f. 134-135°C.

Análise Determinado : C, 62,30; H, 5,95; N, 4,60.

$C_{27}H_{32}Cl_2N_2O \cdot 1.05C_4H_4O_4$  Requere C, 62,25; H, 6,05; N, 4,50%.

Exemplo 10

Maleato de N-[1-[3,4-Diclorofenil]acetil]-2-(1-pirrolidinometil)-4-piperidinil-N-metilacetamida (1:1)

Adicionou-se metilamina etanólica (33% p/v, 0,84 ml) a uma suspensão agitada do produto do Exemplo 8 (469 mg) em metanol (8 ml) em azoto seco, Adicionou-se cloreto de hidrogénio metanólico (5 M, 0,23 ml) seguido de penoíro molecular 3 Å (2 g) e cianoborohidreto de sódio (110 mg). Agitou-se esta mistura à temperatura ambiente durante 2 dias e em seguida adicionou-se mais metilamina etanólica (0,42 ml), cloreto de hidrogénio metanólico (5 M, 0,23 ml), e cianoborohidreto de sódio (63 mg) e continuou-se a agitação durante 2 dias. Separou-se o material insolúvel por filtração e evaporou-se o filtrado à secura obtendo-se um sólido oleoso (480 mg). Repartiu-se este sólido entre uma solução aquosa de hidróxido de sódio (pH 12,5 ml) e diclorometano (3 x 5 ml). Secaram-se os extractos de diclorometano ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se para se obter um óleo (387 mg) que se dissolveu em piridina (1 ml). Adicionou-se anidrido acético (0,55 ml) gota a gota à solução arrefecida (banho de gelo-água), agitada em azoto e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 h. Removeu-se o solvente em vazio e tornou-se o resíduo com solução e tornou-se o resíduo básico com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 ml). Extraiu-se o óleo precipitado em diclorometano (2 x 25 ml) e secaram-se os extractos combinados e evaporaram-se para se obter um óleo (0,54 g) que foi purificado por cromatografia de coluna em alumina UGI eluindo com acetato de etilo-ethanol (19:1) para se obter a base livre pura (400 mg). A purificação adicional por cromatografia em gel de sílica eluindo com diclorometano-ethanol-amônico (125:8:1) produziu a base livre do composto do título com óleo (233 mg). Adicionou-se uma solução do óleo em éter (5 ml) a uma solução de ácido maleico (76 mg) em éter (10 ml) para se obter um óleo. Separou-se o éter por decantação e tritourou-se o óleo em acetato de etilo e éter para se obter

o composto do título como sólido (238 mg, p.f. 134-137°C.

Análise Determinado: C, 54,30; H, 6,15; N, 7,50.

$C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot C \cdot H_2O$  requere C, 54,45; H, 6,20; N, 7,60%.

### Exemplo 11

#### Maleato de trans-1-[ (3,4-diclorofenil)acetil]-2- $\beta$ -1-pirroli-dinilmetil)-4-piperidinol (1:1)

Adicionou-se gota a gota uma solução do produto do Exemplo 8 como base livre (1,1 g) em etanol (6 ml) a uma suspensão agitada de borohidreto de sódio em alumina (1,7 g de uma solução a 10% de borohidreto de sódio, cerca de 4,5 mmol) em etanol (18 ml). Continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 1,5 h e adicionou-se ácido clorídrico diluído (1 M, 25 ml). Separou-se o material insolúvel por filtração e lavou-se com água. Tornou-se o filtrado básico por adição de solução aquosa de carbonato de sódio (2 N, 25 ml) e extraiu-se com diclorometano. Secaram-se e evaporaram-se os extractos de diclorometano para se obter uma espuma (1,09 g) que foi purificada por cromatografia de coluna em alumina neutra UG II (100 g) eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco (450:8:1) para se obter a base livre do composto do título como espuma (174 mg).

Dissolveu-se a espuma numa mistura de éter (10 ml) e diclorometano (5 ml) e adicionou-se uma solução de ácido maleico (55 mg) em éter (6 ml). Removeram-se os solventes em vazio e tritourou-se o resíduo em éter (10 ml) e éter (8 ml)/acetato de etilo (2 ml) para se obter o composto do título como sólido (133 mg), p.f. 144-146°C.

Análise Determinado: C, 53,95; H, 5,85; N, 5,60.

$C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  requere C, 54,20; H, 5,80; N, 5,75%.

G.l.c. indica a trans:cis à razão de 96.4:3.6

Exemplo 12

Cloridrato de cis-1-/(3,4-diclorofenil)acetil/-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinol

Adicionou-se gota a gota hidreto de diisobutil alumínio (142 ml de uma solução 1 M em hexano) a uma solução agitada de 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (62,24 g) em tolueno seco (590 ml) a 4°C em azoto. Após agitação durante 45 min arrefeceu-se a mistura para -60°C e adicionou-se em 5 min uma solução da base livre do produto do Exemplo 8, (5,2 g) em tolueno seco (95 ml). Agitou-se a mistura reaccional a -60°C durante 2 h e deixou-se aquecer à temperatura ambiente e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 1 h. Adicionou-se ácido clorídrico diluído (1 M, 500 ml) e agitou-se vigorosamente a mistura resultante durante 1 h. Separaram-se as fases e lavou-se a fase aquosa com éter (500 ml), tornou-se a solução básica com solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M, 500 ml) e extraíu-se com diclorometano (3 x 500 ml). Combinaram-se os extractos de diclorometano, secaram-se e evaporaram-se para se obter a base livre do composto do título como espuma (4 g) que revelou por g.l.c. ter uma proporção cis:trans de 98,6:1,4. Dissolveu-se uma parte da espuma (1 g) numa mistura de éter (40 ml)/acetato de etilo (10 ml) e adicionou-se uma solução etérea de cloreto de hidrogénio para se obter um sólido (1,07 g). Cristalizou-se este sólido de uma mistura de etanol (20 ml)-acetato de etilo (20 ml) para se obter o composto do título (669 mg) como sólido p.f. 202-203°C.

Análise Determinado: C, 52,90; H, 6,25; N, 6,65.

$C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  requere C, 53,00; H, 6,20; N, 6,85%.

Exemplo 13

Cloridrato de 1-/(3,4-diclorofenil)acetil/-2-(pirrolidinilmetil)-3-piperidinona

Adicionou-se sulfóxido de dimetilo (0,925 g) em diclorometano seco (3 ml)gota a gota a uma solução agitada de cloreto de oxalilo (0,753 g) em diclorometano (12 ml) a -60°C em azoto, de modo a manter a temperatura interna inferior a -50°C. Agitou-se a mistura reacional durante 3 min antes de se adicionar uma solução do produto do Exemplo 4 (2,0 g) em diclorometano (5 ml) durante 5 min. Continuou-se a agitação durante 15 min a -60°C e adicionou-se trietilamina (2,72 g) com agitação. Deixou-se a mistura reacional aquecer para 20°C, adicionou-se água (30 ml), separaram-se as fases e extrai-se ainda a fase aquosa com diclorometano (30 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados e concentraram-se em vazio para se obter um sólido que foi triturado em éter dietílico seco para se obter a base livre do composto do título como sólido amorfo (1,54 g), p.f. 74-76°C. Dissolveu-se uma parte da base livre numa quantidade mínima de éter dietílico/acetato de etilo e tratou-se com cloreto de hidrogénio etéreo para precipitar o composto do título como sólido amorfo (85 mg) p.f. 145-147°C (decomp.).

Análise Determinada: C, 52,88; H, 5,75; N, 6,85

$C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  requere C, 53,28; H, 5,71; N, 6,9%

#### Exemplo 14

#### Maleato de 1-[ (3,4-diclorofenil)acetil]-3-metileno-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (1:1)

Agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h em azoto uma mistura de t-butóxido de potássio (129 mg) e brometo de metiltrifenilfosfónio (428 mg) em tetrahidrofurano seco (10 ml). Adicionou-se à mistura agitada uma solução da base livre de composto do Exemplo 13 (369 mg) em tetrahidrofurano seco (5 ml) a 0°C. Deixou-se a mistura reacional aquecer à temperatura ambiente, agitou-se durante 4 h e parou-se a reacção com água (10 ml). Concentrou-se a mistura em vazio para se obter o tetrahidrofurano, acidificou-

-se com ácido clorídrico 2 N (10 ml) e lavou-se com acetato de etilo (2 x 20 ml). Re-extraiu-se as lavagens de acetato de etilo com ácido clorídrico 2 N (10 ml), combinaram-se as duas fases aquosas, tornaram-se básicas com solução de hidróxido de sódio 5 N (20 ml) e extraíram-se com diclorometano (3 x 20 ml). Secaram-se os extractos combinados, concentraram-se em vazio e purificaram-se por cromatografia rápida eluindo com diclorometano:metanol:amoníaco (0,88 (250:8:1) para se obter a base livre do composto do título como goma (180 mg). Adicionaram-se uma solução do ácido maleico (47 mg) em acetato de etilo a uma solução de base livre (150 mg) em acetato de etilo. Adicionou-se éter dietílico gota a gota até que o produto cristalizou para se obter o composto do título como sólido (124 mg) p.f. 124-125°C.

Análise Determinado: C, 56,78; H, 5,75; N, 5,68.

$C_{19}H_{24}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4$  requere C, 57,15; H, 5,84; N, 5,80%.

#### Exemplo 15

#### Dicloridrato de trans-1-/(3,4-diclorofenil)acetil-2-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinamina

Adicionou-se azodicarboxilato de dietílo (0,806 g) em 5 min a uma solução agitada de trifenilfosfina (1,21 g) em tetrahidrofurano seco (10 ml) a -10°C em azoto. Arrefeceu-se a mistura resultante para -70°C e adicionou-se difenilfosforilazida (1,27 g) seguida de uma solução de 1-/(3,4-diclorofenil)acetil-2-(pirrolidinilmetil)-3-piperidinol (do Exemplo 5) (1,72 g, mistura 82:18 dos isómeros cis:trans em tetrahidrofurano seco (5 ml). Deixou-se a mistura resultante aquecer à temperatura ambiente durante 1 h, agitou-se durante mais 3 h e concentrou-se em vazio. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico (100 ml) e extraiu-se esta solução com uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,2 M (50 ml) e ácido clorídrico aquoso 0,1 M (30 ml). Tornaram-se os extractos aquosos combinados básicos

a pH 14 antes de se extrair com diclorometano (3 x 60 ml). Secaram-se os extractos combinados e concentraram-se em vazio para se obter um óleo (2,08 g) que continha aproximadamente 25% de trans-3 azido- $\tilde{\chi}$ -(3,4-diclorofenil)acetil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina.

Dissolveu-se a azida bruta em tetrahidrofurano seco (10 ml) e agitou-se vigorosamente com pó de zinco (2,0 g) e dihidrogénio ortofosfato de potássio (10 ml) aquoso 1M à temperatura ambiente em azoto, durante 72 h. Filtrou-se a mistura reaccional, concentrhou-se o filtrado em vazio e repartiu-se o resíduo entre ácido clorídrico 5 M (30 ml) e éter dietílico (100 ml). Tornou-se a fase aquosa básica a pH 14 com solução aquosa de hidróxido de sódio 5 M e extraiu-se com diclorometano (3 x 60 ml). Secaram-se os extractos combinados e concentraram-se em vazio para se obter um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna em alumínio UG II (diâmetro de 15 x 3 cm<sup>2</sup>) com eluição gradual com diclorometano:metanol (33:1) para diclorometano:metanol (10:1) para se obter a base livre do composto do título como óleo (350 mg).

T.l.c. Alumina, Diclorometano/metanol (20:1) Rf 0.3.

#### Exemplo 16

#### Cloridrato de cis-1- $\tilde{\chi}$ -(3,4-Diclorofenil)acetil-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinocarboxamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 3 como base livre (0,25 g) numa mistura de etanol (5 ml) e amoniaco líquido (50 ml) a 100°C durante 3 dias num autoclave. Evaporaram-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco 100:10:2 como eluente para se obter a base livre do composto do título como um óleo (0,14 g). Tratou-se uma solução do óleo numa mistura de éter dietílico e

acetato de metilo com cloreto de hidrogénio etéreo. Lavou-se o sólido resultante com éter dietílico e secou-se para se obter o composto do título como sólido.

T.l.c. Sílica, Diclorometano/etanol/amoniaco (75:10:2)

Rf 0.45.

Análise Determinado: C, 49,79; H, 6.12; N, 8.82.

$C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  requere C, 49,41; H, 6,11; N, 9,10.

### Exemplo 17

Fumarato de cis-1-/(3,4-diclorofenil)acetil/-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)-piperidina (1:1)

(i) 2-Metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Hidrogenou-se uma mistura de 6-metilpiperidina-2-carboxaldeído (1,2 g), pirrolidina (0,78 g) e óxido de platina (0,15 g) em etanol (50 ml) à pressão atmosférica durante 30 min. Separou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo (1,6 g) por cromatografia em alumina (60 g, tipo UGI), eluindo com éter-hexano (1:1) para se obter o composto título como óleo móvel incolor (1,15 g).

Análise Determinado: C, 74,8; H, 9,1; N 16.2.

$C_{11}H_{16}N_2$  requere C, 75,0; H, 9.1; N 15,9%.

(ii) cis-2 Metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Hidrogenou-se a 562 kpa durante 18 h uma mistura do produto da fase (i) (1,0 g) e óxido de platina (0,25 g) em ácido acético. Separou-se o catalisador por filtração, e evaporou-se o filtrado em vazio. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano e lavou-se com hidróxido de sódio 2 N e água. Secaram-se os extractos orgânicos ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se e purificou-se o resíduo (1,0 g) por cromatografia em alumina (60 g, UGI) eluindo com éter e hexano

(1:1) para se obter o composto do título (0,65 g) como óleo.

T.l.c. Alumina - diclorometano - etanol (20:1), R<sub>f</sub> 0.8.

(iii) Fumarato de cis-1-/(3,4-diclorofenil)acetil/2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (1:1)

Adicionou-se a uma solução agitada do ácido 3,4-diclorofenilacético (0,62 g) em acetonitrilo (15 ml) à temperatura ambiente uma solução de 1,1'-carbonil-diimidazole (0,52 g) em acetonitrilo (10 ml), seguido após 15 min. de uma solução do produto da fase (ii) (0,58 g) em acetonitrilo (15 ml). Após agitação durante 3 h à temperatura ambiente, removeu-se o solvente em vazio e dissolveu-se o resíduo em diclorometano antes de se lavar com carbonato de sódio 2 N e água. Evaporaram-se os extractos secos ( $MgSO_4$ ) e purificou-se o resíduo (1,2 g) por cromatografia em alumina (80 g, Tipo UGII), eluindo com éter-hexano (1:1) e (2:1) para se obter a base como óleo (1,0 g). Converteu-se uma parte (0,4 g) no sal fumarato em acetato de etilo para se obter o composto do título como sólido (0,52 g), p.f. 185-7°C.

Análise Determinado: C, 56,6; H, 6,5; N, 5,65.

$C_{19}H_{26}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_9$  requere C, 56,9; H, 6,25; N, 5,75%.

#### Exemplo 18

cis-1-/(3,4-diclorofenil)acetil/4-fenil-2-(1-pirrolidinilmetil)-piperidina

(i) Cloridrato de 2-(clorometil)-4-fenilpiridina

Tratou-se uma solução de 4-fenil-2-piridinometanol (1,57 g) em éter (5 ml) com cloreto de hidrogénio em éter (cerca de 5 ml). Separou-se o sólido resultante por filtração e adicionou-se a cloreto de tionilo redestilado (7,5 ml) a cerca de 0°C. Agitou-se a solução castanha a cerca

de 0°C durante 2 h e a 22°C durante 0,5 h. Adicionou-se éter (100 ml) e separou-se o sólido resultante por filtração para se obter o composto do título como sólido (1,81 g).  
T.l.c. Sílica (Diclorometano, etanol e amoniaco 200:8:1)  
Rf 0,7

(ii) 4-Fenil-2-(1-pirrolidinilmetil)piridina

Adicionou-se o produto da fase (i) (14,0 g) a uma solução de pirrolidina (17,0 ml) em água (80 ml) a 22°C. Agitou-se a solução durante 1 h a 22°C e em seguida adicionaram-se hidróxido de potássio (40 g), diclorometano (200 ml) e água (200 ml). Agitou-se a mistura durante 0,25 h e separaram-se as fases.

Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (100 ml) e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água (2 x 100 ml), solução salina saturada, secou-se e evaporou-se para se obter um óleo (15,2 g), uma parte do qual (0,5 g) foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano, etanol e amoniaco (200:8:1) para se obter o composto do título como óleo (0,4 g).

T.l.c. Sílica (Diclorometano, etanol e amoniaco 200:8:1)  
Rf 0,4

(iii) cis-4-Fenil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (1)

Adicionou-se um excesso de cloreto de hidrogénio em éter a uma solução agitada do produto da fase (ii) (5,0 g) em acetato de etilo (30 ml). Separou-se o filtrado resultante por filtração e cristalização de uma mistura de metanol e acetato de etilo para se obter o sal clorídrico como sólido (4,3 g). Hidrogenou-se uma solução do sal em ácido acético glacial (100 ml) a 22°C e à pressão atmosférica num catalisador de Adams (500 mg). Quando terminou a absorção adicionou-se mais catalisador de Adams (500 mg) e hidrogenou-se ainda mais a mistura. Passadas 20 h fil-

trou-se a mistura e evaporou-se o filtrado combinado para se obter um óleo. Repartiu-se o resíduo entre carbonato de sódio 2N (100 ml) e diclorometano (100 ml). Secou-se a fase orgânica para se obter um óleo (3,3 g) que foi purificado por cromatografia rápida e HPLC preparativa para se obter o composto do título como óleo (0,36 g).

T.l.c. Sílica (diclorometano/metanol/amoniaco 200:8:1)

Rf 0,4

(iv) cis-1-/(3,4-Diclorofenil)acetil-7-4-fenil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Seguindo o processo do Exemplo 1 (vii) o produto da fase (iii) (143 mg) produziu o composto do título como óleo (164 mg) após purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/etanol/amoniaco (300:8:1)

T.l.c. Sílica (diclorometano, etanol, e amoniaco 300:8:1)

Rf 0,2.

#### Exemplo 19

Cloridrato de 1-/(3,4-diclorofenil)acetil-7-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidinilideno/acetato de metilo

Adicionou-se gota a gota uma solução do fosfonoacetato de trimetilo (0,54 g) em tetrahidrofurano seco, destilado (10 ml) a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (57%, 134 mg, 3,2 mmol) em tetrahidrofurano seco, deslado (40 ml) a 22° em azoto. Agitou-se a mistura resultante durante 15 min. e tratou-se com uma solução do produto do Exemplo 8 em tetrahidrofurano seco, destilado (10 ml). Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 2,25 h em azoto, arrefeceu-se, diluiu-se com acetato de etilo (50 ml), e lavou-se com solução salina saturada (50 ml). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (50 ml) e secaram-se os extractos orgânicos combinados e evaporaram-se para

se obter um óleo que foi purificado por cromatografia rápida em silica eluindo com uma mistura de diclorometano, etanol e amoniaco (300:8:1) para se obter um óleo (0,85 g). Combinou-se o óleo com material de uma reacção semelhante (0,7 g) e purificou-se por h.p.l.c. preparativa e cromatografia rápida em trietilamina-sílica desactivada eluindo com uma mistura de hexano, clorofórmio, e trietilamina (60:40:1)

para se obter um óleo (130 mg). Dissolveu-se o óleo em éter (2 ml) e tratou-se com cloreto de hidrogénio etéreo. Separou-se o sólido resultante por filtração e lavou-se com éter para se obter o composto do título (89 mg) p.f. 70-80°C.

T.l.c. sílica (Diclorometano, etanol, e amoniaco 300:8:1).

A eluição múltipla revelou os dois isómeros a Rf 0,49 e Rf 0,52.

h.p.l.c. revelou a proporção do isómero I em relação ao isómero II de 86:14.

Obteve-se mais quantidade do composto do título a partir da coluna desactivada com trietilamina mas com uma proporção de isómeros, detectada por h.p.l.c., de 60:40.

#### Exemplo 20

#### Cloridrato de 8-/(3,4-diclorofenil)acetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-1-dia-4,8-diazaspiro/[4,5]decano

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 8 (0,22 g) em acetonitrilo seco (3 ml) com cloridrato de 2-aminoetanotiol (0,1 g) seguida de peneiro molecular 4 Å (0,2 g). Agitou-se a mistura reaccional durante 18 h, filtrou-se e evaporou-se o filtrado em vazio. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco 200:8:1 para se obter um resíduo oleoso (80 mg) que foi dissolvido em éter dietílico (10 ml) e tratado com cloreto de hidrogénio etéreo para se obter

o composto título como sólido branco (65 g) p.f. 165-170°C.

Exemplo 21

8-/- (3,4-Diclorofenilacetil)-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ditia-3-azaspiro/-4.5/decano

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 8 (0,25 g) e etanoditiol (0,1 ml) em diclorometano seco (5 ml) a 0°-5°C com eterato de trifluoreto de boro (0,20 ml, 0,16 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 h. Adicionou-se hidróxido de sódio aquoso (2 M, 5 ml) e extraiu-se o produto com diclorometano (2 x 15 ml). Setaram-se os extractos combinados e evaporaram-se para se obter um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniáaco 200:8:1 para se obter um sólido que foi cristalizado de uma mistura de acetato de metilo e hexano para se obter o composto título como sólido (0,155 g) p.f. 119-120°C.

T.l.c. SiO<sub>2</sub> Diclorometano/metanol/amoniáaco 150:10:2 Rf 0.7.

Análise Determinada: C, 53,87; H, 5,79; N, 6,11; S, 14,37.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> requere C, 53,92; H, 5,88; N, 6,29; S, 14,40%.

Exemplo 22

Sal de trans-1-/- (3,4-Diclorofenilacetil)-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina com ácido fumárico (1:1)

(i) trans-2-Metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 8 (0,25 g) e etanoditiol (0,1 ml) em diclorometano seco (5 ml) a 0°-5°C com eterato de trifluoreto de boro (0,020 Ml, 0,16 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 h. Adicionou-se hidróxido de sódio aquoso (2 M, 5 ml) e extraiu-se o produto com diclorometano (2 x 15 ml).

Secaram-se os extractos combinados e evaporaram-se para se obter um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco 200:8:1 para se obter um sólido que foi cristalizado de uma mistura de acetato de metilo e hexano para se obter o composto título como sólido (0,155 g) p.f. 119-120°C.

T.l.c. SiO<sub>2</sub> Diclorometano/metanol/amoniaco 150:10:2 Rf 0.7.

Análise Determinado: C, 53,87; H 5,79; N, 6,11; S, 14,37.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> requere C, 53,92; H 5,88; N, 6,29; S, 14,40%.

### Exemplo 22

#### Sal de trans-1-/(3,4-diclorofenil)acetil-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina com ácido fumárico (1:1)

Hidrogenou-se uma solução de 2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina (4,75 g) em ácido acético glacial (75 ml) à pressão atmosférica e à temperatura ambiente em óxido de platina (0,5 g) durante 19 h. Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado em vazio. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (100 ml) e lavou-se a solução com hidróxido de sódio aquoso (2 N, 75 ml e 5 N, 20 ml). Combinaram-se as lavagens aquosas e lavaram-se com diclorometano (2 x 100 ml). Secaram-se os extractos combinados e concentraram-se em vazio para se obter um óleo (4,56 g) que foi purificado por destilação em vazio para se obter um óleo incolor (3,7 g) p.e. 120°C / 0,4 mbar. Furi ficou-se ainda uma aliquote (2,5 g) por cromatografia rápida eluindo com diclorometano-metanol-amoniaco (75:8:1) para se obter inicialmente o composto cis (1,98 g) e posteriormente o composto do título como óleo incolor (65 mg).

T.l.c. Sílica/Diclorometano:metanol:amoniaco (75:8:1  
Rf 0,10.

(ii) Sal de trans-1-/(3,4-diclorofenil)acetil-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina do ácido fumárico (1:1)

Preparou-se o composto do título como pó (122 mg) a partir do produto da fase (i) (141 mg) pelo processo do Exemplo 1 (vii) após purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol:amoniaco (200:8:1) e a formação de sal fumarado, p.f. 169-172°C.

Análise Determinado: C, 56,7; H, 6,25; N, 5,6.

$C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$  requere C, 56,9; H, 6,2; N, 5,8%.

### Exemplo 23

Clorocrato de 1-/-(3,4-diclorofenil)acetil-6-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinocarboxilato hidrocloridrato de cis-metilo

#### (i) 6-(1-pirrolidinilmetil)piridina-3-carboxilato de metilo

Agitou-se a 22°C uma solução de 6-metil-3-piridinocarboxilato de metilo (0,43 g), N-bromossuccinimida (0,59 g) e peróxido de benzoílo (50 mg) em tetracloreto de carbono anidro (10 ml) e irradiou-se com uma lâmpada de 200 W durante 2 dias. Adicionou-se pirrolidina (2,4 ml) e após 15 min a solução foi repartida entre diclorometano (20 ml) e solução de carbonato de sódio 2N (20 ml). Lavou-se a fase orgânica com água, solução salina saturada, secou-se e evaporou-se para se obter um óleo (0,68 g).

Purificou-se o óleo por cromatografia rápida eluindo com uma mistura de diclorometano, etanol e amoniaco (300:8:1) para se obter o composto título como óleo (0,22 g).

T.l.c. sílica (Diclorometano:metanol:amoniaco 0,88:300:8:1) Rf 0,5

#### (ii) 6-Pirrolidinilmetil)-3-piperidinocarboxilato de cis-metilo

Hidrogenou-se uma solução do produto da fase (i) (4,1 g) em ácido acético glacial (80 ml), a 22°C à pressão atmosférica em catalisador de Adams (3 g). Passadas 3 h a absorção de hidrogénio estava completa e filtrou-se a mistura nessa altura. Evaporou-se o filtrado para se obter um óleo que foi repartido entre uma solução de carbonato de sódio 2 N (100 ml) e diclorometano (100 ml). Extraiu-se ainda a fase aquosa com diclorometano (100 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução salina saturada, secaram-se e evaporaram-se para se obter um óleo (5,0 g). Purificou-se o óleo por cromatografia rápida eluindo com uma mistura de diclorometano, etanol e amoniaco (200:8:1) para se obter o composto título como óleo (2,6 g).

R.m.n. - indica uma mistura de cis:trans (3:1)

T.l.c. Silica (Diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 100:8:1) Rf 0,4.

(iii) Cloridrato de 1-(3,4-diclorofenil)acetil-6-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidina carboxilato de (cis)metilo

Adicionou-se uma solução de cloreto de 3,4-diclorofenilacetilo (2,53 g) em diclorometano anidro (20 ml) durante um período de 15 min a uma solução agitada arrefecida com gelo do produto da fase (ii) (2,32 g) e trietilamina seca (1,6 ml) em diclorometano seco (50 ml) e agitou-se a solução resultante a 22°C durante 18 h. Diluiu-se a solução com diclorometano (20 ml), lavou-se com solução 2 N de carbonato de sódio (50 ml), solução salina saturada, secou-se e evaporou-se para se obter um óleo (4,71 g). Purificou-se o óleo por cromatografia rápida eluindo com uma mistura de diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 (300:8:1) para se obter um óleo (2,1 g). A repurificação por cromatografia rápida eluindo com uma mistura de diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 (500:8:1) produziu a base livre do composto do título como óleo (0,996 g). Uma parte deste óleo (0,15 g) foi dissolvida em éter seco (5 ml) e foi adicionado um excesso de cloreto de hidrogénio

etéreo. Separou-se por filtração o precipitado resultante e cristalizou-se de uma mistura de acetato de etilo e hexano para se obter o composto do título como sólido cristalino (98 mg) p.f. 135-14°C

Análise Determinado: C, 52,7; H, 6,2; N, 5,9.

$C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 4.2H_2O$  requere C, 52,5; H, 6,1; N, 6,1%.

Exemplo 24

trans 1-/(3,4-Diclorofenil)acetil/6-(1-pirrolidinilmetil)-2-piperidinocarboxilato maleato de trans-metilo (1:1)

(i) 6-(1-pirrolidinilmetil)-2-piperidinocarboxilato de metilo

Preparou-se o composto do título como óleo (0,28 g) de 6-metil-2-piperidinocarboxilato de metilo (0,43 g) pelo processo do Exemplo 23 (i) após purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco (200:8:1).

T.l.c.  $SiO_2$  Diclorometano/metanol/amoniaco 150:8:1  
Rf 0,35

(ii) 6-(1-Pirrolidinilmetil)-2-piperidinocarboxilato de trans-metilo

Hidrogenou-se o produto da fase (i) (4,8 g) de acordo com o processo do Exemplo 23 (ii) para se obter o composto do título como óleo (0,3 g) após purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco (150:8:1).

T.l.c.  $SiO_2$  (Diclorometano/etanol/amoniaco 150:8:1) Rf 0,15

(iii) 1-/(3,4-diclorofenil)acetil/6-(1-pirrolidinilmetil)-2-piperidinocarboxilato maleato de trans-metilo (1:1)

Agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h uma mistura do ácido 3,4-diclorofenilacético (0,325 g) e carbonildiimidazole (0,26 g) em diclorometano seco (10 ml). Adicionou-se uma solução do produto da fase (ii) (0,30 g) em diclorometano seco (10 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 dias. Deitou-se a mistura reaccional em solução 2 M de carbonato de sódio (50 ml) e extraíu-se com diclorometano (250ml). Lavou-se o extracto orgânico com solução 2M de carbonato de sódio (30 ml), secou-se e evaporou-se em vazio. Purificou-se o resíduo (0,58 g) por cromatografia rápida eluindo com diclorometano, metanol e amoniaco (200:8:1) como eluente para se obter a base livre do composto do título como goma (0,76 g). A goma foi dissolvida em acetato de etilo (50 ml) e tratada com uma solução de ácido maleico (60 mg), em acetato de etilo para se obter um sólido que foi cristalizado de acetato de etilo para se obter o composto do título como sólido branco.

Análise Determinado: C, 54,52; N, 5,71; H, 5,17;

$C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_4$  requere C, 54,45; N, 5,71; H, 5,29%.

#### Exemplo 25

#### 1-(3,4-Diclorofenil)acetil-6-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

(i) 5-fenilmethoxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)piridina

Tratou-se uma solução de 5-(fenilmethoxi)-2-piridinometanol (3,45 g) em metanol (20 ml) com cloreto de hidrogenio em éter em excesso. Evaporou-se o solvente e triturou-se o resíduo com éter e filtrou-se. Adicionou-se o sal cloridrato resultante em 10 min arrefecendo com gelo a cloreto de tionilo agitado (14 ml). Fassadas 4 h a 0°C, adicionou-se éter (200 ml) e separou-se o precipitado por filtração. Adicionou-se em 10 min arrefecendo com gelo e com agitação a pirrolidina (6 ml) e água (12 ml). Após agitação durante 1 h, deixou-se a mistura reaccional em repouso durante

16 h, diluiu-se com solução 2 N de carbonato de sódio (20 ml) e extraíu-se com diclorometano (2 x 20 ml). Secaram-se os extractos e evaporaram-se e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de coluna eluindo com diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 (200:8:1) como eluente para se obter o composto do título como óleo (3,35 g).

T.l.c. SiO<sub>2</sub> (diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 (100:8:1)

Rf 0,32

Análise Determinado: C, 76,18; H, 7,64; N, 10,38.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O requere C, 76,09; H, 7,51; N, 10,44%.

(ii) 6-(1-Pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

Hidrogenou-se uma solução do produto da fase (i) (1,06 g) em etanol (100 ml) com 5% de Ródio em alumínia (1,0 g) a 517 kpa e 70°C durante 18 h. Filtrou-se a mistura reacional e filtrou-se o filtrado em vazio. Purificou-se o resíduo (0,8 g) em cromatografia rápida de coluna eluindo com diclorometano/metanol/amoníaco 140:10:2 para se obter o composto do título como óleo (0,26 g).

T.l.c. Sílica (diclorometano/metanol/amoníaco 75:10:2

Rf 0,2.

(iii) 1-/-(3,4-Diclorofenil)acetil/-6-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinol

Tratou-se uma solução do ácido 3,4-diclorofenilacético (0,64 g) em diclorometano seco (15 ml) com 1,1'-carbonildimidazole (0,51 g) em porções num período de 5 min. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 40 min e adicionou-se a uma solução do produto da fase (ii) (0,55 g) em diclorometano (20 ml). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 18 h, diluiu-se com diclorometano (50 ml) e lavou-se com solução aquosa de carbonato de sódio (2M, 2 x 10 ml). Secou-se o extracto orgânico, filtrou-se e evaporou-se em vazio para se obter um resíduo oleoso

(1,1 g). Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando diclorometano/metanol/amoniaco (200:8:1) como eluente para se obter o composto do título como óleo (0,32 g).

T.l.c. Sílica (diclorometano/metanol/amoniaco 150:8:1) Rf 0.5.

(iv) Cloridrato de 1-/(3,4-Diclorofenil)acetil/-6-(1-pirrolidinilmetil)-3-piperidinona

Preparou-se o composto do título como sólido (64 mg) a partir de um produto da fase (iii) (0,49 g) pelo processo do Exemplo 13 após purificação por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco (200:8:1) e formação do sal cloridrato, p.f. 193°C com amaciamento.

T.l.c. SiO<sub>2</sub> (diclorometano/metanol/amoniaco 150:8:1) Rf 0.25.

Análise Determinado: C, 52,72; H, 5,87; N, 6,80;  
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.4H<sub>2</sub>O requere C, 52,35; H, 5,81; N, 6,78%.

#### Exemplo 26

Cloridrato de 7-/(3,4-diclorofenil)acetil/-8-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa-7-azaspiro/4.5/decano

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 25 (0,16 g) ácido p-toluenossulfónico (0,14 g) e etanodiol (0,1 g) em tolueno seco (10 ml) em condições de Dean e Starke durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reacional fria com diclorometano (50 ml) e lavou-se a solução orgânica com solução aquosa de carbonato de sódio (1 M, 2 x 15 ml). Secou-se a solução orgânica e evaporou-se em vazio. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida eluindo com diclorometano/metanol/amoniaco (200:8:1) para se obter a base livre do composto do título como goma (0,12 g). Tratou-se uma solução da base livre em éter dietílico seco (10 ml) com cloreto de hidrogénio em éter. Lavou-se o precipitado resultante com éter dietílico (10 ml) para se obter o composto do

título como sólido.

T.l.c.  $\text{SiO}_2$  (diclorometano/metanol/amoniaco 150:8:1) Rf 0.3.

Análise Determinado: C, 53,31; H, 6,02; N, 6,12;

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  requere C, 53,40; H, 6,05; N, 6,23%

Exemplo 27

cis-1-/- (4-Clorofenoxy)acetil-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (267 mg) a uma solução agitada de ácido 4-clorofenoxiacético (310 mg) em diclorometano seco (20 ml) e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente em azoto durante 1,5 h. Adicionou-se uma solução do produto do Exemplo 17 (ii) (200 mg) em diclorometano seco (10 ml) e agitou-se a mistura durante 18 h em azoto e aqueceu-se sob refluxo durante 4 h. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo (30 ml) e aqueceu-se sob refluxo durante 18 h. Lavou-se a solução com solução de carbonato de sódio (2 N, 3 x 20 ml), secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporou-se a fase orgânica para se obter um óleo castanho (305 mg) que foi purificado por cromatografia rápida eluindo com diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (200:8:1) para se obter o composto do título como óleo castanho (124 mg).

Análise Determinado: C, 64,0; H, 7,6; N, 7,6.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ClO}_2 \cdot 0.36\text{H}_2\text{O}$  requere: C, 63,9; H, 7,8; N, 7,8%.

T.l.c.  $\text{SiO}_2$  (Diclorometano:metanol:amoniaco; 200:8:1)

Rf 0.14.

Os seguintes Exemplos ilustram composições farmaceuticas contendo o cloridrato de 8-/- (3,4-diclorofenil) acetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa 8-aza-4.5/- e spirodecano como ingrediente activo. Podem formular-se outros compostos com a fórmula (I) de modo semelhante.

COMPRIMIDOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL

COMPRESSÃO DIRECTA

mg/comprimido

Ingrediente activo	20
Hidrogeno Fosfato de Cálcio B.P.*	75,5
Croscarmelose de sódio USP	4
Esteearato de magnésio B.P.	0,5
Peso de compressão	100 mg

\* de uma qualidade adequada para compressão directa

Peneira-se o ingrediente activo antes da sua utilização. O hidrogenofosfato de cálcio, croscarmelose de sódio e o ingrediente activo são pesados num saco limpo de polietileno. Os pós são misturados por agitação vigorosa e em seguida pesa-se o esteearato de magnésio e adiciona-se à mistura que é seguida bem misturada. Comprime-se a mistura utilizando uma máquina de fazer comprimidos de Manestry F 3 equipada com punções de fundo plano com 5,5 mm, para se obterem comprimidos com o peso pretendido de 100 mg.

Os comprimidos podem também ser preparados por outros processos convencionais como por exemplo granulação húmida.

Podem preparar-se comprimidos com outras potências alterando a proporção de ingrediente activo para lactose ou o peso de compressão e utilizando punções adequados.

Os comprimidos podem ser revestidos com filme com materiais formadores de filme adequados, como por exemplo hidroxipropil metilcelulose, utilizando técnicas convencionais. Alternativamente podem revestir-se os comprimidos

com açúcar.

#### INJEÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

mg/ml

Ingrediente activo	5
Cloridrato de sódio BP	como necessário
Água para injecções BP 0,5 a 2ml	

#### INFUSÃO INTRAVENOSA

Solução aquosa a 5% de dextrose BP	10-100ml
Ingrediente activo	700 mg
Cloreto de sódio BP	como necessário

Para infusão a uma taxa de 700 mg por hora

Pode adicionar-se cloreto de sódio para ajustar a tonacidade da solução e pode ajustar-se o pH, utilizando uma substância ácida ou alcalina, para a estabilidade óptima e/ou facilitar a solução do ingrediente activo.

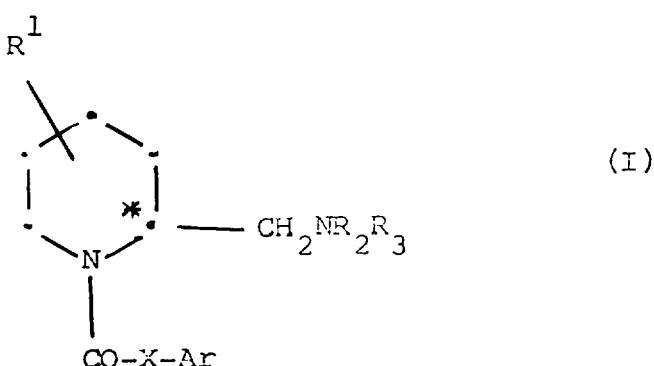
Alternativamente podem também utilizar-se sais tampão adequados.

A solução é preparada, clarificada e introduzida em ampolas de dimensão conveniente seladas por fusão do vidro. A injecção é esterilizada por aquecimento num autoclave utilizando um dos ciclos aceitáveis. Alternativamente a solução pode ser esterilizada por filtração e introduzida em ampolas esterilizadas em condições assépticas. A solução pode ser embalada numa atmosfera inerte de azoto com outro gás adequado.

## REIVINDICAÇÕES

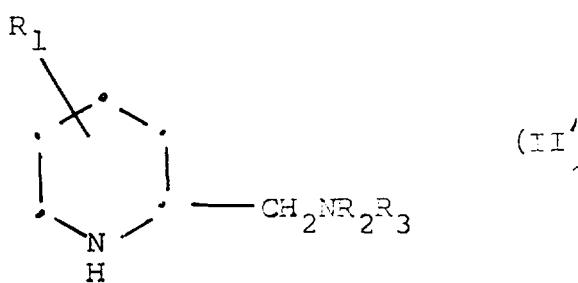
- 1º -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I)



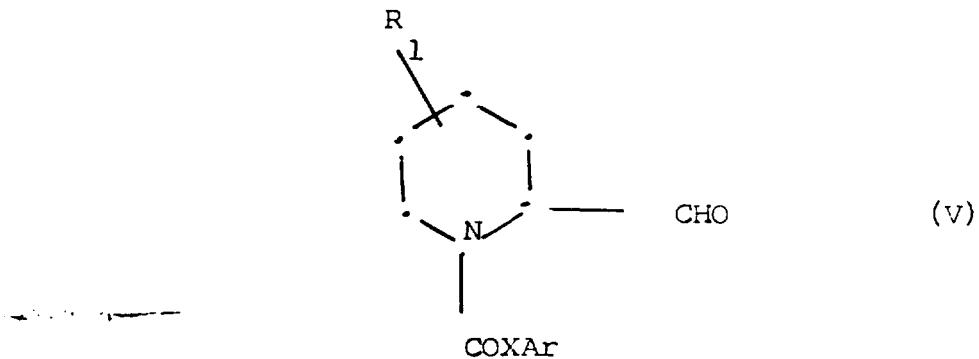
na qual  $R_1$  representa hidroxi, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , carboxialquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, oxo, amino, carboxi, amido,  $-NR_4COR_5$  (em que  $R_4$  e  $R_5$  representam ambos alquilo ( $C_{1-6}$ ), metilideno opcionalmente substituído ou, juntamente com o átomo de carbono a que está ligado,  $R_1$  forma um anel de 5 ou 6 membros contendo ou um ou mais heteroátomos,  $R_2$  e  $R_3$  são iguais ou diferentes e são alquilo  $C_{1-6}$  ou alcenilo  $C_{3-6}$ , ou  $-NR_2R_3$  forma um anel com 5 membros, contendo opcionalmente um átomo de oxigénio adjacentes ao azoto, ou com 6 membros, anel que contém opcionalmente uma unidade de insaturação e que é não-substituído ou substituído com hidroxi, oxo, metilideno opcionalmente substituído,  $-COR_6$ , em que  $R_6$  representa alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR_7$  ou  $-NHR_7$ , e  $R_7$  representa hidrogénio, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, aralquilo  $C_{1-6}$  ou  $=NOR_8$ , em que  $R_8$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , X representa uma ligação simples,  $-CH_2-$  ou  $-CH_2O-$ , Ar representa um radical fenilo substituído, e dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por:

- (A) fazer-se reagir um composto com a fórmula (II)



na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são como acima definidos, com um ácido  $\text{Ar}_2\text{XCO}_2\text{H}$ , em que  $\text{Ar}$  e  $X$  são como acima definidos, ou com um agente acilante a ele correspondente ou um seu sal, ou

- (B) fazer-se reagir um composto com a fórmula (V)



na qual  $R_1$ ,  $X$  e  $\text{Ar}$  são como acima definidos, com uma amina  $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$ , em que  $R_2$  e  $R_3$  são como acima definidos, na presença de um agente redutor, ou

- (C) submeter-se outro composto com a fórmula (I) a uma reacção de interconversão, e se necessário ou desejado submeter-se o composto resultante de qualquer das fases (A) a (C) a uma ou duas reacções adicionais compreendendo:

- (i) converter-se um composto com a fórmula (I) ou um seu sal num s eu sal fisiologicamente aceitável.
- (ii) resolver-se uma mistura racémica para se obter um enantiómero específico.
- ...

- 2<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o substituinte R<sub>1</sub> estar ligado à posição -3, 4 ou 6 do anel de piperidina.

- 3<sup>a</sup> -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado por R<sub>1</sub> representar alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo ou em conjunto com o átomo de carbono a que está ligado formar um anel de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos.

- 4<sup>a</sup> -

Processo de acordo com as reivindicações 1 à 3 caracterizado por -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> representar um anel de tetrahidropiridina ou pirrolidina.

- 5<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> representar um anel de pirrolidina.

- 6<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por R<sub>1</sub> representar -CH<sub>3</sub> e o substituinte R<sub>1</sub> estar na posição-3 ou -6.

- 61 -

- 7<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por R<sub>1</sub> representar =O, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano ou tiazolididina e o substituinte R<sub>1</sub> estar na posição-4.

- 8<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

8--(3,4-Diclorofenil)acetil7-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-dioxa 8-aza4.57spirodecano;

1--(3,4-Diclorofenil)acetil7-2-(1-pirrolidinilmetil)-4-piperidona;

8--(3,4-Diclorofenil)acetil7-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil7-1,4-dioxa-8-azaspiro4.57decano

1--(3,4-Diclorofenil)acetil7-3-metil-2-(1-pirrolidinilmetil)piperidina;

8--(3,4-Diclorofenil)acetil7-7-(1-pirrolidinilmetil)-1-tia-4,8-diazaspiro4.57decano;

8--(3,4-Diclorofenil)acetil7-7-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ditia-8-azaspiro4.57decano;

cis-1--(3,4-Diclorofenil)acetil7-2-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)piperidina;

e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 9<sup>a</sup> -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 caracterizado por na fase (A) a reacção ser

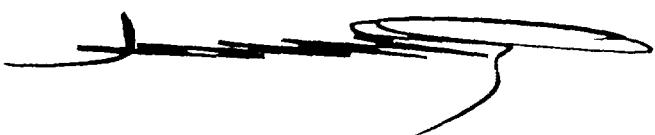
efectuada utilizando um agente acilante correspondente à fórmula (II) a uma temperatura entre -50 e +50°C, opcionalmente na presença de uma base.

- 10<sup>a</sup> -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 caracterizado por na fase (B) a redução ser efectuada com cianoborohidreto de sódio.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na Grã-Bretanha em 23 de Fevereiro de 1988, sob o nº 8804104.

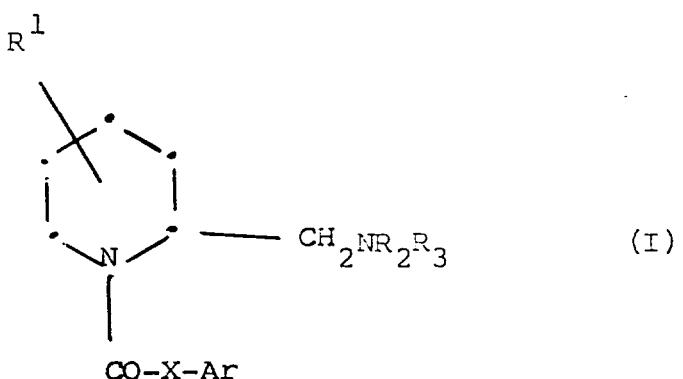
Lisboa, 22 de Fevereiro de 1989  
**• AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**



RESUMO

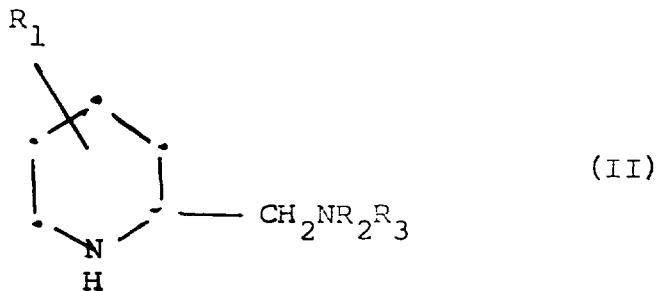
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA PIPERIDINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I)



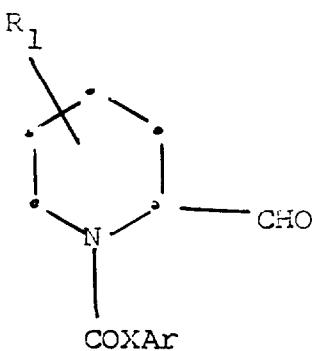
que compreende

- (A) fazer-se reagir um composto com a fórmula (II)



com um ácido  $\text{ArXCO}_2\text{H}$ , ou com um agente acilante correspondente a ele ou um seu sal, ou

- (B) fazer-se reagir um composto com a fórmula (V)



(v)

na presença de um agente redutor, ou

- (c) submeter-se outro composto com a fórmula (I) a uma reacção de interconversão, e se necessário ou desejando submeter-se o composto resultante de qualquer das fases (A) a (C) a uma ou duas reacções adicionais compreendendo:

(i) converter-se um composto com a fórmula (I) ou um seu sal num seu sal fisiologicamente aceitável.

(ii) resolver-se uma mistura racémica para se obter um enantiomero específico.